T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

GAMMA-AMİNOBÜTİRİK ASİT B RESEPTÖR 2 (GABBR2) GEN POLİMORFİZMLERİNİN AURALI MİGREN İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Abdulgani TATAR

ERZURUM - 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **III**
ONAY ..... **IV**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **V**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VI**
ÖZET ..... **VII**
ABSTRACT ..... **VIII**
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Migrenin Tanımı 2
2.2. Migrenin Tarihçesi 3
2.3. Tanı ve klinik sınıflama 4
2.4. Migrenin etiyolojisi ve patogenezi 7
2.4.1. Migren Aurasında Kortikal Yayılan Depresyon 9
2.4.2. Trigeminovasküler Sistemin Aktivasyonu 9
2.4.3. Periferal ve Santral Beyin Alanlarının Uyarılması 10
2.5. Migrenin epidemiyolojisi 12
2.6. Migren ve klinik özellikleri 13
2.7. Migrende tetikleyici faktörler 14
2.8. Migrenin Tedavisi 14
2.8.1.Nonnfarmakolojik Tedavi 15
2.8.2. Farmakolojik Tedavi 15
2.9. Migren ve Genetik 20
2.9.1. Migren genetiği 20
2.9.2. Genetik polimorfizm kavramı 23
2.9.3. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP) 25
2.10. GABA ve Fizyolojisi 26
2.10.1. GABA A reseptörleri 27
2.10.2. GABA B reseptörleri 28
2.10.3. GABA C reseptörleri 30
2.10.4. GABA fizyolojisi 30
2.11. GABBR2 gen özellikleri 31

3. HASTA ve YÖNTEM 33
3.1. Kullanılan Teknikler 33
3.2. Real-Time PCR'ın avantajları 33
3.3. Real-Time PCR'ın dezavantajları 34
3.4. Araştırmanın tanımlanması ve yürütülmesi 39
3.5. İstatiksel Değerlendirme 40
3.6. Kandan DNA izolasyonu 41
3.7. Real-Time PCR ile SNP analizi 42
3.8. Kullanılan alet ve cihazlar 50
4. BULGULAR 51
4.1. Klinik Bulgular..... 51
4.2. Genetik Bulgular 61
5. TARTIŞMA 63
6. KAYNAKLAR 75
7. EKLER 97
EK-1. Auralı Migren Klinik Sorgulama Formu
EK-2. Hasta Onam Formu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli vaktini ayıran ve yol gösteren, tez danışmanım ve hocam Doç.Dr. Abdulgani Tatar'a, anabilim dalımız öğretim üyelerinden olan, uzmanlık eğitimimde desteklerini esirgemeyen ve kıymetli fikirlerinden istifade ettiğim Yrd. Doç.Dr. Şener Taşdemir'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında beraber çalışma fırsatını bulduğum saygıdeğer hocam Prof.Dr. Sıtkı Öztaş'a ve çok sevdiğim kıdemlilerim Yrd.Doç.Dr. Zeynep İpek Ocak ve Yrd.Doç.Dr. Murat Kara'ya

Asistanlığım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum yardımlarını hiçbir zaman unutmayacağım Dr. Çiğdem Yüce Kahraman, Dr. Oğuzhan Yaralı, Dr. İbrahim Şahin ve Dr. Haktan Bağış Erdem'e,

Bölümümüzün huzurlu, dingin ve bir o kadar verimli çalışmasını sağlayan çok değerli personeline,

Yetişmemi, sorgulamayı ve araştırmayı sevmemi sağlayan, eğitimim için maddi manevi her türlü fedakârlığı yapan, üzerimde büyük hakları ve emeği olan annem ve babama,

Çalışmalarım boyunca gerek eş gerekse meslektaş kimliği ile her zaman maddi, manevi, mesleki desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Gökhan'a,

Uzmanlık eğitimi sürecimde dünyaya gelen ve hayatımızın neşe kaynakları olan kızlarım Elif Nehir ve Kübra Nil'e,

Kişiliğimin oluşmasında çok önemli bir paya sahip olduğunu düşündüğüm çok özlediğim memleketim Trabzon ve Karadeniz'e

Teşekkür ediyorum.

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 25.04.2012 tarih ve 35 sayılı yazısı ile " **GAMMA-AMİNOBÜTİRİK ASİT B RESEPTÖR 2 (GABBR2) GEN POLİMORFİZMLERİNİN AURALI MİGREN İLE İLİŞKİSİ** " konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 28.06.2009 tarih ve 4 sayılı oturumunun 211 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 16.05.2012 tarih ve 2 sayılı oturumunun 20 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo **Sayfa No**

Tablo 1. Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) 2004 Baş Ağrısı Sınıflaması 4
Tablo 2. IHCD-II 2004 Migren Sınıflandırması 6
Tablo 3. Literatürde Yayınlanmış Migrenle İlgili Bazı Genler ve Lokusları 22
Tablo 4. NCBI Entrez Gene' e göre GABBR2 31
Tablo 5. rs967932 için PCR İçeriği 43
Tablo 6. rs967932 için Real-Time PCR programı 44
Tablo 7. rs138891926 için Real-Time PCR programı 44
Tablo 8. rs138891926 için PCR İçeriği 45
Tablo 9. Sonuçların yorumlanması 46
Tablo 10. Auralı Migrenlilerin Cinsiyete Göre Sosyodemografik Özellikleri 52
Tablo 11. Auralı Migrenlilerin Aile Öyküsüne Göre Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı 53
Tablo 12. Auralı Migrenlilerin Cinsiyete Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı 54
Tablo 13. Auralı Migrenlilerin Aile Öyküsüne Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı 56
Tablo 14. Auralı Migrenlilerde Tetikleyici Faktörlerin Cinsiyete Göre Etkili Olma Yüzdeleri 57
Tablo 15. Auralı Migrenlilerde Tetikleyici Faktörlerin Ailesel Yığılmaya Göre Etkili Olma Yüzdeleri 58
Tablo 16. Auralı Migrende Bazı Sayısal Klinik Parametrelerin Ortalama Değerlerinin Kıyaslanması 59
Tablo 17. Auralı Migrenin Akrabalık Derecesi ve Cinsiyetle Değerlendirilmesi 60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Adı **Sayfa No**

Şekil 1. Migren Tedavisi 15
Şekil 2. GABBR2 geninin yapısal kısımları 32
Şekil 3. GABBR2 geninden seçilen SNP bölgelerinin yerleşimi 42
Şekil 4. Auralı Migrende Akrabalık ve Cinsiyet İlişkisi 51
Şekil 5. rs967932 polimorfizminin Grafiksel Analizi 61
Şekil 6. rs138891926 polimorfizminin Grafiksel Analizi 61
Şekil 7. rs967932 polimorfizmi ve akrabalık ilişkisi 62

ÖZET

Migren, nörolojik ve non-nörolojik belirtilerle karakterize, ataklarla seyreden bir baş ağrısı sendromudur. Migrende fizyopatoloji karmaşıktır. Bugün için genetik, vasküler değişiklikler, hipotalamik disfonksiyon, nörotransmitterler, trigeminovasküler anormallikler ve nörojenik inflamasyon ve diğer çevresel faktörlerin migren patofizyolojisinde ortak rolü olduğu kabul edilmektedir. Migren etiyolojisinde genetik yatkınlığın önemi uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak bu genetik aktarımın şekli halen tam olarak ortaya konulamamıstır. Bununla beraber birden fazla genin rol aldığı düşünülmektedir.

Migrenin en dikkat çeken tetikleyici sebebi serebral korteksin aşırı uyarılabilirliğidir. Auralı migren hastalarının serebral korteksinin inhibisyonunun kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Gama-aminobutirat, (GABA) bir aminoasittir ve merkezi sinir sisteminde ve retinada bilinen en iyi presnaptik inhibitör nörotransmitterdir. Santral sinir sistemindeki tüm sinapsların yaklaşık olarak %40'ının nörotransmisyonda GABA'yı kullandığı düşünülmektedir. GABA salgılayan internöronlar spinal kord dâhil tüm santral sinir sisteminde mevcuttur.

Bu çalışmada GABBR2 geninde rs967932 ve rs138891926 polimorfizmlerinin auralı migren klinik tablosu ile ilişkili olup olmadığına bakılmıştır. Çalışmamıza, 112 auralı migren hastası ve 115 sağlıklı gönüllü dahil edildi. DNA izolasyonları yapılarak GABBR2 geninde iki bölge (rs967932 ve rs138891926) polimorfizm açısından değerlendirildi. GABBR2 geninde bu iki bölgenin polimorfizmi bakımından kontrol ve hasta grubu arasında bir ilişki bulunamadı. Ayrıca auralı migren hastalarına klinik bulguları sorgulayan bir anket ve her hastaya soyağacı incelemesi yapıldı. Bu anketten elde edilen bilgilere göre akrabalarında auralı migren olanların hastalık şiddeti akrabalarında migren olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Yapılan soyağacı incelemesi ve anket sonuçları hastalığın multifaktöryel bir kalıtım gösterdiği yönünde deliller göstermektedir.

Elde edilen veriler sonucunda auralı migren ile GABBR2 geninin rs967932 ve rs138891926 polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen geniş topluluklarda yapılacak GABBR2 geninin farklı bölgelerini içeren geniş polimorfizm çalışmalarında farklı sonuçlar bulunabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Migren, GABBR2, Polimorfizm, Multifaktöryel Kalıtım, rs967932, rs138891926

ABSTRACT

Migraine is a syndrome of headache occurring with attacks, which is characterized with neurologic and non-neurologic symptoms. Physiopathology is complex in migraine. Today, it is accepted that genetic, vascular changes, hypothalamic dysfunction, neurotransmitters, trigeminovascular abnormalities, neurogenical inflammation and other environmental factors play a common role in migraine physiopathology. The importance of genetic tendency in migraine ethiology has long been known. However, the form of this genetic transfer has not still been demonstrated exactly. On the other hand, more than one gene is thought to play a role.

The most striking triggering reason for migraine is the hyperexcitability of cerebral cortex. The previous studies showed that the inhibition of the cerebral cortex of the patients with migraine with aura is at the lower level than that of the control group. Gama-aminobutirat (GABA), is an aminoacid and the best-known presnaptic inhibitor neurotransmitter in the central nervous system and retina. It is thought that nearly % 40 of all the snaps in the central nervous system use GABA in neurotransmission. Interneuron releasing GABA is available in all the central nervous system including spinal cord.

The study investigated whether rs967932 and rs138891926 polymorphisms in GABBR2 are related with clinical table for migraine with aura (MA). We included 112 patients with MA and 115 healthy volunteers in the study. DNA isolations were carried out, and two regions (rs967932 and rs138891926) in GABBR2 gene were assessed in terms of polymorphism. No relation was established in GABBR2 gene between control and patient group in terms of the polymorphism of these two regions. In addition, a survey was applied to the patients with MA questioning the clinical findings and pedigree of each patient was investigated. According to the information obtained from the survey, the intensity of the illness of patients who have relatives with migraine with aura was found to be higher than those who have relatives with no MA. Investigation of family pedigree and survey results demonstrate evidence that the illness has a multifactorial inheritance.

Although, there was not any meaningful relation between the MA and rs967932 and rs138891926 polymorphisms of GABBR2 gene, it can be thought that a more comprehensive study on polymorphism containing different parts of GABBR2 gene to be carried out for a larger group of community can find different results.

Key Words: GABBR2, polymorphism, multifactorial inheritance, rs967932, rs138891926

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, nörolojik ve non-nörolojik belirtilerle karakterize, ataklarla seyreden bir baş ağrısı sendromudur. Migrende fizyopatoloji karmaşıktır. Bugün için genetik ve çevresel faktörler, vasküler değişiklikler, hipotalamik disfonksiyon, nörotransmitterler, trigeminovasküler anormallikler ve nörojenik inflamasyonun ortak rolü olduğu kabul edilmektedir. Migren etiyolojisinde genetik yatkınlığın önemi uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak bu genetik aktarımın şekli halen tam olarak ortaya konulamamıştır. Bununla beraber birden fazla genin rol aldığı düşünülmektedir.

Migrenin spesifik patofizyolojisi bilinmemektedir, buna rağmen trigeminal sinir aksonlarının yüksek aktivasyonu ile gelişebildiği düşünülüyor. Bunun sonucu olarak sinir uçlarından nöropeptid salınımı olur ve bu da kan damarlarında inflamasyona ve vazodilatasyona neden olur. Nöropeptidlere verilen bu yanıt ve sinir sonlanmalarındaki hassasiyet baş ağrısının nedeni olarak anlaşılmıştır (1, 2). Trigeminal sinir aksonlarınının aktivasyonuna neden olan birçok tetikleyici faktör vardır.

En dikkat çeken tetikleyici sebep serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği teorisidir. Bu teori 2001 yılında yapılan bir çalışmada ortaya sürülmüştür. Transkranial manyetik stimülasyondan sonra, auralı migren hastalarında visüel korteksin, kontrol gurubuna göre uyarılma yönünden daha hassas olduğu saptanmıştır. Bu da auralı migren hastalarının serebral korteksinin inhibisyonunun kontrol gurubuna göre daha düşük seviyede olduğunu göstermiştir (3). Diğer bazı çalışmalara göre de bu inhibisyon kaybının *gamma-aminobutyric acid* (GABA) kaskadıyla ilişkisi olabilir (4, 5). Birçok çalışma da GABA A reseptör aktivitesinde ve ekspresyonundaki azalma beyindeki azalmış inhibisyonun nedeni olarak gösteriliyor (6, 7). Sonuç olarak migrenli bireylerde GABA reseptör aktivasyonu ve ekspresyonu azalmış olabilir. Genlerin herhangi bir bölgesindeki polimorfizmler, söz konusu genin işleyişini ya da ekspresyonunu etkileyebilir.

Biz de bu çalışmada auralı migrenli hastalarda etyolojide rol oynadığını düşündüğümüz GABBR2 geni ile iki polimorfizmi araştıracağız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migrenin Tanımı

Ağrı *(pain)* kelimesi; latince *poena* (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmektedir (8). Ağrı duyusu, genel olarak vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanabilir. Bir doku hasarına bağlı olan veya olmayan, kişiden kişiye farklılık gösteren bir duyu olarak tanımlanmaktadır (9). Uluslararası Ağrı Sınıflandırmaları Birliği (*The International Assosication for the Study of Pain - IASP*)'ne göre ise ağrı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden ya da bu hasar ile tanımlanabilen, hoşa gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir. Ağrı çok boyutlu olup, nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, bilişsel, ruhsal ve çevresel yönleri olan bir durumdur (10). Ağrı tiplerinden biri olan baş ağrısı, insanlığın var oluşundan bu yana, çok sık karşılaşılan önemli bir sorundur. Populasyon temelinde yapılan çalışmalar ile hayat boyunca, en az bir defa herhangi bir tip baş ağrısından etkilenme oranının erkeklerde %90 ve kadınlarda %95 olduğu tahmin edilmektedir (11). Baş ağrısı hastaneye başvuran hastalar arasında en yoğun şikayetlerden biridir. Ayırıcı tanıda iyi bir anamnez, nörolojik muayne ve gerekirse ileri tanı yöntemleri kullanılarak baş ağrısının primer veya sekonder olduğu saptanmalıdır. Baş ağrılarının %90 ını primer baş ağrıları oluşturur. Primer baş ağrılarından olan migren, ağrının şiddeti, hayat kalitesine etkisi, ekonomik etkisi bakımından çok önemlidir (12).

Başın ağrıya duyarlı yapıları; kafa derisi ve bunun besleyici damarları, baş ve boyun damarları, büyük venöz sinüsler, kafa tabanı durasının bir kısmı, dural arterler, fasial sinir, nervus abducens ve trigeminal sinirler ve diğer servikal sinirlerdir. Kraniyum, beyin parankimi, dura ve piamaterin çoğu, ventriküllerin ependimal yüzü ve koroid pleksuslar ağrıya duyarsızdır. Ağrıya duyarlı yapılar inflamasyon, traksiyon, kompresyon, infiltrasyon ve benzeri irritatif durumlardan etkilenerek baş ağrısının oluşumuna neden olurlar.

Supratentoryal yapılardan kaynaklanan ağrı genellikle trigeminal sinirle iletilir ve başın frontal, temporal, periorbital bölgesinde hissedilir. İnfratentoryal yapılardan kaynaklanan ağrı ise glossofarengeal ve vagus sinirleriyle iletilerek başın oksipital bölgesinde hissedilir (13).

2.2. Migrenin Tarihçesi

Migren ile ilgili ilk tıbbi yazılar, yaklaşık M.Ö 1200'lü yıllardan kalma eski bir Mısır baş ağrısı reçetesine ve M.Ö. 2500'den kalma belgelere dayandığı söylenen *Ebers Papirüsüne* aittir. Hipokrat M.Ö.5. yüzyılda, baş ağrılarına eşlik eden görsel semptomları tanımlamış ve yarım baş ağrısı anlamına gelen "hemikranya" terimini kullanmıştır, bu terim zamanla Fransızca "migraine" kelimesine dönüşmüştür. Migrenin kaşifi olarak Kapadokya da yaşayan Aretaeus (M.S. 2. yüzyıl) kabul edilmektedir. Aretaeus, sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. 17.yüzyıl da migrenle ilgili ilk bilimsel incelemeleri Thomas Willis yaparak vazodilatasyon teorisini öne sürmüştür (14). 1778 yılında Forthergill migrenin tipik aurasını tanımlamıştır. John Graham ve Harold Wolff 1930 yılında vasküler teoriyi öne sürmüşlerdir (15, 16). John Graham ve Harold Wolff 1938 yılında, migren vasküler teorisini ortaya koyarken delil olarak ergotaminin damar kontraksiyonu ile etki ettiğini göstermişlerdir. 1940'lı yıllarda Aristides Leao'nun kortikal yayılım gösteren depresyon (KYD) kavramını oluşturmasından sonra migren patofizyolojisinde gelişmeler olmuştur. Bu teoriye göre KYD, serebral korteksin irritatif uyaranlara karşılık olarak verdiği jeneralize ve stereotipik bir yanıt olarak tanımlanmıştır (17). Nörojenik teori 1944 de Leao ve günümüzde de Olesen ve Lauritzen tarafından öne sürülmüştür. Rafe nükleusunda ve lokus seruleusda aura döneminde başlayan deşarjların bölgesel bir kan akımı azalması yaptığını, nöronal depresyonun öne doğru yayıldığını ve bununda yayılan depresyon dalgasını oluşturduğunu bildirmişlerdir (18). Migrenin alt tiplerinden biri olan auralı migrenli hastalarda, ağrı atağı esnasında KYD'ye nöronal aktivasyon eşlik eder. Nöronal aktivasyon; nöronal sinir uçlarından proinflamatuar peptitlerin salgılanmasına bağlı olarak inflamasyona, oksidatif strese, lökosit aktivasyonuna, intrakranial ve ekstrakranial arterlerde dilatasyona neden olur. Aurasız migrende de benzer inflamatuar mekanizmaların rolü olduğu ileri sürülmüştür (19, 20).

2.3. Tanı ve Klinik Sınıflama

Baş ağrıları, 1988'de, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society-IHS) tarafından detaylı olarak sınıflandırılmıştır ve 2006'da Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesi tarafından aynen kabul edilmistir (2, 3). Bu sınıflandırmaya göre baş ağrıları 13 tipe ayrılmıştır (Tablo 1) (21).

Tablo 1. Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) 2004 Baş Ağrısı Sınıflaması

1. Migren
2. Gerilim tipi başağrısı (perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği ve etmediği tipler)
3. Küme başağrısı ve kronik paroksizmal hemikranya
4. Kafa travması ile ilişkili başağrısı
5. Kranyal ya da servikal damarsal hastalıklara bağlanan başağrısı
6. Damar-dışı intrakranyal hastalıklarla ilişkili başağrısı
7. Madde kullanımı veya yoksunluğu ile ilişkili başağrısı
8. İnfeksiyona bağlanan başağrısı
9. Homeostaz bozukluğuna bağlanan baş ağrısı
10. Kafatası, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer yüz ve kafa yapılarına bağlanan baş ağrısı veya yüz ağrısı
11. Psikiyatrik hastalıklara bağlanan baş ağrısı
12. Kranyal nevraljiler ve yüz ağrısının santral nedenleri
13. Sınıflandırılamayan baş ağrıları

Migren, özgün bir hastalık mı yoksa bir sendrom mu olduğu tartışmalı olan bir baş ağrısıdır. Paroksismal olarak gelir, sıklıkla tek taraflı ve zonklayıcı özelliktedir, nörolojik ve otonomik semptomlar eşlik eder (22-25). Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin geriye dönük olarak ifadelenmesidir. Yani güvenilir bir belirteç olmadığı için tanısı anamnez ile konulur. Laboratuar sonuçları, radyolojik tetkikler ve ataklar arasında nörolojik muayenenin normal olduğu en sık

görülen primer baş ağrılarındandır. Muayene, laboratuar ve radyolojik incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır.

Dünya sağlık örgütü tarafından bildirilen dünyada iş kaybına neden olan hastalıklar içinde erkeklerde 19. sırada, bayanlarda 12. sırada migren bulunmaktadır (26). Bu önemine rağmen genellikle migren bir halk sağlığı sorunu olarak görülmez; gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde çoğunlukla tanı alamaz ve dolayısıyla tedavi edilemez. Örneğin, İngiltere ve ABD'de migren hastalarının yaklaşık üçte ikisinin doktora başvurmadığı ve sadece reçetesiz ilaçlarla tedavi olduğu tahmin edilmektedir (27). Yetersiz tedavi, sıklaşan migren ataklarına yol açmasının yanında işgücü kaybı dolayısıyla ekonomik bir kayba neden olur.

IHS, 2004 yılında yayınladığı ICHD-II *(Headache Classification Subcommittee of the International Headache Sociaty 2004)* adı verilen belgeyle migren tanı ve tedavisinde standart tanı kriterlerini yayınlamıştır. Bu sınıflandırmaya göre migren altı majör gruba ayrılmıştır. Ayrıca migren komplikasyonları bu sınıflamada yer almaktadır.

Tablo 2. IHCD-II 2004 Migren Sınıflandırması

1. Aurasız (Basit) migren
2. Olası auralı migren
3.Auralı migren Migren baş ağrılı tipik aura Non-migren baş ağrılı tipik aura Baş ağrısız tipik aura Familyal hemiplejik migren Sporadik hemiplejik migren
4. Baziler migren
5. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağının periyodik sendromları Siklik kusma atakları Abdominal migren Çocukluk çağı benign paroksismal vertigo
6. Retinal migren
7. Migren komplikasyonları Kronik migren Migren statusu İskemi olmaksızın dirençli aura Migrenöz infaktlar Migrenin uyardığı epileptik nöbetler

(28)

2.4. Migrenin Etiyolojisi ve Patogenezi

Migren patofizyolojisi, uzun ve yoğun çalışmalar sonrasında ve son dönemlerde eklenen genetik çalışma verileriyle büyük oranda anlaşılmaya başlamıştır. Bu çalışmalara göre migren; nörovasküler disfonksiyon, nörojenik inflamasyon ve kortikal yayılımlı depresyon mekanizmalarının birlikte oluşturduğu, trigeminal sinir ağrı yolaklarının periferik ve santral bileşenlerinin rol oynadığı, kompleks patofizyolojiye sahip nörovasküler bir hastalık olarak tanımlanmıştır (19). Ayrıca nöroinflamatuar ajanlar, sitokinler, bazı nöropeptidler ve vazomotor değişiklikler de migren patogenezinden sorumlu tutulmuştur (19, 20, 29).

Harold Wolf'un 1952'de öne sürmüş olduğu 'vasküler teori'nin yerini günümüzde 'nörovasküler teori' almıştır. Vasküler teoride, migrende görülen aura döneminin kranial damarlardaki vazokonstriksiyona, baş ağrısı döneminin ise vazodilatasyona ikincil geliştiği öne sürülmekteydi (30, 31). Ancak, vazokonstrüksiyon-vazodilatasyon modelinde bazı çelişkiler vardır. Birincisi, fonksiyonel MRG çalışmalarından migren aurası esnasındaki oligemi (kanlanmanın azalması) fazının fokal bir hiperemi (kanlanmanın artması) fazından sonra geldiğine dair sağlam kanıtlar vardır (32). İkincisi, baş ağrısı kortikal kan akımı hala azalmışken başlayabilir ve vazodilatasyonun ağrının tek mekanizması olduğu kuramını geçersiz kılar. Saniyede 2–3 mm hızda serebral korteksde yayılan oligemi belirli vasküler alanlara uymaz. Bu durum serebral arterlerin vazospazmı ve bunu izleyen serebral iskeminin auranın kaynağı olduğu kuramının geçerliliğini azaltır. Auradan sonraki baş ağrısı sıklıkla uygun olamayan taraftadır. Bir başka deyişle, serebral kan akımı değişiklikleri karşı hemisferde olmasına rağmen, sağ taraftaki bir görsel veya somatosensoryel auradan sonra baş ağrısı aynı tarafta olabilir. Son olarak, hastaların %60' ında migren vasküler veya iskemik hipotezle uyumlu olmayacak bir uyarıcı dönem ile ilişkilidir. Bu uyarıcı dönem ruhsal durum değişiklikleri, susuzluk, aşırı yeme isteği, aşırı esneme ve sersemlikten oluşur. Beyin sapı ve hipotalamik jeneratörler öne sürülmesine karşın, migren atağının başladığı beyin bölgesi hala belli değildir (33). Entegre nörovasküler teoriye göre ise, vasküler değişiklikler nöronal olaylara bağlı oluşur, migrendeki temel bozukluk kortikal hipereksitabilite (aşırı uyarılabilirlik) şeklindeki nöronal eksitabilite değişikliğidir (34).

Trigeminal sinirin innervasyon alanı, oftalmik dalı aracılığıyla pia, araknoid ve duramaterdeki damarları ve intrakranial damarların proksimalini kapsar. Trigeminal aksonların ve ağrı duyusunu algılayan reseptörlerin damar çevresindeki yerleşimi nedeniyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı olduğu halde, trigeminal innervasyondan yoksun olan beyin parankimi ağrı duyusuna hassas değildir. Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu, ağrı duyusunu trigeminal gangliyona ulaştırır. Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak, içerdiği nöropeptitlerin (CGRP, substans P, nörokinin A) perivasküler alana salınmasıyla vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstravazasyonuna, yani nörojenik inflamasyona neden olur. Tedavide etkili bir ilaç olan triptanlarla bu bahsedilen nörojenik inflamasyon bloke edilebilmektedir (35).

Migren atakları sırasında beyin sapı yapılarının aktive olduğu PET ve fMRG çalışmalarıyla gösterilmiş, bu verilere dayanarak beyin sapının migren ağrısının kumanda merkezi olabileceği öne sürülmüştür (36, 37).

Migren başağrısının zonklayıcı karakteri nedeniyle yirminci yüzyıl boyunca vasküler bir hastalık olduğu düşünülmüştür (38). Günümüzde birçok olgu migren ataklarının vasküler kökenli olduğu teorisini çürütmüştür. Vazo intestinal peptid adındaki intrakraniyal vazodilatör etkisi olan molekül migrenin nedeni değildir (39, 40) ve intrakranial vazodilatasyon kafanın ağrılı uyarımına sekonder oluşur (41, 42). Kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olmayan aspirin gibi ajanlar migren atağını durdurabilir (43). Tüm bunlar nörojenik ve nörotransmitterlere dayalı teorileri savunanlar için dayanak oluşturmuş ve beyinsapındaki bozuklukların migren patofizyolojisinde ana rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (44). Bu teorilere göre periakuaduktal gri madde, locus coeruleus ve nukleus raphe gibi nöromodülatuar yapılar asendan ağrı sinyali oluşumunda rol oynarlar.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile fonksiyonal beyin görüntüleme sayesinde akut atak sırasında bu bölgelerin aktivasyonunu göstermiştir. Bu bölgelerden olan periakuaduktal gri maddenin elektiriksel uyarımı migren benzeri başağrısı oluşturmuştur (44).

Günümüzde birçok bilim adamı migren patofizyolojisinde nörojenik inflamasyonun rol oynadığı nörovasküler teoriyi kabul etmiştir. Bu teoriye göre nöronal

mekanizmalar meningial kan damarlarında aktivasyona neden olur bu da ağrıya ve diğer sinirlerin aktivasyonuna yol açar (42). Buna göre nöral aktivasyon, vazoaktif nörotransmitterlerin salınımına neden olur. Nörovasküler teoriye göre migren atağının altında üç mekanizma yatar:

1) Kortikal Yayılan Depresyon (KYD)
2) Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu
3) Periferal ve santral beyin alanlarının uyarılması.

Uyarılma süreci, hastaların serebral korteksinin aşırı uyarılabilir konuma gelmesine ve sonuç olarak tekrarlayan ağrılara neden olur. Sonunda epizodik migren kronik migren formuna da dönüşebilir (41).

2.4.1. Migren Aurasında Kortikal Yayılan Depresyon

Yapılan çalışmalar, KYD'nin migren aurasının sebebi olduğunu göstermiştir. Bu durum ilk kez Lea tarafından 1944 yılında tanımlanmıştır (45). KYD yavaşça ilerleyen devamlı bir nöronal depolarizasyon dalgasıdır. Oksipital lobdan başlar ve serebral korteks boyunca yayılır. Hızı 2-5 mm/dakikadır ve bu dalga sonucu güçlü, kalıcı bir nöral supresyon oluşur. Bu auranın oluşumuyla uyuşur ve aurayla birlikte görülen migrenin pozitif ya da negatif semptomlarını açıklayabilir (46). Kan akımı değişikliklerinin yayılması esnasında dalgaların oluşumunda glutamatın önemli bir rolü olableceği hakkında yayınlar mevcuttur (47). GABA da nöronlarda uyarılabilirliğin düzeyini stabilize ediyor olabilir.

2.4.2. Trigeminovasküler Sistemin Aktivasyonu

Trigeminovasküler sistem (TGVS), trigeminal sinirin birinci kökü olan oftalmik sinirce inerve edilen meningial kan damarlarından oluşmaktadır. Trigeminal sinir, trigeminal nükleus kaudalis gibi beyinsapı nükleuslarındaki değişikliklerin ifadesini sağlar.bu beyinsapı nükleusları da talamus, hipotalamus ve korteks gibi üst merkezlerin kontrolündedir. TGVS aktivasyonu, trigeminal sinir uçlarından kalsitonin gen ilişkili peptid, substans P, VIP gibi nöropeptidlerin salınımına neden olur (48). Bu nöropeptidler migren ağrısıyla ilişkili vasküler ve inflamatuar değişikliklerle ilişkilidir. Duramaterdeki meningial damar duvarlarında nörojenik kökenli, steril inflamasyonun nedeni olduklarına ve böylece migren ağrısının sürmesini sağladıklarına inanılmaktadır (42, 49). Trigeminal

afferent lifler ağrı sinyalini beyin sapından beyindeki birçok merkeze taşınmasını sağlarlar (41).

2.4.3. Periferal ve Santral Beyin Alanlarının Uyarılması

Periferal hassasiyetin zonklayıcı karakterdeki migren ağrısının ve fiziksel aktiviteyle kötüleşen semptomların nedeni olduğuna inanılmaktadır (49, 50). Migren hastalarında sık görülen bir başka önemli semptom kutanöz allodinidir. Allodini, ağrıya neden olmayacak bir uyaranın ağrı şeklinde algılanmasıdır. Allodininin, dura mater ve derinin duyusunu alan kaudal trigeminal nükleus nöronlarının santral duyarlılığı sonucu oluştuğu düşünülmektedir (41). Santral duyarlılık, migren ataklarının ileri basamaklarında ve beyinin aşırı uyarılabilir hale gelmesinde önemli rol oynar (51).

Santral ve periferal hassasiyet, hastaların serebral korteksini zamanla aşırı uyarılabilir hale getirir. Kronik migrenli hastalarda, somatosensorial ve visüel kortekste artmış uyarılırlığın olduğu nörofizyolojik metodlarla gösterilmiştir. Sonuçta migrenli bireylerin migreni olmayanlara göre beyinleri daha uyarılabilir ve daha vijildir (51).

Yapılan çalışmalarda, immün sistem dengesini bozan faktörlerin migren patogenezinde önemli olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmalar özellikle; genetik faktörlerin, immünoglobulinlerin, lenfosit alt gruplarındaki ve sitokin profillerindeki değişikliklere yoğunlaşmıştır (52).

Migrenli hastalarda, sistemik dolaşımda inflamasyonla ilişkili bazı biyokimyasal belirteçlerin düzeylerinde değişiklikler bulunmuştur. C-reaktif protein (CRP) bir plazma proteini olup, sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesi ve oksidatif hasar belirtecidir (19, 53). Farklı çalışmalarda, migrenli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna oranla, CRP ve bazı inflamatuar sitokinlerin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (54).

Migreni olan kişilerde sistemik dolaşımda ve özellikle oksipital lob olmak üzere beyin kan dolaşımında magnezyum eksikliğini gösteren kanıtlar vardır. Magnezyum, mitokondrideki oksidatif fosforilasyon metabolizmasının kuvvetli bir belirtecidir. Magnezyum aynı zamanda N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin açıp kapanmasında önemli rol oynar. Magnezyum eksikliği mitokondriyal oksidatif metabolizmasında anormalliğe neden olarak NMDA fonksiyonunda artışa yol açar. Bu durum iyon dengesinin bozulmasına ve nöronal polarizasyonda karasızlığa neden olur.

Sonuç olarak nöronal hipereksitabilite gelişir ve spontan depolarizasyon için eşik düşer (55).

Oksidatif hasarın migren patogenezinde rolü olabileceği konusunda da yayınlar mevcuttur. Oksidatif hasarın biyokimyasal göstergelerinden, lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehitin (MDA) kan plazma düzeylerinde anlamlı miktarlarda artış tespit edilmiştir (56). Ayrıca nitrik oksidin (NO), kranial kan damarlarında inflamasyon oluşturarak migren ataklarını başlattığı öne sürülmüştür (57, 58). Bunların yanı sıra lipid peroksidasyon ürünleri serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik asit metabolizmasında oluşurlar ve ağrılı inflamatuvar reaksiyonları başlatabilirler (56). Migrenli hastalarda atak ve ataklar arası dönemlerde yapılan analizlerde; trombositlerden serotonin salınımında bozukluk olduğu ileri sürülmüştür (59). Serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin ve dağılımlarının keşfi migren patofizyolojisinin bazı kısımlarına açıklık getirmiştir. Böylece vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan ergot alkaloidleri'nin aslında 5HT-1BD reseptör (5-hidroksi triptamin reseptör ailesinin 1BD adı verilen alt tipi) agonisti olduğu anlaşılmıştır. 5HT-1BD reseptörlerinin trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunduğu ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptit salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe ettiği ifade edilmiştir. Daha sonra bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkin migren ilaçları olarak geliştirilmiştir (60).

İmmün sistem ağrı oluşmasında önemli bir rol oynar. TNF-α, IL-1, IL-6, nöron büyüme faktörü; NGF ve prostaglandin E2'nin ağrı oluşumu mekanizmasında etkileri vardır. Bu inflamatuvar maddelerin ağrı ve hiperaljezi oluşturdukları çalışmalarda gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1β, TNF-α) ve antienflamatuar sitokinlerin (IL-2, IL-4, IL-10, IL-13) trigeminal sinir duyarlılığında ve ağrı eşiğinin düzenlenmesinde önemli rollere sahip oldukları bildirilmiştir (61).

Migrenli hastalarda bazı enfeksiyonların (sistit, vajinit, mukotik enfeksiyonlar, özofajit, gastrit) görülme sıklığı artmıştır. Bu durum immün sistem savunma hücresi olan monositler ve polimorf çekirdekli lökositlerin fagositik kapasitelerinin azalması ile açıklanmıştır. Migrende monosit fonksiyonlarında genel bir azalma olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (62).

Görüldüğü üzere migren patogenezi için tek bir hipotez henüz yoktur. Yapılan niteliksel ve niceliksel araştırmalar sonucu migrene yatkınlığın kalıtsal olduğu ve migrenlilerin beyinlerinin migreni olmayanlardan farklı olduğu sanılmaktadır. Bu farklılıklar, nöronal aşırı uyarılabilirlik ve spontan depolarizasyona eğilime neden olan faktörler sonucu bir yatkınlık durumu meydana getirmektedir. Söz konusu faktörler: mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, nöronal voltaja bağımlı kalsiyum kanal fonksiyonlarında değişiklik, intraselüler magnezyum eksikliği veya bunların kombinasyonu şeklinde olabilir. KYD, trigeminal sinirin vasküler nosiseptif aferentlerini direkt olarak aktive edebilir. Bu bulgular intrinsek beyin sapı disfonksiyonu veya kortikal nöroelektrik olayın nasıl trigeminal aktivasyon yaptığına ilişkin anatomik ve fizyolojik açıklama sağlayabilir. Trigeminal nosiseptif aferentler aktive olduktan sonra meningeal kan damarlarını innerve eden nosiseptif trigeminal liflerin akson uçlarından antidromik olarak salınan nöropeptitler yolu ile nörojenik inflamasyon meydana getirebilirler. Trigeminal nükleus kaudalis, steril perivasküler nörojenik inflamasyon ile aktive olan trigeminal vasküler aferentlerden de impulslar alır. Bu iki yollu sistem; vazodilatör maddelerle, vasküler sistemden, kortikal depresyonun santral mekanizmalarıyla ve beyin sapı modülatör merkezlerinin aktivasyonuyla tetiklenebilir. Bu da sonuç olarak migrenden sorumlu olabilir (63).

2.5. Migrenin Epidemiyolojisi

Baş ağrılarına yönelik epidemiyolojik çalışmalar; bu ağrıların yayılımını ve sıklığını, yaş, cinsiyet, ırk, sosyoekonomik durum ve diğer etkenleri de değerlendirerek, ağrının mekanizmasına, özelliklerine ve tedavisine yönelik ipuçları edinmemize yardımcı olurlar (64).

Baş ağrısı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar daha çok migren üzerine odaklanmıştır. Yetişkinlerde migren, hem sosyokültürel etkileri fazla hem de prevelansı yüksek olan bir hastalıktır. İş gücü kaybı ve diğer günlük aktivite kayıplarında birincil baş ağrıları içinde en yaygın nedenin migren olduğu saptanmıştır (65).

Migren, prevelans ve insidansı yüksek olan bir hastalıktır. Ekonomik açıdan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bundan dolayı koruyucu hekimlik ve kısa sürede etkin tedavi önem kazanmaktadır (66, 67). Hatta topluma özgü profilin ve değişkenlerin iyi bilinmesi gerekmektedir. Türkiye'de değişik zamanlarda ve farklı araştırmalarda baş

ağrılı hastaların klinik özellikleri ve sosyodemografik profili bildirilmiştir (68-70). 1988 yılında Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) Sınıflama Komitesi tarafından baş ağrılarının ölçütleri belirlenmiştir. Böylelikle genel popülasyondaki baş ağrısı prevelansı ile ilgili çalışmalarda, farklı tanı ölçütlerinden kaynaklanan çeşitlilikler ortadan kalkmış ve sonuçlar benzer duruma gelmiştir (71).

Baş ağrısı, ülkemizdeki birinci basamak sağlık kurumlarına yapılan başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan bir yakınmadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli prevalans araştırmasında epizodik başağrıları % 25,5 kronik baş ağrıları % 6,2 bulunmuştur. Primer baş ağrılarından; migren prevalansı % 16.4 olarak bulunmuş olup, bu oran erkekler için % 10,9, kadınlar için % 21,8 olarak bulunmuştur (72).

2.6. Migren ve Klinik Özellikleri

Migren bir primer baş ağrısıdır ancak nörolojik, gastrointestinal ve otonomik semptomların çeşitli kombinasyonları baş ağrısına eşlik eder. Özellikle genç erişkinlerde ve sıklıkla görülen bu hastalık toplumsal hayata dair ciddi sosyal ve ekonomik sıkıntılara neden olur. Ataklar halinde gelen, müdehale edilmediğinde ya da tedavinin etkin olmadığı durumlarda saatlerce, hatta bazen bir iki gün sürebilen, genellikle tek taraflı yerleşim gösteren, zonklayıcı özellikte, kişinin günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede şiddetli ve baş ve boyun hareketleri ile artan baş ağrıları migren olarak kabul edilmektedir. Bu ağrılar sırasında kişinin bulantı ve kusması olabilmekte, ışık ve ses gibi uyaranlardan rahatsız olduğundan çoğu zaman loş ve sessiz bir odada uzanmayı tercih etmektedir. Migrenli hastaların bazılarında ağrı atağı öncesinde aura adı verilen fokal nörolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır (73).

Migrenin başlangıç yaşı genelde adölesan döneme tekabül eder. Hastaların % 80'inde başlangıç yaşı 30 yaş öncesidir. Bu yüzden daha ileri yaşlarda migren tanısı konulurken dikkatli olunması gerekmektedir (74).

Migren esas olarak dört evreden oluşur:

Prodrom evresi: Depresyon, hiperaktivite, öfori, huzursuzluk, fotofobi, disfazi, yorgunluk gibi belirtileri içerir. Kişi sorgulandığında bu semptomların birçok hastada, migren baş ağrısı öncüsü olduğu saptanabilir.

Aura evresi, baş ağrısından hemen önce, baş ağrısı ile birlikte bazen de baş ağrısı olmaksızın görülebilen, fokal nörolojik belirtilerle karekterizedir. Genellikle 5–20 dakika kadar sürer ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanır.

Baş ağrısı evresi, aura evresini takiben ortaya çıkar

Rezolüsyon evresi ile atak sonlanır.

Hastalarda migren atağı sırasında bu fazların hepsi bir arada görülmeyebilir ve tanı için gerekli de değildir. Ancak bu özelliklerin tümünü taşıyan olgularda hastalığın daha şiddetli seyrettiği söylenebilir (75).

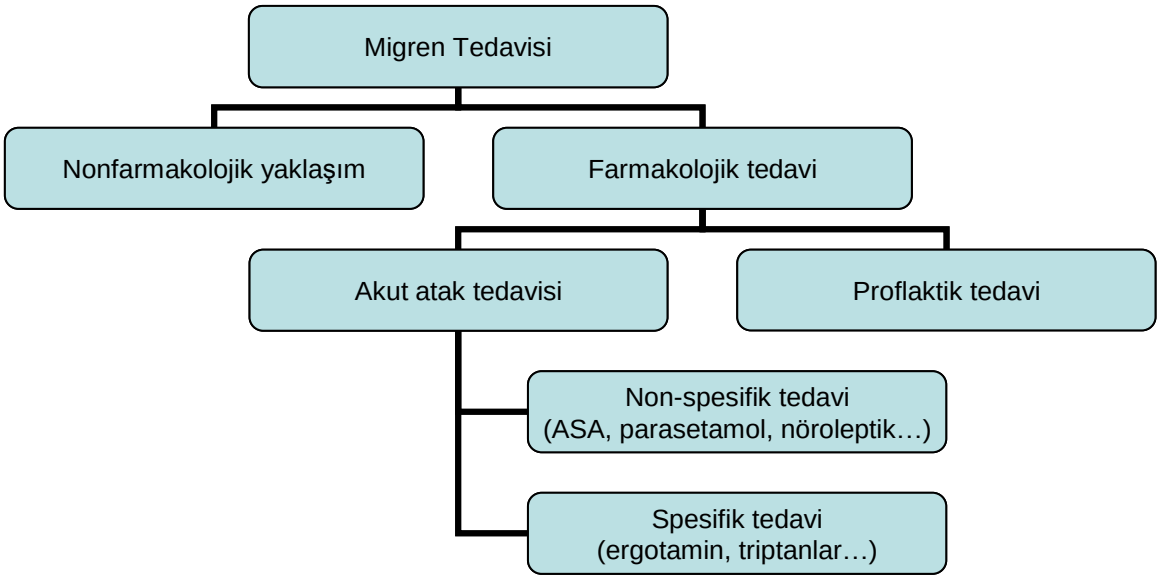
2.7. Migrende Tetikleyici Faktörler

1. Mental ve endojen nedenler: Stres, mental gerginlik, hormonal değişiklikler (menstruasyon), okuma, araba kullanmak, yorgunluk
2. Diyet: Yiyecekler (özellikle çikolata, peynir, deniz ürünleri, çay, kahve), açlık (öğün atlama), alkol, sigara, ilaçlar (östrojen, ergotamin, indometazin, nifedipin, dipiridamol)
3. Kronobiyolojik Faktörler: Uykusuzluk, aşırı uyuma, seyahat
4. Çevresel faktörler: Koku, aşırı ışık, gürültü, hava durumu
5. Fiziksel Aktivite: Fiziksel ve seksüel aktivite, öksürme

6. Baş boyun hareketleri: Öne eğilmek, boyun hareketleri, kafa travması, alçak yastıkta yatmak (76).

2.8. Migren Tedavisi

Kesin tedavisi yoktur, ancak koruyucu tedavi atakların sayısını ve şiddetini azaltır ve böylece hayat kalitesi ve genel sağlık durumunda iyileşme olur (77). Etkin koruyucu tedaviyle ayrıca işgücü kaybı ve dolayısıyla ekonomik kayıp da azaltılmış olur (78).



Şekil 1. Migren tedavisi (79)

2.8.1. Nonfarmakolojik Tedavi:

Nonfarmakolojik tedavide; özellikle tetikleyici faktörlerin tespit edilmesi ve bunlardan kaçınılması önde gelmektedir. *Biofeed-back* gevşeme egzersizleri ve kognitif davranış eğitiminin yararlı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (80). Bunların yanı sıra hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesi, yaşam şeklinin düzenli hale getirilmesi de önemlidir.

2.8.2. Farmakolojik Tedavi:

Farmakolojik tedavi de atak anındaki şikayetleri gidermek için yapılan Semptomatik (sonlandırıcı) tedavi ve migren ataklarını önlemek için yapılan profilaktik (koruyucu) tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

Semptomatik Tedavi:

Semptomatik tedavi atak başladığında olabildiğince erken uygulanmalıdır. Hatta aura varsa ilaçlar, ağrının başlaması beklenmeden aura esnasında alınmalıdır.

- **Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):**

NSAİİ, siklojenaz enzimlerini (COX1 ve COX2) inhibe ederek prostoglandin sentezini azaltmaktadır. Nötrofillerde nikotinamid adenozin dinükleotid fosfat, makrofajlarda fosfolipaz C ve hücre adhezyon moleküllerini engelleyerek nöronlarda antinosiseptif etkiyi oluşturmaktadır. NSAİİ, akut migren atak tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır.

33 kontrollü çalışmada; aspirin, ibuprofen ve naproksen sodyumun migren ağrısını gidermede plaseboya göre üstünlüğü olduğu ortaya konulmuştur (81).

- **Triptanlar:**

Triptanların, kranial damar vazokonstriksiyonuna aracılık eden 5-HT1B ve duysal nöropeptidlerin perivasküler trigeminal afferentlerden salınımının inhibisyonuna yol açan 5-HT1D reseptörleri üzerine kuvvetli agonist etkileri vardır. 5-HT1B/5-HT1D reseptörlerinin aktivasyonunun trigeminal sinirden input alan trigeminal nukleus kaudalisteki hücrelerin eksitabilitesini azaltabileceği deneysel olarak gösterilmiştir. Rutin klinik kullanımda Sumatriptan, Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan ve Zolmitriptan olmak üzere 7 triptan kullanılmaktadır (81).

- **Ergotamin ve dihidroergotamin:**

Birçok vakada yerlerini yeni ajanlara bırakmalarına rağmen, ergo preparatları halen migren tedavisinde kullanılmaktadır. Ergotamin tartarat ve diğer ergo preparatlarının etkisi komplekstir. Doza ve hedef damarın istirahatteki tonuslarına bağlı olarak vazokonstriktör veya vazodilatatör etkili olabilirler. Bu etkilerini büyük olasılıkla 5-HT reseptörlerindeki agonist etkileriyle gösterirler (63).

- **Opioidler:**

Basit analjeziklerle kombine olarak kodein kullanılabilir. Nadiren de propoksifen, botorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon gibi güçlü narkotik analjezikler de tedaviye eklenebilir.

- **Yardımcı ilaçlar:**

Atak sırasındaki bulantı kusmayı engellemek için antiemetikler kullanılabilir. Oral ilaçların emilmesinde prokinetik olarak metoklorpamid, proklorperazin, klorpromazin gibi antidopaminerjik ajanlar ve nadiren de ondansetron ve granisetron gibi 5-HT3 seratonin reseptör antagonistleri kullanılmaktadır.

Diğer akut tedavi seçenekleri:

- **Propranolol:** Yapılan bir çalışmada 40-80 mg propranololün auralı ve aurasız migren ataklarını önlediği ortaya koyulmuştur. Ancak bu etkinliğin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (82).
- **Valproik asit:** Son yıllarda valproik asitin akut migren atağını önlediğine dair dikkat çekici çalışmalar mevcuttur (83).

- **Lidokain:** İntravenöz ve intranasal uygulanan lidokainin akut migren ataklarında etkili olduğu görülmüştür (84).
- **Kortikosteroidler:** Akut migren atağında ve migren statusunda kortikosteroidler kullanılmaktadır (85).
- **Magnezyum:** Migrenli hastalardan yapılan ölçümlerde hastaların total serum magnezyum (Mg) seviyeleri bazı hastalarda düşük olarak tespit edilmiş; bu hastalara 1gr iv MgSO4 infüzyonu yapılmıştır. İnfüzyondan 15 dk sonra baş ağrısı şiddetinde ciddi azalma tespit edilmiştir (86, 87). Fizyolojik olarak Mg^{2+}'un, GABA yanıtını GABA A reseptör kompleksi üzerindeki yerine bağlanarak etkilediği kabul görmüştür (88).
- **Ganaksolon:** Santral sinir sisteminde GABA A reseptörlerini modüle eden kimyasal olarak progesterona benzeyen ancak hormonal aktivitesi olmayan antiepileptik, anksyolitik, sedatif ve hipnotik etkiye sahip nörosteroiddir (89).
- **Octreotid:** Bradikinin, prostoglandin,substance P, vazoaktif intestinal peptid salınımını inhibe eden uzun etkili bir somatostatin analoğudur. Subkutan uygulaması 2 saat içinde baş ağrısının azalmasında etkili olur.
- **NO:** NMDA reseptörlerini etkileyerek, santral ağrı sürecinde hiperaljeziye neden olan potent bir vazodilatatördür. Yapılan çalışmalarda NO sentaz inhibitörleri baş ağrısında ciddi bir azalmaya neden olmuştur (89).
- **Propofol:** Sempatik nöronal aktivitenin azaltılması, NMDA reseptör modülasyonu, NO salınım modülasyonu, özellikle GABA A reseptörlerini de kapsayacak şekilde nosiseptif nörotransmisyonun düzenlenmesi gibi mekanizmalarla migen ataklarında etkili olur (89).
- **Sivamid:** Kimyasal olarak kapsaisin ile ilişkili kalsitonin gen-related peptid ve substans P salınımını bloke eden vanniloid reseptör agonistidir (90).

Koruyucu Tedavi:

Migren atakları ayda birkaç kez ortaya çıktığında ya da sıklığı daha az olsa da uzun süreli olduğunda koruyucu bir tedavi programı gereklidir.

- **Beta adrenerjik agonistler:** Bu gurup ilaçların migrendeki yararı, beta adrenerjik bloke edici etkisinden farklı olabilir fakat etki mekanizması kesin olarak

bilinmemektedir. Migrenli hastalarda %50 den fazlasında atak sıklığında azalmaya neden olan üyeleri mevcuttur (91).

- **Antidepresanlar:**
- **Trisiklik antidepresanlar:** Migren profilaksisinde kas kontraksiyon baş ağrısını önlemede olduğu gibi yararlı olabilirler. Katekolamin terminallerinde noradrenalin geri alımının blokajı ve seratonin geri alımının inhibisyonu ilgili olabileceği düşünülmekle beraber günümüzde migrenle ilişkisi tam olarak net değildir (92, 93).
- **SSRI gurubu antidepresanlar:** Bu ilaçların, migren profilaksisindeki yerleri sınırlıdır. Daha çok depresyonu olan migren hastalarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.
- **MAOI gurubu antidepresanlar:** Bu guruptan olan fenelzinin, migren profilaksisinde kullanımını destekleyen kontrolsüz çalışmalar mevcuttur (94).
- **SSNRI gurubu antidepresanlar:** Bu guruptan olan venlafaksinin çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo ve amitriptilinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (95).
- **Kalsiyum kanal blokörleri:** Etki mekanizmaları bilinmemesine rağmen, migrende kullanımları; vazokonstriksiyonu önlemede, platelet agregasyonunu inhibe etmede, seratonin salınımı ve geri alımındaki değişiklikler gibi etkilerine dayandırılmıştır (96).
- **Antikonvülzanlar:** Etki mekanizmaları net değildir.
- **Sodyum valproatın** migren profilaksisinde etkili oluğunu gösteren çalışmalar vardır (97).
- **Gabapentinin** migren insidansını azalttığı gösterilmiş olup, somatik ağrıda da faydalı olduğu bilinmektedir.
- **Topiramatın,** GABA üzerinden, non-NMDA glutamat ve karbonik asit anhidraz aktivitesi üzerinden etkinliği gösterilmiştir (98).
- **Karbamezapinin** migren profilaksisindeki etkinliği ile ilgili yeterli bilgi olmamakla birlikte, beraberinde hızlı döngülü mani veya hipomanisi olan migrenli hastalarda kullanılabileceği vurgulanmaktadır (99).
- **Lamotrijin,** voltaja duyarlı sodyum kanallarını inhibe ederek nöronal glutamat salınımını inhibe eden bir antiepileptiktir. Auralı migreni olan hastalarda migren profilaksisinde etkili olduğu öne sürülmektedir (99).

Levetirasetam ve Zonisamidin refraktör migreni olan hastalarda atak sayısı ve şiddetini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (100).

- **Seratonin antagonistleri:** Metiserjid, vasküler baş ağrılarının tamamında etkili fakat etki mekanizması anlaşılamamış bir yarı sentetik ergot alkaloididir. Migren profilaksisi için geliştirilen ilk ajan olup, hem 5-HT2 reseptör agonisti hem de 5-HT1B/D agonisti etkisine sahiptir. Çocuklarda daha etkili olduğu görülmüştür (101).
- **Diğer profilaktik ajanlar:**

Klonidin ve imidazolin: Klonidin; sigara, alkol ve opioid kullanımını bırakma tedavisinde kullanılan ve klinik etkinliği olan bir ajandır. İmidazolin ise lokus sereleusdaki noradrenarjik nöronlardaki ateşlemeyi inhibe ederek etkinliğini gösterir (102).

Magnezyum: Son yıllarda magnezyumun, özellikle menstürel migrenin tedavisinde kullanılması önem kazanmıştır. Migrenli bireylerin serebral korteksinde intraselüler magnezyum düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Düşük magnezyum düzeyleri migren atağının başlamasındaki santral süreçler olan nöronal hipereksitabilite ve spontan depolarizasyona neden olmaktadır. Bu bağlamda yapılan çalımalarda Mg tedavsi alan hastaların baş ağrısında ciddi azalma tespit edilmiştir (88, 103).

Botulinum toksini, glutamatın nosiseptif terminallerden salınımını bloke ederek, periferik ve santral trigeminal duyarlılaşma gelişimini azaltır veya inhibe eder. Etkisinin başlaması 7-10 gün sürer ve başladığında üç aya kadar devam eder (104).

Migren, ciddi özürlülüğe neden olan primer baş ağrısı bozukluğudur. Çeşitli etkili tedavilere rağmen özellikle akut atak tedavisinde ciddi boşluklar mevcuttur. Bu nedenle daha etkili ve daha tolere edilebilir engelleyici yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Etkili tedavilerden önce hastalığın patogenetik mekanizmaları ile ilgili daha iyi bilgilerin ortaya konulması zorunludur (81).

2.9. Migren ve Genetik

2.9.1. Migren Genetiği

Onyedinci yüzyıldan beri migrende ailesel bir yatkınlık olduğu bilinmektedir. Migren baş ağrısının, genetik yatkınlığı olan kişilerde içsel ve/veya dışsal faktörlerle tetiklenen nörovasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu olaylar sonucu trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının esasını teşkil eder (60).

Auralı migren vakalarının % 60-80'de aynı kuşakta, üst ya da alt kuşaklarda olmak üzere birçok aile ferdinde migren görülmektedir. Aurasız migrende ise bu oran biraz daha düşüktür. Hem auralı hem aurasız migren; ikiz ve kardeş çalışmalarında mendeliyen bir kalıtım tespit edilememiştir. Elimizdeki bilgiler ışığında auralı ve aurasız migrende kalıtımın poligenetik olduğu söylenebilir.

Nadir görülen ailesel hemiplejik migren ise monogenetik hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (18). Ailesel hemiplejik migrende, aile fertlerinde migren başağrısıyla beraber, tek taraflı paralitik atak tarif edilmiştir. Kalıtım paterni otomozal dominanttır (105). İncelenen ailelerin yaklaşık %50' sinde beyin-spesifik voltaja bağımlı P/Q tip kalsiyum kanalı α1-alt ünitesini kodlayan kromozom 19p13' de bulunan CACNA1A geninde mutasyonlar bulunmuştur. Bu da diğer migren şekillerinde iyon kanalı bozukluğu ihtimalini artırmaktadır (106). Bu mutasyon sinaptik aralığa fazla glutamat salınımına neden olmaktadır (FHM1). Birinci kromozomda bulunan astrositlere ait Na+,K+ ATPase α2 gen mutasyonu ise sinaptik aralıktan glutamat geri alımını indirekt olarak azaltmaktadır (FHM2). Her iki mutasyonun da ortak yanı; beyinde KYD oluşumunu kolaylaştırmaları ve eksitabiliteyi arttırmalarıdır. Diğer hücresel kanal patolojilerinin de migren patofizyolojisinde yer alabileceği olasıdır. Auralı ve aurasız migrende farklı genlerin etkilendiği düşünülmektedir. Ancak aurasız migrenlilerde sözü geçen genotipik belirleyicilere rastlanmamıştır (60).

Hemiplejik migrenlilerin % 20' sinde kalıcı serebellar ataksi ve nistagmus; diğerlerinde düzelen koma ve hemiplejik atak vardır (107). Kalıtsal serebellar ataksili bazı ailelerde de CACNA1A geninde mutasyonlar bulunmuştur. Gardner ve arkadaşları dört nesillik, 39 bireyden oluşan bir ailede; ailesel hemiplejik migrende kromozom 1

q31’ de diğer bir lokus bildirmişlerdir. Kromozom 1’ deki bu bölgenin nöronal kalsiyum kanalı α1E alt ünitesine ait geni içermektedir (108).

İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda; bazı ailelerde ailesel hemiplejik migren ile bağlantılı iki mutasyon daha bulunmuştur. Bir tanesi kromozom 1 q21-q23’e haritalanan sodyum/potasyum kanalı alt ünitesi; ATP1A2’yi kodlayan gen, diğer mutasyon ise kromozom 2 q24’ de yer alan ve sodyum kanalı alt ünitesini kodlayan gendir (109, 110).

Ailesel hemiplejik migrende genetik lokusun bulunması büyük bir ilgi oluşturmuş ve yaygın görülen migren tipleriyle yapılan moleküler çalışmaları artırmıştır. Fakat sonuçlar birbiriyle çelişmiş çok da yüz güldürücü olmamıştır. 19. kromozomdaki CACNL1A4 geninde veya buna yakın bir gendeki mutasyonların tipik ailesel migrenli bazı pedigrilerle ilişkili olduğu ve bozukluğun genetik olarak heterojen olduğu sonucuna varılmıştır (111).

Migrenle ilişkili olduğu bildirilen çok sayıda bölge, migrenin yaygın formundaki genetik heterojenite olasılığını arttırmaktadır. Yayınlanmış ilgili yayınlarda tespit edilen sonuçlar Tablo 3‘de gösterilmiştir (112).

Tablo 3. Literatürde Yayınlanmış Migrenle İlgili Bazı Genler ve Lokusları

Lokus	Genin adı	Migren Tipi
1p13.3	Glutathione S-transferase	Aurasız Migren
1p36.3	Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T	Auralı Migren
4q31.2	Endotelin tip A	Belirlenmemiş
5q35	DRD1 negatif	Auralı/Aurasız karışık
11q23	DRD2 + fakat replike olmuyor	
3q13.3	DRD3 negatif	
4p15.1-33	DRD5 negatif	
9q34	DBH negatif	
22q11.2	COMT negatif	
5p 15-3	SLC6A3 negatif	
11p15.5	Tirozin Hidroksilaz	
5p 15-3	SLC6A3 (DAT) DRD2	Auralı Migren
6p21.3	TNFα HLA-DRB1	Aurasız Migren
6q25.1	ESR1 G594A –kadın ESR1 325 +	Belirlenmemiş Yanlızca kadınlarda
6q25.1	ESR1 G594A negatif	Auralı Migren
6q25.1	ESR1 negatif Progesteron (Alu insersiyon) negatif	Auralı/Aurasız Karışık
6q25.1	ESR1 negatif C325G exon 4 negatif	Auralı/Aurasız Karışık
6q25.1	ESR1 325 negatif	Belirlenmemiş
11q22	Progesteron 306 bp Alu insersiyon	
9q34	DBH DBH1 (AC)n dinükleotid tekrarı +	Belirlenmemiş
9q34	DBH	Auralı/Aurasız Karışık
9q34	DBH Delesyon/İnsersiyon (DBH2) +	Auralı migren erkeklerde
9q34	DBH	Auralı Migren
11q22-23	PGR	Auralı ve Aurasız Migren
11q23	DRD2 Allel	Aurasız Migren
11q23	DRD2	Auralı Migren
11p15	Dopamin Reseptör DRD4	Aurasız Migren
11p15	Dopamin Reseptör DRD4 48 bp tandem repeat	Aurasız Migren
22q11.2	COMT	
5p 15-3	SLC6A3	
17q23.3	ACE ID	Auralı Migren
17q11.1-q12	İnsan Seratonin Reseptörü(SLC6A4)	Auralı ve Aurasız Migren
17q23	ACE	Aurasız Migren
19p13.3/2	INSR SNPleri	
19p13.3/2	INSR	Auralı/Aurasız Karışık
22q11.2	COMPT	Aurasız Migren

Görsel auralı migrenin ailesel kalıtımını gösteren, birden fazla kuşağı içeren Finli 50 ailenin geniş ölçekli genom taramasına dayanan bir çalışma, auralı migren fenotipiyle kromozom 4q24' de lokalize belirteç D4S1647 arasında kuvvetli bir bağlantı ortaya koymuştur (113).

Migrene yatkınlıkta üç ana gurupta fonksiyon bozukluğu rol oynadığı bildirilmiştir. Bunlar; nörotransmitter fonksiyon, vasküler fonksiyon ve hormonal fonksiyon bozukluklarıdır. Migrenin genetik kökenini araştıran çalışmalar bu üç ana fonksiyon bozukluğuna odaklanmıştır. Nörotransmitter fonksiyon bozukluğu dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerde araştırılmıştır. D2 ve D4 dopamin reseptör gen polimorfizmlerinin aurasız migrenle ilişkili olduğu saptanmıştır (114, 115).

Migrenli bireylerde, insan serotonin taşıyıcı geni (human serotonin transporter gene-STG) ekspresyon farklılığı saptanmıştır. Vasküler fonksiyon için önemli genlerden biri olan metilen tetrahidrofolat redüktaz'ın (MTHFR) 677 T ve 1298C mutasyonları migren için önem taşımaktadır. Türk popülasyonunda da migrenlilerde her iki allel kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur (116). Migrende vasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkili genler, anjiotensin-1 converting enzim geni D alleli ve endotelin tip A reseptör geninin A allelidir (117, 118).

2.9.2. Genetik Polimorfizm Kavramı

Günümüzde yapılan birçok çalışmada bireyler arasındaki genetik farklılıkların kişilerdeki nöromodülasyon farklılıklarına ve dolayısıyla da davranışsal ve bilişsel süreçteki farklılıklara neden olduğu gösterilmiştir. Bunun için en sık kullanılan yöntem fonksiyonel polimorfizmlerle ilişkili olarak aday genleri tespit etmeye çalışmaktır.

Allel, belli bir bölgede (genetik lokusta) bulunan genin farklı biçimlerine verilen addır. Bir lokusdaki tek bir gen her bir ebeveynden ayrı ayrı kalıtılır. Allelik frekansları kullanılarak bir geni polimorfik olarak tanımlamak mümkündür. Sık görülen bir allelin frekansı 0.99 ya da daha büyükse bu allel monomorfik kabul edilir aksi halde polimorfik denir. Spesifik lokasyondaki tek bir nükleotidin genomik dizilemdeki varyantlarına tek nükleotid polimorfizmleri (SNPler) denir. SNP ler protein için bazen fonksiyonel sonuçlara neden olabilir bazen de hiçbir fonksiyonel sonuca neden olmazlar.

Sayıları 6 milyonu bulan SNP lerin topluluklar arasındaki genetik değişkenliği belirlediği düşünülüyor. Bu varyasyonların çok az kısmı fonksiyoneldir. Fonksiyonel olanlar ise transkripsiyonun regülasyonuna (promoter polimorfizmi), transkripsiyonun organizasyonuna (splice site polimorfizmi), protein kodlama dizisindeki varyasyonlara neden olabilir. Fonksiyonel polimorfizmler de protein fonksiyonunu bazen etkiler bazen de hiç etkilemez (119).

DNA dizisi, tüm dünyada dikkat çekici bir şekilde kromozomun aynı bölgelerinde bazı bireysel farklılıklar haricinde benzerdir. Hatta ebeveynlerden kalıtılan iki homolog kromozomda 1000 bazçifti uzunluğunda DNA dan rastgele seçilen bir kısımda ortalama olarak sadece bir baz çiftinde değişiklik taşır. Bu tablo genomdaki protein kodlayan bölgelerin heterozigot nükleotitlerin oranından yaklaşık 2,5 kat yüksektir (2500 bazçiftinde 1). Bu farklılık şaşırtıcı değildir çünkü tahminen bu protein kodlayan bölgeler çok daha sıkı seçici bir baskı altında ve böylece bu bölgelerdeki mutasyon insidansı daha düşük olmak zorunda.

Bir varyasyon çok yaygın olduğu zaman kromozomlarda genel popülasyonda %1 den fazla oranda bulunur bu da genetik polimorfizm denen yapıyı oluşturur. Farklı olarak alleller %1 den az frekansda ise nadir varyant olarak adlandırılır. Bununla beraber bazı zararlı mutasyonlar genetik hastalıkların nadir varyantlarını anlamakta yol gösterir. Allel frekansı ile allelin sağlık üzerine etkisi arasında basit bir korelasyon yoktur. Bazı nadir varyantlar zararlı bir etkiye neden olmaz bunun yanısıra bazı varyantlar ise ciddi hastalıklara yatkınlık oluşturabilirler.

Birkaç tip polimorfizm bulunur. Bazı polimorfizmler delesyon, duplikasyon, triplikasyon ve bunun gibi yüzlerden milyon baz çiftine uzanan değişiklikler gösterebilirler ama herhangi bilinen bir fenotiple alakalı değildirler. Diğer benzer sayıdaki nadir varyasyonlardan da açıkça ciddi hastalıklara neden olanlar vardır. Polimorfizmler sıklıkla bir ya da birkaç bazçiftindeki değişikliklerle oluşurlar. Exonlarda ya da intronların arasında olabilir, gen için fonksiyonel bir önemi olmayabilir sadece doğrudan DNA analizi ile tespit edilebilir. Dizileme değişiklikleri bazen genin kodlanan kısımında olabilir ve farklı protein varyantlarının sentezine neden olabilir. Bu da tamamen farklı bir fenotipe neden olabilir. Diğer bir kısım da düzenleyici bölgelerde

olabilir ve bu da transkripsiyonu ya da mRNA stabilitesini etkileyerek fenotipe etki edebilir.

DNA polimorfizm çeşitleri:

- SNP: Bir bölgedeki tek ya da iki bazdaki değişiklikler
- Indel(insersiyon-delesyon polimorfizmleri)
  - Basit : Kısa bir DNA segmentinin varlığı ya da yokluğu
  - STRP: Yaklaşık 5-25 kopya, tekrarlayan diziler 2li 3lü ya da 4lü nükleotid tekrar birimleri
  - VNTR: Yüzlerceden binlerceyi bulan kopya tekrarları10 ila 100 nükleotidlik birimler
- Kopya sayısı polimorfizmleri: tipik olarak 200 bazçiftinden 1.5 Mb lık segmentlerin varlığı ya da yokluğu bununla beraber ardışık diziler 2,3,4 ya da daha fazla kopya sayısında olabilir.

Polimorfizmler insan genetik araştırmaları ve genetik pratiğinde anahtar elemanlardır. Halen yaygın olarak genetik hastalıkların prenatal tanısında ve heterozigot taramalarında kullanılmaktadır. Kan bankasında, doku tiplemede, transfüzyon için ve organ transplantasyonunda polimorfizmlerden faydalanılmaktadır. Polimorfizmler devam edegelen genomik tabanlı kişisel ilaç tedavisi çalışmalarının temelini oluşturur. Bu çalışmalarla bireylerin sık görülen erişkin hastalıklara yatkınlıklarının olup olmadığına (koroner kalp hastalığı, kanser, diabet gibi) bakılabilir. Günümüzde, polimorfizmler adli tıp için de çok önemli hale gelmiştir. Ebeveynlerin belirlenmesinde, cesetlerdeki suçlulara ait kalıntılardan elde edilen genetik materyalle şüphelilerinkinin karşılaştırılmasında çok güçlü bir araç olarak hizmet görmektedir.

2.9.3. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP)

İnsan Genom Projesi sayesinde insan DNA sındaki polimorfik varyasyonların tipleri ve sıklıkları hakkında oldukça önemli bir miktarda bilgi sahibi olunmuştur. Tüm polimorfizmler arasında en basit ve en yaygın polimorfizm single nükleotid polimorfizmleridir (SNP). SNP ler genelde genomda belirli bir bölgede sadece iki allele ve buna eş olarak iki farklı baza sahiptir. SNP ler oldukça yaygındır ve 1000 baz çiftinde bir meydana gelir, bu da herhangi iki insan genomu arasında yaklaşık 3 milyon farklılık anlamına gelir. Dünya çapında popülasyonlarda milyonlarca SNP tanımlanmıştır. Bir alt küme olarak, en sık görülen SNP lerin yaklaşık %10' u, insan

genomu için haplotip haritası olarak bilinen Hap Map de işaretlenmiş olarak seçilmiş ve sunulmuştur.

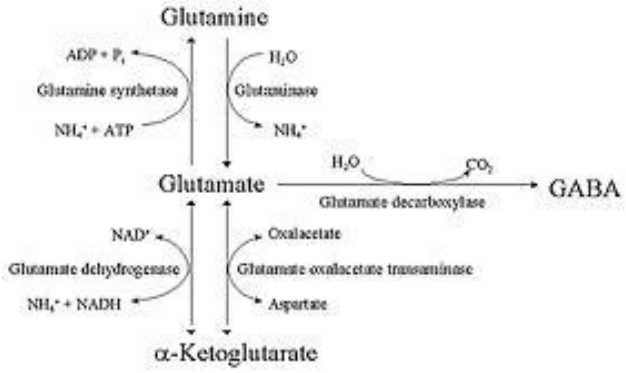
Aktif çalışmalarda SNPlerin polimorfikliği sağlık için çok büyük önem arz etmektedir. Esasen bu SNPlerin yaygın olması onların sağlık ya da uzun yaşam üzerine etkisiz olması anlamına gelmez. Yaygın olan SNPlerin herhangi bir etkisi ile bir dizi olaylar zinciri başlayıp, böylece ciddi bir hastalık için direk neden olmaktan çok yatkınlık oluşturulabilir (120).

2.10. GABA ve fizyolojisi

Nöronlar arası iletişimdeki denge eksitatör ve inhibitör sistemler arası sıkı ilişkilerle düzenlenmektedir. Elektrofizyolojik uyarım ve nöronlar arası iletişim olaylarının altında iki önemli mekanizma vardır. Birincisi aksiyon potansiyelleri ile oluşan "akson iletimi" ve diğeri de bir sinir hücresinden diğerine, sinaptik aktarımla gerçekleşen, "sinyal iletimi" dir. İyon kanallarının açılıp kapanması akson potansiyeli esnasında membran voltaj yükü ile, sinaptik ileti esnasında ise spesifik nörotransmitterler tarafından kontrol edilir (121).

Nöronlar arasında veya bir nöron ile başka bir (tür) hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallara nörotransmitter denir. Sinir sistemi boyunca sinirsel sinyaller bu kimyasal taşıyıcılar yardımıyla iletilir. Sinir sisteminde eksitatör ve inhibitör özellikte birçok nörotransmitter bulunur. Gama-aminobutirat, 4-aminobutirat (GABA) bir aminoasittir ve merkezi sinir sisteminde ve retinada bilinen en iyi presnaptik inhibitör nörotransmitterdir. Santral sinir sistemindeki tüm sinapsların yaklaşık olarak %40'ının nörotransmisyonda GABA'yı kullandığı düşünülmektedir (122, 123). GABA genellikle bölgesel internöronlardan salınırlar. GABA salgılayan internöronlar spinal kord dâhil tüm santral sinir sisteminde mevcuttur (124).

GABA ilk olarak 1883 yılında bulunmuş, beyin metabolizması ve işleyişi için en önemli nörotransmitterlerden birisidir. GABA akson terminallerinde sentezlenir. Sentez için gerekli olan glutamik asit dekarboksilaz enzimi ise sinir hücresinin gövdesinde üretilir ve aksonal transport ile terminale taşınır. Bu enzim eksitatör özelliği olan glutamatın alfa-karboksil grubunu çıkarır ve sonuçta GABA oluşur. Bu tepkimede kofaktör olarak pridoksal fosfat (Vitamin B6) kullanılır. Vitamin B6, manganez, taurin ve lizin GABA sentezini ve etkisini artırır (125, 126).



GABA ile ilişkili ilk düşünceler GABA'nın santral sinir sisteminde presinaptik sinir uçlarında etkili olarak eksitatör nitelikli nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salıverilmelerini önlediği ve presinaptik inhibisyon yaptığı şeklindeydi. Bu gözlemler günümüzde hala geçerli olmakla birlikte izleyen çalışmalar GABA'nın sadece presinaptik bölgede değil postsinaptik bölgede de inhibitör etkiler yaptığınana işaret etmektedir (122).

GABA etkisini 3 reseptör üzerinden gösterir. GABA A, GABA B, GABA C. A ve C reseptörleri iyonotropik reseptörlerdir ve integral anyon kanalları ile ilişkilidir. B reseptörleri ise metabotropiktir ve G proteinleri üzerinden etkisini gösterir (126, 127).

İnhibitör postsnaptik potansiyeller beyinde birçok alanda hızlı ve yavaş komponentler içerir. Hızlı komponent GABA A reseptörleri yavaş komponent ise GABA B reseptörleri tarafından düzenlenir. Bu iki reseptör gurubu arasındaki farklılık ilişkilendikleri iyon kanallarına dayanır.

2.10.1. GABA A reseptörleri

İyonotropik reseptörlerdir ve pentamerik yapıdadırlar. Bu reseptörler Cl iyonuna seçici geçirgendir. Bu reseptörler selektif olarak pikrotoksin ve bikukulin ile bloke edilirler. Bu iki ajan da aynı zamanda generalize konvülzyona neden olur. Bu nedenle GABA A reseptörlerinin farmakolojisi geniş bir şekilde incelenmiştir (124). Bu reseptörler beyin sapında, spinal kord da ve serebellumdaki purkinje hücrelerinde eksprese edilirler. Aynı zamanda periferik dokulardan adrenal testis ve ince barsak da da eksprese edilirler. GABA A reseptörü, klor iyon kanalına bağlıdır ve barbitürarlar, benzodiyazepinler ve etanol tarafından düzenlenir. 6 farklı peptid zincirinden oluşan subünitleri vardır (128).

Deneysel çalışmalar GABA'nın postsinaptik bölgede birçok etkisini GABA A reseptörünün uyarılması yoluyla oluşturduğuna işaret etmektedir (122, 123). 1980'lerin başında GABA reseptörlerinin bağımsız olarak çalışmadığı, başta benzodiazepinler ve barbitüratlar olmak üzere bazı sedatif/hipnotik ve anksiyolitik etkili ilaçlara özgül başka reseptörlerin de GABA reseptörlerine bitişik olarak bir klorür iyonoforu ile birlikte kompleks bir yapı oluşturduğu ve bu kompleksin total olarak çalışmasının inhibitör etkilerden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (122, 127, 129). GABA reseptörlerinin GABA aracılığı ile stimülasyonun paralel olarak benzodiazepin reseptörlerinin benzodiazepinlere afinitesinde bir artışa neden olduğu deneysel olarak da gösterilmiştir (129).

GABA'nın aktivasyonu sonucu Cl- iyonoforu açılır ve postsinaptik bölgeye geçen fazla miktarda Cl- iyonu inhibitör postsinaptik potansiyelde artışa bağlı olarak inhibitör etkiler ortaya çıkarır. Benzodiazepinlerin anksiyolitik etkilerini bu mekanizma ile oluşturdukları düşünülmektedir (122, 123, 130).

Moleküler klonlama çalışmalarına göre GABA A reseptörünün memelilerde 13 subuniti tesbit edilmiştir. Bunlar pentamerik kombinasyon yapmaktadır (a1-6, b1-3, g1-3 ve d) (119).

2.10.2. GABA B reseptörleri

Metabotropik reseptörlerdir ve antispastik bir ilaç olan baklofen tarafından selektif bir şekilde aktive edilebilir. Bu reseptörler ise G protein aracılı işlev gösterirler ve hücresel yerleşimlerinden dolayı hem Ca kanallarını inhibe hem de K kanallarını aktive edebilirler. GABA B inhibitör postsnaptik potansiyelin bir komponentidir ve bunu K geçirgenliğini artırarak gerçekleştirir. Bu inhibitör postsnaptik potansiyel uzun süreli ve yavaştır çünkü reseptör aktivasyonuyla ilişkili K kanalı indirekt olarak açılır ve açılması gecikir. GABA B reseptörler presinaptik bölgede yerleşmiştir ve böylece snaptik yarıkta sadece çok sayıda GABA olup presnaptik bölgeye taştığı zamanlarda devreye girer. GABA B reseptörleri ayrıca birçok eksitatör ve inhibitör snapslarda akson terminalinde de bulunur. Bu durumda GABA buralardaki GABA B reseptörlerine kadar taştığı durumlarda transmitter salınımı Ca kanalı inhibisyonu yardımıyla durdurulur ilave olarak GABA B reseptörü ilişkili iyon kanalları adenil siklazı inhibe

eder ve cAMP oluşumu azalır. Ayrıca seratonin reseptörleriyle GABA B reseptörlerinin aynı gurup potasyum kanalını aktive ettiği tespit edilmiştir (124).

A ve C den farklı olarak B reseptörleri heterodimer bir yapıya sahiptir ve herbiri 7 tramsmembran kısma sahip 2 alt birimden oluşur. Bu reseptörler G proteini bağımlı işlev oluştururlar. Reseptörün gönderdiği ikincil mesajcılar sonucu postsnaptik bölgede K kanalları açılır ve presnaptik Ca kanalları kapatılır (131).

GABA B reseptörünün GABA reseptör 1 ve GABA reseptör 2 olmak üzere iki tipi vardır. Bu sistemde GABA, reseptör 1 e bağlanır ve böylece reseptör 2 yolağı aktiflenir. GABA B reseptörleri spinal cord, hipokampus, serebellum gibi çoğu nöronal hücrede eksprese edilir. Ayrıca periferal dokulardan kalp, dalak, karaciğer ve böbrekte de eksprese edilir.

GABA B reseptör 2 (GABBR2) geninin kromozomal lokasyonu 9q22.1-q22.3 epilepsi ile ilişkilidir. Epilepsi, migrenle orta düzeyde komorbidite göstermektedir. GABRA3 ve GABRQ nun kromozomal lokalizasyonu Xq28 de ve GABRB3 ise 15q11-q13 bölgesine yerleşmiştir ve buralar daha önceden migrenle ilişkilendirilmiştir (128).

Potasyum konsantrasyonundaki değişim aksiyon potansiyelini değiştirerek sonuçta hücrenin hiperpolarize olmasını sağlar. Hücredeki reserv IPSP potansiyeli GABA B için 100mV dur. Bu GABA A IPSP sine göre daha yüksektir (132).

Bu resptörler K kanallarının açılmasını sağlayarak K iyonu yardımıyla nöronları kararlılık potansiyeline getirirler. Böylece nöronlar hiperpolarize olmuş olurlar. Bu aktivasyon sodyum kanallarının açılmasına aksiyon potansiyelinin gelişmesine ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılarak nihayetinde nörotransmitter salınımının durmasına neden olur. Yani özetle bu etkilerden dolayı GABA B reseptörüne inhibitör reseptör denilebilir.

GABA B reseptörü ayrıca adenilat siklaz aktivitesini azaltarak hücrenin Ca için iletkenliğini azaltır. GABA B reseptörü; etanol (133), Gama hidroksibutirikasit (134) ve muhtemelen ağrının (135) davranışsal eylemlerinde rol oynamaktadır. Son çalışmalarda bu reseptörün önemli gelişimsel rolü olduğu da vurgulanmaktadır (136).

2.10.3. GABA C reseptörleri

Yapısal olarak benzeyen A ve C reseptörleri 5 alt birimden oluşur. Bu alt birimler anyon spesifik bir kanal oluştururlar. GABA bu kanalın ekstraselüler kısmında bir bölgeye bağlanarak etki gösterir. A reseptörlerinin uyarılması ile presnaptik klor iyonu miktarı artar. Benzodiazepinlerin de bu reseptörün üzerinde bir bağlanma bölgesi bulunur. Bu gurup anksyolitik ilaçlar da benzer şekilde etki gösterir.

GABA C reseptör, iyonotropik GABA reseptörlerinin bir alt tipidir. GABA A reseptörlerini tipik olarak modüle eden benzodiyazepin ve barbitüratlara (137-139) ayrıca GABA B reseptörünü aktive eden Baklofene (140) duyarsızdır. GABA C reseptörleri vertebralılarda retinal bipolar ve horizontal hücrelerde bulunur (141, 142).

2.10.4. GABA Fizyolojisi

Düşük GABA seviyeleri eksitatör nörotransmitter seviyesinin göreceli olarak yüksek olmasına neden olur. GABA nın seviyesi yapılan bir dizi çalışmada bazı hastalıklarda düşük olarak saptanmıştır. Bunlar: multipl skleroz, hareket tremoru, tardiv diskenezi, hareket bozuklukları, panik atak, anksiyete, depresyon, alkolizm ve bipolar bozukluklardır. Merkezi sinir sistemi haricinde GABA nın vücudun farklı bölgelerinde etkileri de saptanmıştır. Bu etkiler arasında büyüme hormonu artışı, uykunun düzenlenmesi, kan basıncının düzenlenmesi, artrit ve bel ağrısı gibi kronik ağrılarda ağrı kesici etki, insülin hormonunu artırıcı etki, iştah kesicilik ve premenstüral sendrom semptomlarını azaltıcı etki sayılabilir (131).

İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın azalması, epileptik nöronlar üzerindeki sinaptik inhibisyonun kalkmasına ve daha kolay uyarılmalarına yol açmaktadır (143). Sonuçta nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden daha kolay depolarize olmakta nöronda deşarj ve eksitasyon eşiği düşmektedir (125, 144).

GABA, talamusta dokunma duyusunun işlenmesinde kompleks bir düzenleyici role sahiptir (145, 146). GABAerjik agonistlerin antinosiseptif bileşenleri iyi tanımlanmıştır ve bunlar talamustaki olayların bir parçası olabilirler. GABA'nın antinosiseptif etkilerinde, GABA A reseptör aktivasyonu majör rol oynar. Bunun yanısıra talamusta GABA B reseptörünün de muhtemel bir rolü bulunmaktadır. Migren hastalarının %86 sında bir GABA B agonisti olan baklofenin etkinliği tespit edilmiştir

ancak trigeminovasküler komplekste oynadığı rolün çok az bir kısmı bilinmektedir (147, 148).

Baklofen (*p*- chlorophenyl-GABA) oral yolla etki eden GABAmimetik bir ajan olarak üretilmiştir. GABA B reseptörlerinin agonistidir. Bu reseptörlerin aktivasyonu muhtemelen K geçirgenliğinin artması yoluyla hiperpolarizasyonla sonuçlanır. Bu durumun presnaptik inhibisyona ve kalsiyum salınımında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Beyinde ve spinal kordda bu vasıtayla eksitatör transmitterlerin salınımı da azalmış olur. Baklofen ayrıca spastisitesi olanlarda ağrının azalmasına neden olabilir. Spinal kordda substans P (neurokinin-1) salınımını da inhibe ettiği düşünülüyor. Baklofenin spastisiteyi azaltmada çok az düzeyde diazepam benzeri etkisi vardır ve düşük düzeyde sedasyona neden olur. İlave olarak dantrolen kadar total kas gücünde de kuvvet kaybına neden olmaz. Oral olarak tamama yakını hızlı bir şekilde emilir. Esas olarak epilepsi ve spastisite de kullanılması yanı sıra inatçı bel ağrılarında, alkolizmin tedavisi sırasındaki alkol açlığını azaltmada ve bazı hastalarda migren profilaksisinde etkilidir (124).

2.11. GABBR2 geninin özellikleri

Tablo 4. NCBI Entrez Gene' e göre GABBR2

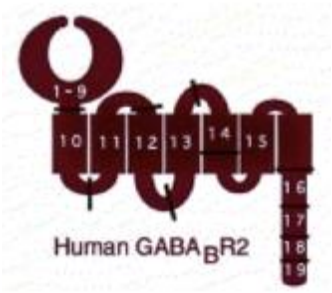
Gene ID	9568	**Resmi Sembolü**	GABBR2
Lokus	N/A	**Gen Tipi**	protein-kodlayan
Sinonim İsimleri	FLJ36928; GABA BR2; GPR51; GPRC3B; HG20; HRIHFB2099,G protein-coupled receptor 51		
Açık adı	gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor, 2		
Kromozom	9q22.1-q22.3		

Ekstrasellüler kısım:



Transmembranik bölge **İntrastoplazmik bölge**





Şekil 2. GABBR2 geninin yapısal kısımları (149)

GABBR2 geninin yapısal üç kısımı burada şematize edilmiştir. Dikey çizgiler exonları yatay çizgiler intronları göstermektedir. Exon 1-9 bağlanma bölgesini, exon 10-15 transmembran kısımı, exon 16-19 ise sitoplazmik kısımı oluşturmaktadır.

3. HASTA ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Teknikler

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), günümüz modern laboratuvarlarında yer edinmiş ve neredeyse sıradanlaşmış bir tekniktir. 1990 yılının ortalarında tanıtılan Real Time PCR, standart End-Point PCR'ın birçok kısıtlamamalarını ortadan kaldırmıştır.

Geliştirilmiş olan Real Time PCR cihazları, PCR reaksiyonu aşamaları esnasında real time floresan monitörizasyona izin vermektedir. Teknoloji oldukça esnek olup, geliştirilmiş birçok alternatif cihaz ve floresan prob sistemi bulunmaktadır. Real Time PCR analizleri, post amplifikasyon bir manipülasyon gerekmediği için hızla tamamlanabilir. Real Time'da prob analizi ile amplifikasyon ürünlerinin identifikasyonu, jel üzerinde analize kıyasla çok daha doğrudur. Reaksiyon süreci, mevcut uygun standardizasyonlarla çok geniş dinamik bir aralıkta hedef dizinin doğru olarak analizine olanak vermektedir. Prob ve melting analizi kullanılarak orijinal reaksiyon karışımı içinde, Real-Time PCR ürünlerinin daha ileri analizi, tek nokta mutasyonlarını içeren dizi farklılıklarını ortaya koyabilir. Real-Time PCR bugün, gen ekspresyon analizi, enfeksiyon hastalıkları teşhisi ve insan genetik testlerinde kullanılmaktadır.

Real-Time PCR, Adli Biyoloji gibi birçok biyoloji disiplininde büyük bir etkiye sahip olup, teknoloji ve mevcut cihazların geliştirilmesine öncülük etmektedir. İlk kez 1990 yılının ortalarında ticari olarak piyasaya sürülen iki modelin ardından, bugün artık düzineleri aşan cihaz seçenekleri söz konusudur. Gelişmeler arasında, daha hızlı ısı döngü aşamaları, daha yüksek verimlilik, fleksibilite, çeşitli optik sistem seçenekleri, artmış multiplexing ve kullanımı daha kolay yazılım yer almaktadır.

3.2. Real-Time PCR'ın Avantajları:

1)Entegre bir sistemde amplifikasyon ve analiz
2) Sabit reaksiyon monitörizasyonuna olanak veren floresan boyalar ve problar
3)Hızlı siklus süresi (35 siklus için 20-40 dakika)
4)Yüksek numune verimliliği (Günde yaklaşık 200 ila 5000 numune)
5)Kapalı reaksiyon ortamlarına bağlı olarak düşük kontaminasyon riski
6)Artmış sensitivite (Yaklaşık 3 pg veya 1 genoma eşit DNA)
7)10–101 kopya geniş dinamik aralığına sahip analiz

8) %2’ nin altında bir CV ile (sabit hız) amplifikasyon
9) Sonuçların kantitatif analizine olanak
10)Yazılım ile çalışma

3.3. Real Time PCR'ın Dezavantajları

1)Tüm kimyasalları kullanarak gerçekleştirilen multiplexing'te (çoğullama) sınırlı kapasite
2)Protokol geliştirilmesi yüksek derecede bir teknik yetenek ve /veya destek gerektirir.
3)Yüksek cihaz maliyeti
4)Analizlerin yetenek ve tecrübe gerektiriyor olması

Bir Real-Time PCR cihazı, ısı döngü cihazı, hem floresan uyarımı, hem de yayılımını toplayan optik gözler, bir bilgisayar ve verilerin toplanması ve analizi için gerekli bir yazılımdan ibarettir. Kullanıcılar için format, reaksiyon aşamaları, emisyon ve eksitasyon dalga boyları, verim, kontrol aşaması, kullanılan kimyasal, yazılım, hız ve uygulamalar gibi farklı bir çok seçenek söz konusudur. Mevcut tüm platformlar, floresan monitörizasyon kullanarak, reaksiyonun eksponansiyel fazında PCR ürününün toplanmasının ölçümünü gerçekleştirebilmektedir. Amplifikasyon ve analiz tek bir reaksyion tüpünde meydana geldiği için, PCR sonrası çeşitli manuel manipülasyonlara olan ihtiyacı elimine ettiği gibi. Kontaminasyon ve değişkenlik olasılığını da en aza indirgemektedir. Diğer teknik avantajları, hem kalitatif, hem de kantitatif PCR, mutasyon analizi, multiplexing ve yüksek verimlilikli analiz şeklindedir. Farklı platfromlarda kullanılan floresan kimyasallar benzer olmasına karşın, mekanizma ve metodolojileri geniş bir aralığa yayılmaktadır.

Real-Time PCR için florometre entegre edilmiş ve bir kaynaktan reaksiyon tüpüne, sonrasında örnekten dedektöre eksitasyon ışık transferi için bazı aparatlar eklenmiş ısı döngü cihazları gerekmektedir. Standart PCR cihazı pazarının dayanak noktası, ısıtıcı blokların (heating block). Real-Time cihazlarıyla aplikasyondaki değişimlere birçok teknik üstünlük getirmesidir.

Ana problem, ışığın blok kapağı ve hava kapağı karşısında, reaksiyon tüpü kapağı ve sonrasında örnek içerisine doğru programlanması gerekliliğidir. Salıverilmiş ışık daha sonra aynı yoldan geri dönmelidir. Bloklarla ilgili ilk ticari cihaz ABI7700

olup, karşılaşılan zorluklar doğrultusunda alternatif yeni bloklar geliştirilmiştir. LightCycler (LC24) ısıtma /soğutma ortamı olarak havayı kullanan cihazların ilkidir. Hava yoluyla ısı transferi, ışığın yolunu kısaltmasının yanında, blok temelli yapılmış ısı döngü cihazlarından daha hızlı ve daha uniform olması ile daha avantajlıdır. Isıtma ortamı seçimindeki farklılıkların yanında. Real-Time PCR cihazları ayrıca, ışık kaynağı ve floresanın belirlenmesi seçenekleri için de geniş bir aralık sunmaktadır. Şu anda mevcut cihazlar, birden fazla boyanın belirlenmesi ve eksitasyonuna izin vermekte olup, böylece internal standartlar ve multipleks reaksiyonlar gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca, hem universal verici, hem de universal alıcı kimyası için alternatif üretimlere bir eğilim söz konusudur.

PCR platfromunda ilk düşünülmesi gereken komponent termal bir cihazdır. Numune aşamalarında ısının ve bu ısının elde edilmesini sağlayan hızın doğru olarak ayarlanması başarılı bir ısı döngü siklusu için şarttır. İnce duvarlı plastik reaksiyon tüplerinin içine ve dışına ısının tam olarak transfer edilebilmesi için, Real-Time PCR platformlarının birçoğu Peltier-effect'e dayalı ileri ısıtmalı blok teknolojisini kullanmaktadır (örneğin; ABİ 7000, ABI 7900HT. DNA Engine Opticon2, Mx4000, Mx3000P, iCycler IQ, Bioneer Exicycler). Peltier cihazları, ısıyı yarı iletkenin tarafından diğer tarafına transfer eder. Genel olarak, bloklar önemli kütleler olup, sonuç itibariyle termal bir iç momente sahiptirler. Ayrıca, reaksiyon tüpü ile ısıtıcı arasındaki plastik yalıtkan tabaka, ek bir termal yalıtkandır. Bunun sonucunda, ısı geçişleri nispeten yavaş olup bloklar çok dikkatli bir şekilde tasarlanmalıdır.

Real-Time PCR için PCR aşamaları esnasında floresan düzeylerini ölçen ve monitörize eden entegre bir florometre gerekmektedir. Florofor eksitasyona neden olan ışık kaynakları, dar veya geniş spektrumlu olarak sınıflandırılabilir. Eğer geniş spektrumlu bir ışık kaynağı ile çalışılırsa (örneğin; Mx4000, Mx3000P, iCycler IQ, ABI 7000), filtrelerle eksitasyon spektrumu ayaralanacak şekilde ışık ayarı yapılabilir. Şu anda 2 adet dar spektrumlu ışık kaynağı Real-Time PCR platfromlarında kullanılmaktadır. Bunlar ışık yayan diyotlar (LEDs) (örneğin: Light Cycler. DNA Engine, Opticon2, Smart Cycler, Rotor-Gene gibi) veya lazer (örneğin: ABI 7900HT) şeklindedir. Genel olarak, Real-Time PCR platfromlarında kullanılan detektörler, dar spektrum bantlarını ölçmek için ayarlanmışken. iCycler 1Q. Mx4000 ve Mx3000P'de yer alan filtreler kullanıcı tarafından istenildiği gibi ayarlanabilmektedir. Real-Time

PCR, tek nükleotid polimorfizmlerinin analizi için mükemmel olarak tasarlanmıştır ve gün geçtikçe bu amaçla kullanım alanı artmaktadır. Kullanılan yöntem, hızlı, sensitif, spesifik ve ucuzdur. Real-Time PCR tekniği kolaylıkla otomatize edilebilmekte ve PCR sonrası işlemleri ortadan kaldırmaktadır. Melting curve analizine dayalı hibridizasyon probları, hidroliz probları, Molecular Beacons ve Scorpion primerien gibi farklı formatlar uygulanabilmektedir. Real-Time PCR ile SNP analizi, adli bilimlerde, hastalıkların teşhisinde, farmakogenetikte, klinik mikrobiyolojide ve ilaç geliştirilmesinde kullanılmakta, dizileme, tek iplik konformasyon polimorfizmi ve restriksiyon enzim kesimleri gibi tekniklerin yerini almaktadır (150).

Mutasyonlar, DNA bazlarında bir veya daha fazla değişiklik olmasına göre sınıflandırıp, translokasyonlar, inversiyonlar, gen insersiyonları ve delesyonları gibi büyük düzenlemeler şeklinde olabileceği gibi. nokta mutasyonları ve baz insersiyonları ve delesyonları (SNPs) şeklinde olabilmektedir. SNP, DNA dizisinde en sık meydana gelen varyasyonlar olup, her 100–300 bazda bir karşılaşılabilmektedir (151). SNP analizi için hızlı, güvenilir, hassas ve ucuz bir metodun gerekliliği, mevcut tekniklerin sayısını arttırmaktadır. Birçok teknik, hibridizasyon veya enzim temelli olarak sınıflandırılıp, geniş ölçüde incelenmiştir (151). Hibridizasyon temelli Real-Time PCR, mutasyon analizinde büyük ölçüde kullanılmaya başlanmıştır. Farklı prob sistemlerinin kullanılabildiği sistemler oldukça esnek olup, probların dizaynı içinde aynı esneklik söz konusudur. Hibiridizasyon probları, hidroliz probları. Molecular Beacons ve Scorpion primerleri gibi çeşitli formatlar söz konusudur. Bu metodlar hassas ve spesifik, ucuz, hızlı (bazı analizler 30 dakika kadar kısa bir sürede gerçekleştirilebilir) ve gerçekleştirilmesi ve sonuçların yorumlaması kolaydır. Mevcut tüm platformlar yarı otomatize olup, agaroz jel analizi gibi PCR sonrası işlemler gerekmemektedir. Real-Time PCR'ın kullandığı platforma bağlı olarak, düşük veya orta derecede numune verimliliği elde edilebilir. Real-Time PCR'da üretilmiş amplikonların belirlenmesini doğrulamada kullanılan bu metotlar, ayrıca sıklıkla diziler arasındaki küçük varyasyonların belirlenmesinde yeterince güçlüdür. SNP'lerden dizilere uzanan varyasyonların Real-Time PCR analizlerde belirlenmesi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Dizi varyasyonlarının belirlenmesi için genel bir yöntem, erime sıcaklıklarının karşılaştırılmasıdır. Genel olarak baz katılımlarının PCR ürünlerinin erime kinetiklerine etkileri güvenli olarak belirlenemeyecek kadar düşüktür. Fakat bir

grup (152) araştırıcı, bir SNP ile ayrılan nispeten uzun amplikonların heterodublekslerin erime sıcaklıklarına göre homodublekslerden ayrılabildiğini belirtmiştir. Bu mutasyon tarama için bir metodun temeli olarak sunulmuştur. Daha genel olarak, kısa floresan probların erime sıcaklıkları, amplikonlar arasındaki ayrım için kullanılmaktadır (153). Bu metot genellikle birçok derecelerde erime piklerinde kaymalara sebep olan SNP lere duyarlıdır. Erime sıcaklığına bir diğer alternatif yöntem de hidroliz (TaqMan) probların kullanımıdır. Dizayn edilmiş prob, hedef dizisi ile yanlış eşleştiğinde, hata tek bir bazda dahi olsa 5'-3' endonükleaz reaksiyonunun etkinliği büyük ölçüde bozulmaktadır. Mutasyon analizi için erime sıcaklığı ve hidroliz prob metotları geniş bir şekilde kullanılsa da, bunlar yalnızca popülasyonun geniş bir kısmını temsil eden dizilerin belirlenmesini sağlayabilirler.

PCR için Real-Time sistemler geliştirilmesi interkalatör temelli PCR ürün saptamasından daha ziyade prob temelli PCR ürün saptaması yoluyla yapılmıştır. PCR ürün birikiminin interkalatör temelli olarak saptanması yöntemindeki en büyük dezavantaj hem spesifik ürünlerin hem de spesifik olmayan ürünlerin sinyal oluşturmasıdır. Alternatif bir yöntem olan 5' nükleaz yöntemi (154), yalnızca spesifik amplifikasyon ürünlerinin saptanmasını mümkün kılmaktadır.

Taq DNA polimerazın 5' nükleaz aktivitesinden faydalanılarak hedef probun kırpılması işleminin spesifik ürüne ait amplifikasyonun saptanmasında kullanılabileceği ilk olarak Holland ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu yöntemde, tipik bir amplifikasyon reaksiyonunda kullanılan bileşenlere ek olarak. 3 ucu bloke edilerek primer gibi davranması engellenmiş ve 5 ucundan P32 ile işaretlenmiş bir prob kullanılmaktadır. Amplifikasyon sırasında probun hedef dizisine yapışmasından sonra Taq DNA polimeraz upstream primerden prob bölgesine doğru sentezi gerçekleştirdiğinde. Taq DNA polimerazın 5 nükleaz aktivitesi tarafından kesilebilen bir substrat ortaya çıkmaktadır. Böylesi bir polimerizasyon bağımlılığı, prob kesilmesinin yalnızca hedef dizi çoğaltılırken gerçekleşmesini sağlamaktadır. Holland ve arkadaşları ince tabaka kromotografi yoluyla PCR sonrasında kesim parçalarını sağlam problardan ayırarak prob kesimini ölçmüşlerdir. Florojenik probların geliştirilmesi, prob yıkımının analizi için PCR sonrası işlemlerin yapılması zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır. Burada kullanılan problar bünyelerinde hem bir raportör floresan boya, hem de bir söndürücü boya bulunduran oligonükleotidlerdir.

Prob bozulmamış durumda iken söndürücünün raportör boyaya yakınlığı, raportör boya tarafından yayılan floresanı boşlukta iken, Forset (Floresan) Rezonans Enerji Transferi (FRET) yoluyla büyük bir ölçüde indirgemektedir. Raportörün 5' uçta ve söndürücünün 3' olduğu problarda uygun söndürücü etkinin ortaya çıktığının gözlemlenmesiyle birlikte, prob tasarımı ve sentezlenmesi de basitleşmiştir. Hedef dizi varlığında prob, primer bölgelerinden birinin downstream dizisine bağlanmakta ve bu primer uzatılırken Taq DNA polimerazın 5' nükleaz aktivitesi tarafından kesilmektedir. Probun bu şekilde kesilmesi raportör boya ve söndürücü boyanın birbirinden uzaklaşmasını sağlayarak, raportör boya sinyalinin artmasına sebep olmaktadır. Kesme işlemi probu hedef iplikten uzaklaştırarak, primer uzamasının hedef ipliğin sonuna dek devam etmesine imkan sağlamaktadır. Bu şekilde, probun reaksiyona katılmasının PCFTın genel sürecine olumsuz bir etkide bulunması da engellenmiş olmaktadır. Döngüler devam ederken diğer raportör boya molekülleri de ilgili problardan kesilerek serbestlenmekte ve floresan şiddetinde üretilen amplikon miktarıyla doğru orantılı bir artışa sebep olmaktadırlar.

Standart PCR gibi Real-Time PCR cihazları da her bir reaksiyon tüpündeki ürün amplifikasyonunu ölçebilmektedir. Genel olarak ilk birkaç sıcaklık siklusu boyunca floresan sinyal, cihazın eşik değerinin altında olduğundan hiç ürün belirlenmesi olmamaktadır. Fakat bir çok cihaz ve floresan raportör kombinasyonları amplifikasyon fazının sonlanmasından önce amplikonların birikimini belirleyebilmektedir. Bu süre boyunca her bir siklustaki ürün miktarı iki katına çıktığından PCR etkinliği sıklıkla % 100'dür. Ürün konsantrasyonları nanograma yaklaşırken, amplifikasyon etkinliği primer olarak düşer, çünkü amplikonlar ayrılma basamağı (denatürasyon) boyunca tekrar birleşir. Bu birleşme, ürünlerin birikimi boyunca yaklaşık olarak her bir siklustaki net sentezin belirgin seviyesi ile lineer olan bir faza yol açmaktadır. Son olarak net sentez yaklaşık olarak sıfırken plato fazına ulaşılır. Real-Time PCR'daki kantifikasyon, eşik değere veya siklus eğrisine karşı, floresan sinyal için gerekli siklus sayısı ölçülerek yapılır. Bu siklus sayısı örnekteki kalıp kopyanın sayısı ile orantılıdır.

Real-Time PCR cihazları ile birlikte sağlanan yazılım, başlıca üç tip data analizine imkan vermektedir.

1) Her bir reaksiyon tüpü içerisindeki floresan artışı, siklus sayısının ölçümü belli bir öneme sahiptir.

2) Veriler, eksternal standartlardan kalıp kopyanın asıl sayısının tahminine kadar sonuçların birleştirilmesinde kullanılmaktadır.

3) Erime eğrileri (melting curves), her bir dubleks için eşit sıcaklıkta bir pikin oluştuğu T'ye karşı-dF/dT nin grafiğini (plot) sağlamak için dönüştürülmektedir. Genel olarak farklı yazılımlar, hızlı ve kopyalanabilir veri analizine imkan sağlamaktadır ve kullanımları kolaydır.

3.4. Araştırmanın Tanımlanması ve Yürütülmesi

Araştırmanın Tipi:

Bu çalışma Aralık 2011 – Nisan 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı ve Palandöken Devlet Hastanesi Nöroloji polikliniklerine başvuran klinik olarak auralı migren tanısı konulan hastalarda GABBR2 gen polimorfizminin saptanmasını amaçlayan açık uçlu longititünal bir araştırmadır. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 28.06.2009 tarihinde 4 nolu oturumda alınan karar ile araştırma için onay almıştır. Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2008/119 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Araştırmaya Alınanlar:

Araştırma kapsamını Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı ve Palandöken Devlet Hastanesi Nöroloji polikliniklerine başvuran hastalardan, auralı migren tanısı konulmuş araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan 112 auralı migren hastası ve 115 sağlıklı kontrol grubu oluşturmuştur.

Araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri:

Dahil edilme kriterleri:

1)Auralı migren tanısı konmuş hastalar
2)Yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olanlar
3)Hastaların 18–65 yaş gurubu arasında olması

Dışlanma kriterleri:

1)Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olmak

2)Migren dışında genetik bir hastalığı olan hastalar (hasta ve hasta yakınlarından alınan anamnez)

Kontrol gurubu, genetik hastalık ve migren öyküsü olmayan sağlıklı bireylerden seçildi.

Araştırmanın yürütülmesi:

Hastalara demografik bilgileri de içeren "Auralı Migren Klinik Sorgulama Formu" (Ek–1) ndaki sorular sorularak cevapları alındı. Her hastaya soyağacı (pedigri) çizildi. Çalışmaya alınan her hastadan 2mL EDTA'lı kan örneği alındı ve +4ºC de DNA izolasyonu yapılana kadar maksimum 3 gün bekletildi. Bu kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı.

Gamma-aminobütirik asit tip B reseptör 2 (GABBR2) gen polimorfizmlerinin analizi:

Çalışmamızda GABBR2 gen bölgesinde iki farklı tek nükleotid değişimi araştırılmıştır. GABBR2 geni intron 1 de bulunan rs967932 ve exon 8 de bulunan rs138891926 polimorfizmi ve için real-time PCR yöntemi kullanılmıştır.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde SPSS bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Analize dahil edilen değişkenlere ait verilerin normal dağılıma uyup uymadığı *Kolmogorov Smirnov* Testi'yle analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında rs967932 ve rs138891926 açısından fark olup olmadığı *Ki Kare Testi* ile; akrabalarında migren olanlarla olmayanların arasındaki kategorik değişkenlerin analizinde *ki kare* ve *fisher's exact testi* kullanıldı. Anlamlı olanlarda risk hesabı yapıldı. Aynı gruptaki sayısal değişkenlerin analizinde student t testi ve *mann whitney* u testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ alınmıştır.

3.6. Kandan DNA İzolasyonu

Başlamadan önceki önemli noktalar

- Bütün basamaklar oda sıcaklığında gerçekleştirildi (15-25ºC)
- 3–12 mikrogram DNA eldesi için 200 mikrolitre tam kan kullanıldı.

Başlamadan yapılacaklar:

- Örnekleri oda sıcaklığıyla aynı sıcaklığına getirildi. (15-25ºC)
- Bir su banyosunu ya da ısıtıcı bloğu 4. Basamakta kullanmak üzere 56ºC ye ısıtıldı.
- 11. Basamaktaki elüsyon işlemi için Buffer AE ya da distile suyu oda sıcaklığına getirildi.
- Buffer AW1, Buffer AW2 ve Qiagen Proteazı protokolde anlatıldığı gibi hazırlandı.
- Buffer AL de kullanımdan önce bir çökelti oluşmuşsa 56ºC de bekleterek çözünmesini sağlandı.

Prosedür:

1. 1,5mL mikrosantrifüj tüpünün içine 20µL proteinaz K pipetlendi.
2. Mikrosantrifüj tüpüne 200µL tam kan örneği eklendi.
3. Örneğe 200µL Buffer AL eklendi ve kuvettli bir şekilde 15 sn vortekslendi.
4. 56ºC de 10 dk bekletildi.
5. Kapakta olabilecek damlaları tüpün içine almak için kısa bir santrifüj yapıldı.
6. Örneğe 200µL etanol (96–100%) eklendi ve tekrar kuvvetli bir şekilde 15sn karıştırıldı. Karıştırdıktan sonra kapağın iç kısmında olabilecek damlacıkları tüpün içine almak için kısa bir santrüfüj yapıldı.
7. 6. Basamaktaki karışım dikkatli bir şekilde tüpün kenarını ıslatmamaya dikkat ederek spin kolonlu toplama tüplerine aktarıldı. Kapağı kapatıp 8000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi. 2mL lik temiz bir tüpe filtreli kısım aktarıldı. Böylece sıvı kısmın uzaklaştırılmış oldu.
8. Spin kolonun kapağı dikkatlice açıldı ve 500µL Buffer AW1 kenarlara değdirmemeye çalışılarak eklendi. Kapak kapatılıp tekrar 8000rpm de 1dk santrifüj edildi. Spin kolonlu kısım temiz bir toplama tüpüne geçirildi ve yine sıvı kısımı içeren tüp atıldı.

9. Dikkatli bir şekilde kapak açıldı ve kenarlara değdirmemeye çalışarak 500µL Buffer AW2 spin kolonun üzerine eklendi. Kapak kapatılıp 14000 rpm de 3 dakika santrifüj edildi.

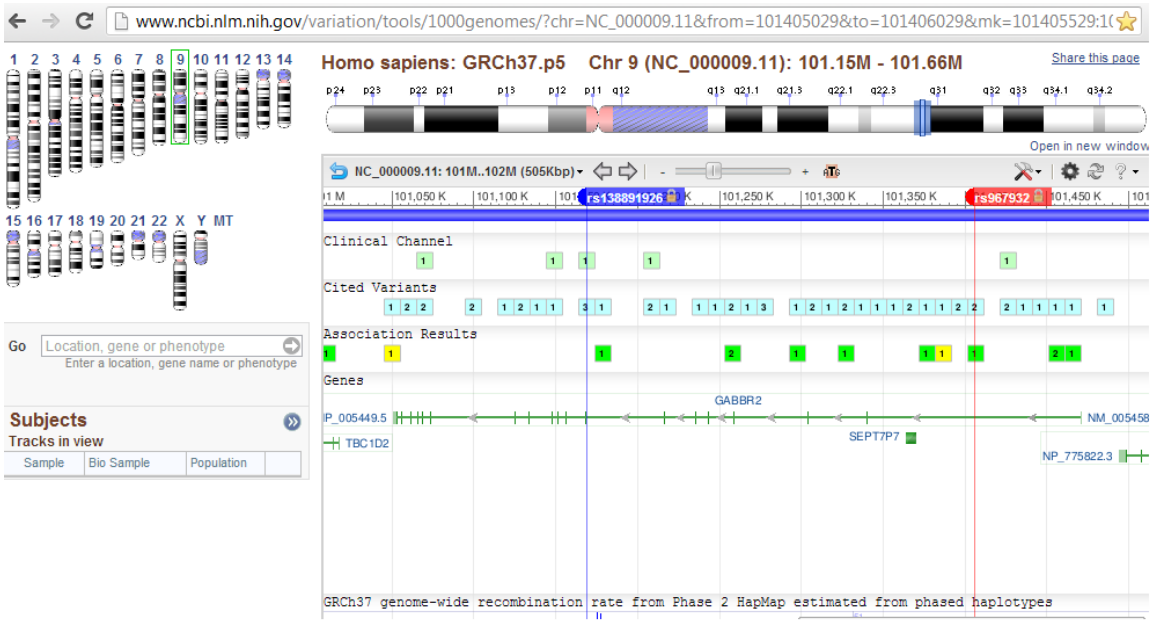
10. Temiz bir toplama tüpüne spin kolonu aktarıp son hızda 1dakika santrifüj yapılıp kalan tüm Buffer AW2 nin aktarılması sağlandı.

11. Spin kolon yeni bir toplama tüpüne aktarıldı. Kapağı dikkatlice açılırak, 200µL Buffer AE ya da distile su kolonun üst kısmına eklendi. Oda sıcaklığında (15-25ºC) 1 dakika bekletildi. Daha sonra 8000 rpm de 1dakika santrifüj yapıldı. -20ºC de bir sonraki çalışmaya kadar muhafaza edildi (155).

3.7. Real-Time PCR ile SNP Analizi

Elde edilen DNA lardan GABBR2 geninde 2 adet SNP analizi yapılması planlandı. **A**nalizi yapılacak SNP ler (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=9568)' den seçilmiştir.

Şekil 3. GABBR2 geninden seçilen SNP bölgelerinin yerleşimi



rs967932 için primer prob dizileri aşağıdaki gibidir:

Forward 5’-ctt ggg cac tct cta tgc-3’

Reverse 5’-aag gga ctg gaa cca atc-3’

Wild 5’-cat gct gcc ctg gca att tcc c-3’

Mutant 5’-cat gct gcc cta gca att tcc c-3’

rs138891926 kiti PrimerDesign® Ltd., Southampton, UK tarafından GABBR2-421 (Real-time PCR Genotyping kit for GABBR2 codon 421) adı altında tasarlanıp, valide edilmiştir.

Prosedür:

1. Master Mix, primer ve prop solüsyonları, RNase-free su, kontrol genomik DNA, Q solusyon ve hasta/kontrol DNA larının çözünmesi sağlandı. Solüsyonlar kullanmadan önce karıştırılıp homojenize olduğuna emin olundu.

2.Tablo 5 ve Tablo 8 deki rakamlara göre soğuk blok üzerinde reaksiyon mix hazırlandı. Mutant kontrol, Wild kontrol ve negatif kontrol koyuldu. Kontroller ve pipetleme hataları göz önüne alınarak hasta sayısından 4 fazla olacak şekilde hesaplamalar yapıldı.

3.Reaksiyon mix iyice karıştırılıp PCR tüplerine uygun bir şekilde dağıtıldı.

4.Hasta7kontrol DNA herbir PCR tüpüne eklendi ve iyice karıştırıldı.

5.Rotor-Gene Q RT cihazı tablo 6 daki değerlere göre programlandı.

6.Program bittiğinde anlatıldığı üzere sonuçların analizi yapıldı.

Tablo 5. rs967932 için PCR İçeriği

Master miks	12,5 µL
Fprimer	2,25 µL
Rprimer	2,25 µL
Wild Prop	0,5 µL
Mutant Prop	0,5 µL
Q solüsyonu	2,5 µL
RNaz içermeyen su	2,5 µL
DNA örneği	2 µL

Tablo 6. rs967932 için Real-Time PCR programı

Siklus		**Siklus dereceleri ve süreleri**
Hold	1 tekrar	95ºC 5dakika
Siklus	40 tekrar	1.adım 95ºC 15 saniye
		2.adım 60ºC 30 saniye okuma Green(FAM),Yellow(VIC)

Tablo 7. rs138891926 için Real-Time PCR programı

Siklus		**Siklus dereceleri ve süreleri**
Hold	1 tekrar	95ºC 8 dakika
Siklus 1	10 tekrar	1.adım 95ºC 10 saniye
		2.adım 60ºC 60 saniye
Siklus 2	40 tekrar	1.adım 95ºC 10 saniye
		2.adım 68ºC 60 saniye okuma Orange(ROX),Yellow(VIC)

Tablo 8. rs138891926 için PCR İçeriği

2x Precission MasterMix	10µL
Primer/prob mix	1µL
RNAse/DNAse free H_2O	8µL
DNA	1µL

Real-time PCR Polimorfizm çalışmaları:

Type-it Fast SNP Probe PCR Kit (Qiagen)

snpsig Real-timePCR Genotyping Kit for GABBR2 codon 421 (PrimerDesign)

Precision 2x qPCR MasterMix mini kit (Primer Design)

Tablo 9. Sonuçların yorumlanması

Rs967932 için floresans artışları	İşaretleme
Sadece VIC® boyası floresansı	Mutant Tip
Sadece FAM™ boyası floresansı	Wild Tip
Her iki boya için floresan sinyal	Heterozigot

Rs138891926 için floresans artışları	İşaretleme
Sadece VIC® boyası floresansı	Mutant Tip
Sadece ROX™ boyası floresansı	Wild Tip
Her iki boya için floresans sinyal	Heterozigot

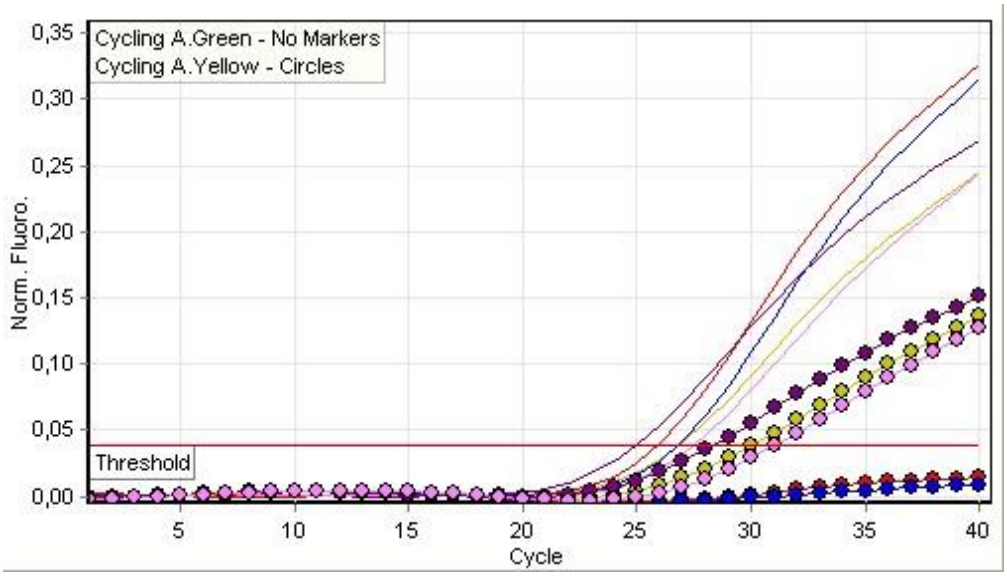
rs967932 için wild prop FAM kanalında, mutant prop ise VIC kanalında okunmak üzere etiketlenmiştir. Sekans wild tipte ise FAM kanalında güçlü bir amplifikasyon grafiği VIC kanalında ise hiç ya da çok düşük bir seviye tespit edilir. Mutant da ise tersi durum söz konusudur. Heterozigot larda ise her iki kanalda (FAM ve VIC) ortalama bir sinyal seviyesi tespit edilir.

rs138891926 için wild prop ROX kanalında, mutant prop ise VIC kanalında okunmak üzere etiketlenmiştir. Sekans wild tipte ise ROX kanalında güçlü bir amplifikasyon grafiği VIC kanalında ise hiç ya da çok düşük bir seviye tespit edilir.

Mutant da ise tersi durum söz konusudur. Heterozigot larda ise her iki kanalda (ROX ve VIC) ortalama bir sinyal seviyesi tespit edilir.

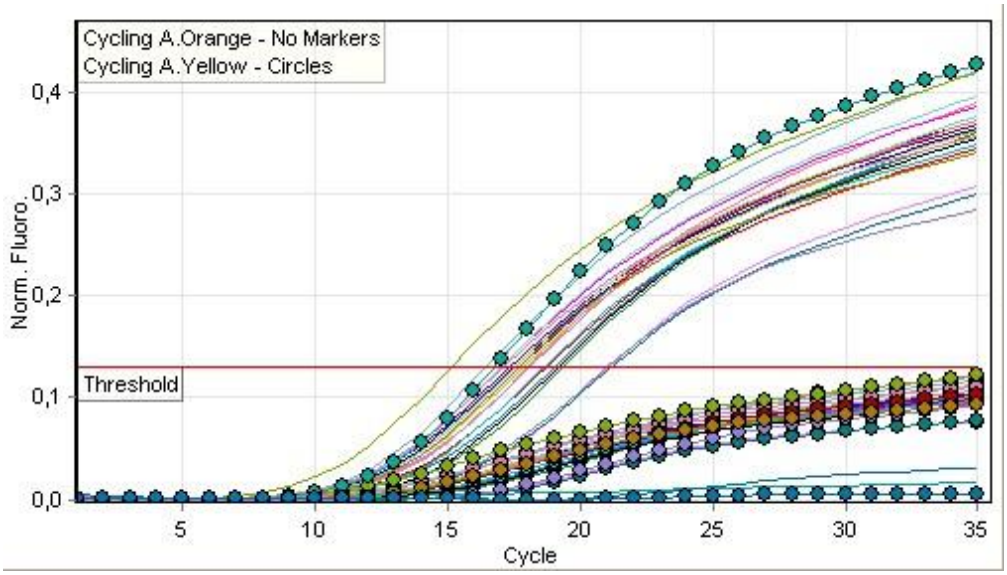
RT-PCR cihazının yazılımı sayesinde elde edilen değerler otomatik olarak hesaplanır ve sonuçlar bir grafik ekranı şeklinde ve aynı zamanda tablo olarak gösterilir.

- **Allelic data for Cycling A.Green, Cycling A.Yellow**



1		10	Wild Type	Reaction	No Reaction
2		11	Heterozygous	Reaction	Reaction
3		12	Wild Type	Reaction	No Reaction
4		17	Heterozygous	Reaction	Reaction
5		23	Heterozygous	Reaction	Reaction

Allelic data for Cycling A.Orange, Cycling A.Yellow



1		44	Wild Type	Reaction	No Reaction
2		45	Wild Type	Reaction	No Reaction
3		46	Wild Type	Reaction	No Reaction
4		47	Wild Type	Reaction	No Reaction
5		48	Wild Type	Reaction	No Reaction
6		49	Wild Type	Reaction	No Reaction
7		50	Wild Type	Reaction	No Reaction
8		51	Wild Type	Reaction	No Reaction
9		52	Wild Type	Reaction	No Reaction

10		53	Wild Type	Reaction	No Reaction
11		54	Wild Type	Reaction	No Reaction
12		55	Wild Type	Reaction	No Reaction
14		57	Wild Type	Reaction	No Reaction

15		58	Wild Type	Reaction	No Reaction
16		59	Wild Type	Reaction	No Reaction
17		60	Wild Type	Reaction	No Reaction
18		61	Wild Type	Reaction	No Reaction
19		62	Wild Type	Reaction	No Reaction
20		63	Wild Type	Reaction	No Reaction
21		64	Wild Type	Reaction	No Reaction
22		wild	Wild Type	Reaction	No Reaction
23		mutant	Mutant	No Reaction	Reaction
24		nk		No Reaction	No Reaction

3.8. Kullanılan Alet ve Cihazlar

- Santrifüj (Nüve CN180, NF048)
- Vorteks (Elektro-Mag M16)
- Otoklav (Tinget)
- Çeker ocak (Cromex)
- Spektrofotometre (WPA UU 1101)
- Otomatik pipetler 0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl (Orange Scientific, Eppendorf Research plus)
- Mikropipet uçları 0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl (Labtips)
- 0,5 ml'lik ependorf tüpü (Axygen)
- 1,5 ml'lik ependorf tüpü (Axygen)
- 2 ml'lik ependorf tüpü (Axygen)
- Santrifüj tüpü
- Real Time PCR cihazı (RotorGene Q)
- Buzdolabı (+4) (Arçelik)
- Derin dondurucu (-80) (Panasonic)

4. BULGULAR

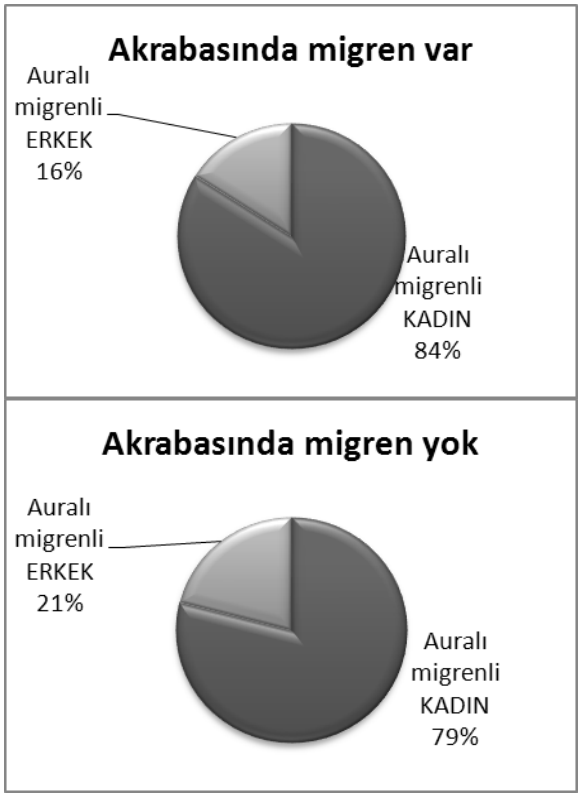
4.1. Klinik Bulgular

Çalışmamıza; klinik olarak auralı migren tanısı konmuş 112 hasta ve 115 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 227 kişi dahil edildi.

Auralı migreni olan hastaların 92'si (%82) kadın, 20'si (%18) erkekti. Kontrol gurubunda ise 90 (%78,3) kadın, 25 (%21,7) erkek bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol gurubu arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Auralı migreni olan bireylerin ailesinde migren olanlar ve olmayanlarda cinsiyete göre bir farklılık olup olmadığı araştırıldı. Cinsiyetin akrabasında migren olup olmamasıyla ilişkisi istatistiksel olarak tespit edilmedi.(Şekil 4)

Şekil 4. Auralı Migrende Akrabalık ve Cinsiyet İlişkisi



Auralı Migreni olanların genel yaş ortalaması 33,68±12.16 iken kadınlarda 34,9±12.1 erkeklerde ise 28,2±11,3 idi. Pedigri analizinden elde edilen veriler ışığında ailesinde migren olan auralı migrenler 74 (%66) kişi idi. Kadın hastaların 62'sinde (%67.9) ailesinde migren varken erkek hastaların 12'sinde (%60) ailesinde migreni olan vardı. Hastaların eğitim durumu yaş aralıkları ve meslekleri sorgulanıp Tablo 10 daki veriler elde edildi. Bu değerler arasında istatiksel bir fark yoktu. ($p>0.05$)

Tablo 10. Auralı Migrenlilerin Cinsiyete Göre Sosyodemografik Özellikleri

	Toplam (%)	**KADIN(%)**	**ERKEK(%)**
Çalışmaya Katılan Hasta Sayısı (%)	112 (%100)	92(%82)	20 (%18)
Çalışmaya Katılan Hastaların Ortalama Yaşı (Yıl)	33.68±12,16	34.9±12.1	28.2±11.3
Ailesinde Migren Olan Hasta Sayısı	74(%66)	62(%67.9)	12(%60)
Ailesinde Migren Olmayan Hasta Sayısı	38(%34)	30(%32.61)	8(%40)
Eğitim (%)			
1. Yok	6(%5.36)	5(%5.43)	1(%5)
2. İlkokul	56(%50)	54(%58.70)	2(%10)
3. Ortaokul	13(%11,61)	9(%9.78)	4(%20)
4. Lise	27(%24.11)	16(%17.39)	11(%55)
5. Yüksekokul	10(%8.93)	8(%19.2)	2(%10)
Yaş Aralıkları (Yıl)			
1. 18-29 yaş	42(%37.5)	31(%33.7)	11(%55)
2. 30-39 yaş	39(%34.82)	34(%36.96)	5(%25)
3. 40-49 yaş	23(%20.54)	20(%21.74)	3(%15)
4. 50 yaş ve üzeri	8(%7.14)	7(%7.6)	1(%5)
Meslek			
1. Evhanımı /işsiz	79(%70.54)	77(%83.7)	2(%10)
2. Öğrenci	18(%16.07)	11(%11.96)	7(%35)
3. Çalışan	15(%13.40)	4(%4.34)	11(%55)

Çalışmamıza katılan hastaların incelenen sosyodemografik özellikleri (yaş, eğitim, meslek, medeni durum, sigara alışkanlığı) ailesinde migren olanlarla olmayanlar açısından değerlendirildi. Tablo 11 deki gösterilen verilerde istatiksel bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 11. Auralı Migrenlilerin Aile Öyküsüne Göre Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı

	Toplam (%)	**Aile Öyküsü var**	**Aile Öyküsü yok**
Çalışmaya Katılan Kişi Sayısı (%)	112 (%100)	74(%66)	38(%34)
Eğitim (%) **1Yok** **2İlkokul** **3Ortaokul** **4Lise** **5Yüksekokul**	6(%5.36) 56(%50) 13(%11,61) 27(%24.11) 10(%8.93)	2(%3) 41(%55) 9(%12) 15(%20) 7(%9)	4(%11) 15(%39) 4(%11) 12(%32) 3(%8)
Meslek **1. Evhanımı /işsiz** **2. Öğrenci** **3. Çalışan**	79(%70.54) 18(%16.07) 15(%13.40)	52(%71) 12(%16) 10(%14)	27(%71) 6(%16) 5(%13)
Medeni Durum **1.Evli** **2.Evli değil**	77(%68.75) 35(%31.25)	51(%69) 23(%31)	26(%68) 12(%31)
Sigara Alışkanlığı **1.Var** **2.Yok**	24(%21.43) 88(%78.57)	13(%17) 61(%82)	11(%29) 27(%71)

Auralı Migrenli hastaların cinsiyete göre klinik özellikleri incelendi. Bu çerçevede migren baş ağrısının şiddeti, ağrının karakteri, başağrısının lokalizasyonu, ağrının sıklığı, fiziksel aktiviteyle kötüleşip kötüleşmediği, eşlik eden semptomlar (bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, koku hassasiyeti) sorgulandı. Tablo 12 de gösterilen bu değerler arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 12. Auralı Migrenlilerin Cinsiyete Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı

	TOPLAM n(%)	KADIN n(%)	ERKEK n(%)
Migren Başağrısı Şiddeti			
1. Günlük aktiviteleri	34(%30.36)	27(%29.35)	7(%35)
Engellemez	78(%69.64)	65(%70.65)	13(%65)
2. Günlük Aktiviteleri Engeller			
Migren Başağrısı Karakteri			
1. Pulsatif (Zonklayıcı)	98(%87.5)	82(%89.13)	16(%80)
2. Diğer Nitelikte	14(%12,5)	10(%10.87)	4(%20)
Migren Başağrısı Lokalizasyonu			
1. Tek Taraflı	86(%76.79)	70(%76.09)	16(%80)
2. Çift Taraflı	26(%23.21)	22(%23.91)	4(%20)
Migren Başağrısı Sıklığı			
1. Ayda 15 veya daha Fazla	39(%34.82)	35(%38.04)	4(%20)
2. Ayda 1-15 Arası	69(%61.61)	54(%58.70)	15(%75)
3. Ayda 1 veya Daha Az	4(%3.57)	3(%3.26)	1(%5)
Fiziksel aktivite ile kötüleşme			
1. Var	73(%65.18)	61(%66.30)	12(%60)
2. Yok	39(%34.82)	31(%33.69)	8(%40)
Eşlik eden semptomlar			
1. Bulantı	84(%75)	76(%82.61)	8(%40)
2. Kusma	43(%38.39)	34(%36.96)	9(%45)
3. Fotofobi	89(%79.46)	75(%81.52)	14(%70)
4. Fonofobi	100(%89.29)	83(%90.22)	17(%85)
5. Koku Hassasiyet	78(%69.64)	70(%76.08)	8(%40)

Auralı migreni olan bireylerin klinik özelliklerinden olan migren baş ağrısının şiddeti, ağrının karakteri, başağrısının lokalizasyonu, ağrının sıklığı, fiziksel aktiviteyle kötüleşip kötüleşmediği, eşlik eden semptomlar (bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi,

koku hassasiyeti) ailesinde migren olanlar ve olmayanlara göre incelendi. Bu incelemede baş ağrısının şiddeti değerlendirildiğinde tüm auralı migrenlilerin 78'i (%69.64) ağrının günlük aktivitelerini engellediğini, 34'ü ise (%30.36) ağrının günlük aktivitelerini engellemediğini belirtti. Ailesinde migren olanlar dikkate alındığında bu bireylerin 58'i (%74) günlük aktivitesinin engellendiğini, 16'sı (%47) günlük aktivitesinin engellenmediğini belirtti. Ailesinde migren olmayanlarda ise günlük aktivitesinin engellendiğini belirten 20 (%26) kişi varken 18 (%53) kişi günlük aktivitelerinin engellenmediğini belirtti. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı çıktı. ($p=0.01$) Risk hesaplaması yapıldığındaakrabasında migren olanların günlük aktivitesinin engellenmesi 2.06 kat artmış olarak tespit edildi. Diğer parametreler arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Auralı Migrenlilerin Aile Öyküsüne Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı

	Toplam n(%)	**Ailesinde var n(%)**	**Ailesinde yok n(%)**	**P değeri**
Başağrısı Şiddeti				
1. Günlük aktiviteleri Engellemez	34(%30.36)	16(%47)	18(%)	0.01
2. Günlük Aktiviteleri Engeller	78(%69.64)	58(%74)	20(%26)	Risk estimate=2.06
Başağrısı Karakteri				
1. Pulsatif (Zonklayıcı)	98(%87.5)	65(%88)	33(%87)	
2. Diğer Nitelikte	14(%12,5)	9(%12)	5(%14)	
Başağrısı Lokalizasyonu				
1.Tek taraflı	86(%76.79)	58(%78)	28(%74)	
2. Çift Taraflı	26(%23.21)	16(%22)	10(%26)	
Migren Başağrısı Sıklığı				
1. Ayda 15 veya daha Fazla	39(%34.82)	28(%38)	11(%29)	
2. Ayda 1-15 Arası	69(%61.61)	43(%58)	26(%68)	
3. Ayda 1 veya Daha Az	4(%3.57)	3(%4)	1(%3)	
Fiziksel aktivite ile kötüleşme				
1. Var	73(%65.18)	51(%69)	22(%58)	0.06
2. Yok	39(%34.82)	23(%31)	16(%42)	
Eşlik eden semptomlar				
1.Bulantı	84(%75)	56(%76)	28(%74)	0.88
2. Kusma	43(%38.39)	32(%43)	11(%29)	0.14
3. Fotofobi	89(%79.46)	55(%74)	34(%89)	0.06
4. Fonofobi	100(%89.29)	63(%85)	37(%97)	0.06
5. Koku Hassasiyet	78(%69.64)	49(%63)	29(%37)	0.27

(*)P< 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı sayılmıştır.

Auralı migreni olan bireyler, tetikleyici faktörlerden olan mental gerginlik ve stress, uyku düzensizliği, gürültü, açlık, parlak ışık, menstürasyon, hava değişikliği (sıcak-soğuk), herhangi bir yiyecek yada içeceğin ağrıyı tetiklemesi yönünden sorgulandı. Alınan cevaplar cinsiyet ve ailesel migren öyküsü durumuna göre guruplandırılıp incelendi. Bu veriler arasında anlamlı fark olan durum tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 14 ve 15).

Tablo 14. Auralı Migrenlilerde Tetikleyici Faktörlerin Cinsiyete Göre Etkili Olma Yüzdeleri

	Genel	**Kadın**	**Erkek**	**P değeri(*)**
	%	**%**	**%**	
Mental gerginlik ve stres	91.07	92.39	85	0.73
Uyku düzensizliği	69.64	71.74	60	0.27
Gürültü	79.46	82.61	65	0.37
Açlık	62.5	63.04	60	0.35
Parlak ışığı	62.5	63.04	60	0.18
Hava değişikliği (Sıcak-Soğuk)	65.18	68.48	50	0.92
Yiyecek/İçecek	21.43	20.65	25	0.37

(*)P< 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı sayılır

Tablo 15. Auralı Migrenlilerde Tetikleyici Faktörlerin Ailesel Yığılmaya Göre Etkili Olma Yüzdeleri

	Genel	**Akrabasında migren olanlarda**	**Akrabasında migren olmayanlarda**	**P değeri(*)**
	%	**%**	**%**	
Mental gerginlik ve stres	91.07	92	89	0.73
Uyku düzensizliği	69.64	66	76	0.27
Gürültü	79.46	77	84	0.37
Açlık	62.5	59	68	0.35
Parlak ışığı	62.5	58	71	0.18
Menstrüasyon	38.46	39	37	0.81
Hava değişikliği (Sıcak-Soğuk)	65.18	65	66	0.92
Yiyecek/İçecek	21.43	19	26	0.37

(*)P< 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı sayılır.

Auralı migreni olan bireylerde başlangıç yaşı, son üç aydaki atak sayısı, ağrı skalası(1-10) sorgulanarak bu değerlerin cinsiyet ve ailesinde migren olanlarla olmayanlar arasında farklılık teşkil edip etmediği incelendi. Tablo 16 de gösterilen değerler arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 16. Auralı Migrende Bazı Sayısal Klinik Parametrelerin Ortalama Değerlerinin Kıyaslanması

	Genel	**Kadın**	**Erkek**	**Ailesinde Migren olanlarda**	**Ailesinde Migren olmayanlarda**
Migren başlangıç yaşı	27.9±12.6	28.9±12.5	23.2±11.8	28.3±13.5	27±10.3
Son üç aydaki atak sayısı	29±24.5	30.7±24.7	20.2±21.9	31.8±24.9	22.9±22.7
Ağrı skalası (1-10 arası)	8.6±1.8	8.6±1.75	8.45±2	8.7±2	8.4±1.5

Auralı migeni olan bireylerle yapılan görüşme sonucu çizilen soyağaçlarından elde edilen bilgiler ışığında bu bireylerin akrabaları arasındaki migrenli birey sayısı ve cinsiyet dağılımı incelendi. Genetiksel olarak akrabalık dereceleri :

1. Derece: anne, baba, çocuklar, kardeşler

2. Derece: amca, dayı, hala, teyze, büyükanne, büyükbaba

3. Derece: kuzenler ve daha uzak akrabalar

olarak belirlendi ve hastalardan elde edilen verilerle Tablo 17 oluşturuldu. Oluşturulan guruplamada istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

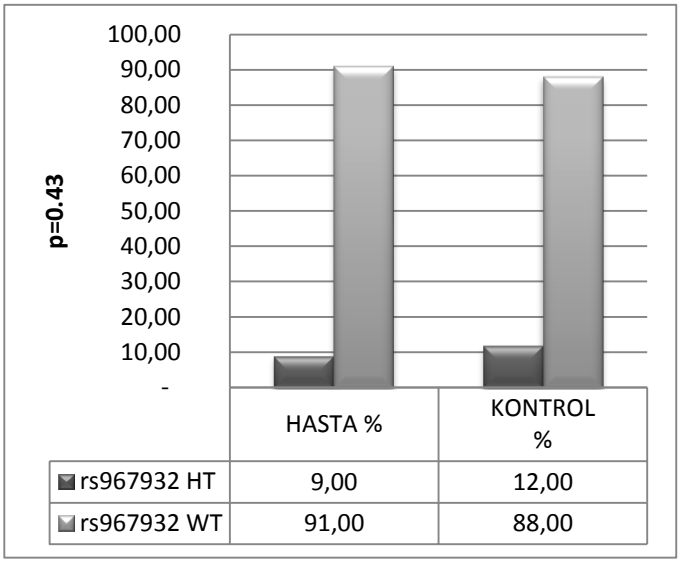
Tablo 17. Auralı Migrenin Akrabalık Derecesi ve Cinsiyetle Değerlendirilmesi

		Genel	Auralı Migreni olan Kadınların	Auralı Migreni olan Erkeklerin
1.derece yakınlıkta olan	**Kadın akrabaların ortalama sayısı**	0.9±1.3	1.01±1.3	0.5±0.6
	Erkek akrabaların ortalama sayısı	0.4±0.8	0.5±0.8	0.2±0.5
2.derece yakınlıkta olan	**Kadın akrabaların ortalama sayısı**	0.2±0.5	0.2±0.5	0.3±0.7
	Erkek akrabaların ortalama sayısı	0.1±0.4	0.1±0.4	0.2±0.5
3.derece yakınlıkta olan	**Kadın akrabaların ortalama sayısı**	0.03±0.2	0.03±0.2	0.05±0.2
	Erkek akrabaların ortalama sayısı	0.05±0.2	0.04±0.2	0.1±0.2

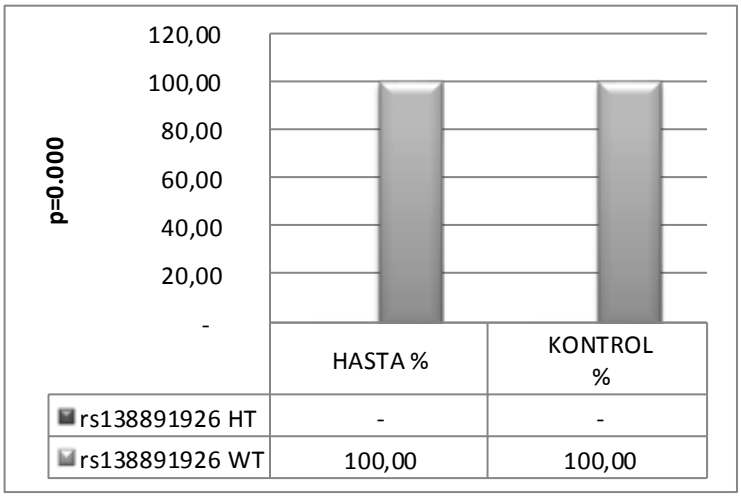
4.2. Genetik Bulgular

Auralı migrenli bireylerden ve kontrol gurubundan alınan kan örneklerinden elde edilen DNA larda GABBR2 geninde rs967932 ve rs138891926 polimorfizmleri araştırıldı. Rs967932 incelemsinde hasta gurubunda 10 (%9) heterozigot genotip, 102 (%91) homozigot wild genotip tespit edildi. Kontrol gurubunda 14 (%12) heterozigot genotip ve 101 (%88) homozigot wild genotip tespit edildi. Hasta ve kontrol gurubunda mutant genotip tespit edilmedi. Hasta ve kontrol gurubu kıyaslandığında istatistiksel bir fark yoktu. ($p>0.05$) (Şekil 5) rs138891926 için yapılan incelemede hasta ve kontrol guruplarının tamamında homozigot wild genotip tespit edildi. rs138891926 için heterozigot ve mutant fenotip tespit edilmedi. (Şekil 6)

Şekil 5. rs967932 Polimorfizminin Grafiksel Analizi

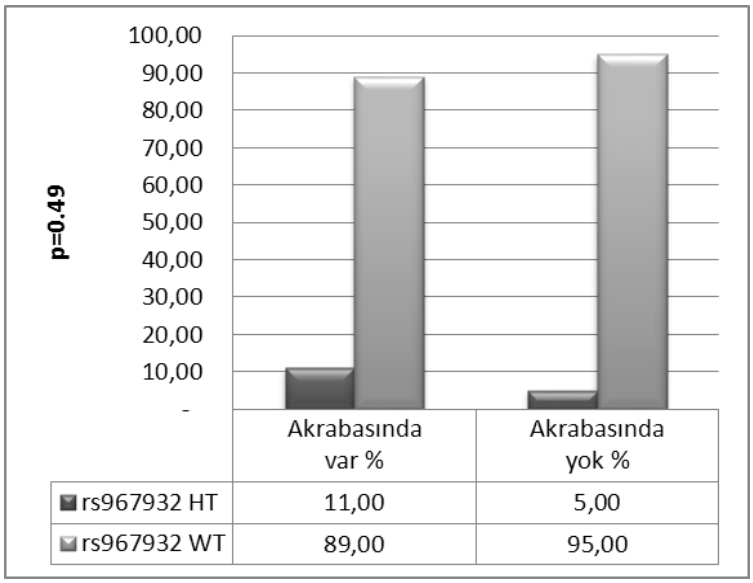


Şekil 6. Rs138891926 Polimorfizminin Grafiksel Analizi



rs967932 için tespit edilen heterozigot genotipin akrabalarında migren olanlarla olmayanlar arasında bir fark teşkil edip etmediği araştırıldı. Şekil 7 de grafiksel olarak gösterilen bu değerler arasında istatiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).

Şekil 7. rs967932 polimorfizmi ve akrabalık ilişkisi



5.TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen auralı migren tanısı almış 112 hastanın %82'si kadın %18'i erkekti. Yapılan çalışmalarda puberteye kadar kız ve erkek çocuklarda migren prevelansının aynı olduğu, puberteden sonra kadınlarda daha yüksek prevelans olduğu gösterilmiştir (156). Genelde migren sıklığı kadınlarda erkeklere göre 2–3 kat fazla görülmektedir. Erzurum ilinde yapılan bir migren prevelans çalışmasında kadın migrenliler erkek migrenlilerden 2,3 kat fazla olarak rapor edilmiştir (157). Çalışmamızda incelenen auralı migren olgularında kadınlar erkeklerden 4,6 kat fazla idi. Aynı sosyokültürel çevrede yapılan bu iki araştırmaya göre kıyaslandığında tüm migren tiplerindeki orandan 2 kat yüksek olan bu cinsiyet farkı auralı migrenin patofizyolojisinde hormonal faktörlerin rolünün daha fazla olma ihtimalini düşündürmüştür. Bunun yanısıra çalışmamızın poliklinik tabanlı olması nedeniyle kadınların hastaneye baş ağrısı nedeniyle daha çok başvurmaları ve erkeklere oranla daha fazla tanı almaları bu sonuca neden olabilir. Kalıtım modeli anlamında düşünüldüğünde migreni genetik bakış açısıyla multifaktöriyal hastalıklar sınıfına yerleştirmek mümkün olabilir.

Çalışmamızdaki auralı migren vakaları yaş gurubu olarak değerlendirildiğinde 18-29 yaş gurubunda en yüksek (%37), 50 yaş ve üzerinde en düşük (%7) olarak belirlendi. Genel olarak migren, 19–40 yaş arasında %62 gibi yüksek değerlere ulaşır. Erzurum ilinde yapılan prevelans çalışmasında 30–39 yaşda %35 oranında en sık olarak migren tespit edilmiştir (157). Çalışmamızdaki auralı migrenlilerin yaş gurubunun genel migrenlilere göre daha genç olduğu göze çarpmaktadır. Bu durumun istatiski anlam açısından daha büyük sayıdaki guruplarda doğrulanması gerekmektedir. Bununla beraber bu çalışma sonuçları çerçevesinde, multifaktöriyel hastalıklar gurubunun bir özelliği olarak klinik tablonun ileri yaşlarda ortaya çıkması ve belirginleşmesi düşünülebilir.

Çalışmamızda ilkokul mezunları (%50) ve ev hanımları (%70) en yüksek oranda tespit edilmiştir. Erkeklerde ise lise mezunları (%55) en yüksek oranda tespit edilmiştir. Aygül ve arkadaşlarının (158) Erzurum'da gerçekleştirmiş oldukları hastane temelli çalışmada vakaların %61'i ev hanımıydı ve yarısı 11 yıllık okul mezunuydu. Erkeklerde daha yüksek oranda yüksekokul mezunlarının tespit edilmesi bölgemizde

erkek nüfusun kadınlara göre daha fazla eğitim alma imkânına sahip olmalarına bağlanabilir.

Migren ailesel yığılma özelliği yüksek olan bir hastalıktır. Çalışmamıza dahil edilen auralı migrenlilerin %66 sının akrabaları arasında en az bir migrenli birey bulunmaktadır. Migrenli vakalar yaklaşık %45–70 arasında değişen oranlarda akrabaları arasında baş ağrısı olan en az bir kişi belirtmiştir (156, 159). Erzurumda yapılan migren prevelans çalışmasında ailede birinci derece akrabalarda migren öyküsü %43 olarak bulunmuştur (157). Russell ve arkadaşlarının (160) çalışmasında ailesinde migren olanlar %58 olarak tespit edilmiş ve hasta yakınlarıyla görüşüldüğünde bu oranın 1,6 kat artacağı saptanmıştır. Özge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada migrenli çocukların % 68'inde annelerinde, % 49'unda babalarında migren olduğu bildirilmiştir (161). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise migrenlilerin % 56'sında pozitif aile hikayesi olduğu tespit edildi (162). Çalışmamızın sonuçları migren ile genetik geçiş arasında sıkı bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Migrenli ebeveynlerin çocuklarının migrene aday olduğu ileri sürülebilir. Bu geçiş genetik kalıtım modelinde multifaktöryel kalıtıma en yakın modeldir. Hastaların pedigrilerinde mendeliyen tek gen defekti kalıtımına uymayan dağınık vakalar şeklinde gözlenir.

Auralı migren hastalarımız ataklarının sürelerinin en sık 1-15 gün arasında olduğunu belirtmişlerdir (%61). Çalışmamızda fonofobi %89 görülme sıklığı ile ağrıya eşlik eden en sık bulgudur. Fotofobi %79, bulantı %75, koku hassasiyeti %69, kusma %38 ile eşlik eden diğer bulgulardır. Erzurumda yapılan migren prevelans çalışmasında fonofobi %91, fotofobi %76, bulantı %53 ve kusma %29 bulunmuştur (157). Aygül ve arkadaşları (69) atakların % 72 vakada tek taraflı başladığını ve %63'ünde fiziksel aktivite ile başağrısının şiddetlendiğini belirlemişlerdi. Ataklara %85 bulantı, %50'sinde kusma, %80'de fotofobi ve %78'inde fonofobi eşlik etmekteydi ve bu vakaların %58'inde günlük aktivitelerinde bozulma oluyordu. Çalışmalarımızdaki sonuçların yüzdelik dağılımı cinsiyete göre ve akrabalarında migren olanlarla olmayanların kıyaslanması ile benzerlik göstermektedir. Auralı migrenlilerde başağrısı sıklığı, lokalizasyonu, karakteri, eşlik eden bulgular, fiziksel aktiviteyle kötüleşme gibi klinik özellikleri açısından genel migren literatürüyle uyumludur. Klinik tablonun bu derece değişkenliği poligenik multifaktöryel hastalıklarda fenotipik çeşitliliğin özelliklerindendir. Multifaktöryel

hastalıklarda çevresel ve genetik etyolojiden etkilenme derecesindeki farklılıklar klinik tabloda ileri düzeyde değişkenliğe neden olur.

Auralı migren hastalarımızın; %87'sinde, kadınların %89'unda, erkeklerin %80'inde ağrının tipinin zonklayıcı olduğunu tespit ettik. Bu oran akrabasında migren olanlarda da benzer düzeydeydi (%87). Erzurumda yapılan migren prevelans çalışmasında bizim çalışmamıza benzer oranda olguların %85'inde; kadınların %85, erkeklerin %84'ünde zonklayıcı özellikte baş ağrısı tespit edilmişti (142). Çalışmamızda auralı migreni olanların %86'sında, kadınların %76'sında, erkeklerin %80'inde tek taraflı ağrı tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda (163, 164) migrenlilerde yarım başağrısının %79'un üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz oranlar bu çalışmalarla benzerdir.

Migrenli olgularının %53'ünde orta veya ağır işlevsel bozukluk rapor edilmiştir. Migren başağrısına bağlı işlevsel bozukluk, yatak istirahati gerektiriyorsa ağır; iş görme etkinliğini belirgin aksatıyorsa orta; iş görme etkinliğini kısmen aksatıyorsa hafif olarak tanımlanmaktadır (66). Auralı migreni olan bireylerde biz bu durumu özetle günlük aktivitelerinin engellenip engellemediği şeklinde iki seçenekli bir soruyla sorguladık. Aldığımız cevaplarda hastaların %69'unun günlük aktivitesinin engellendiğini tespit ettik. Bu durum kadınlarda %71, erkeklerde %65 oranında idi. Ailesinde migren olanlar dikkate alındığında; Ailesinde migren olanlarda bu oran %74 ve ailesinde migren olmayanlarda ise %26 olarak tespit edildi. Günlük aktivitenin engellenmesi ailesinde migren olanlarda olmayanlara göre istatiksel olarak ($p=0.01$) anlamlı ve 2,06 kat artmış olarak tespit edildi. Bu durumun ailesel yığılma gösteren auralı migren vakalarında ağrının şiddetinin daha fazla ve iş gücü kaybının artmasıyla ilgili olabileceği düşünüldü.

Erzurumda yapılan migren prevelans çalışmasında %75'inde şiddetli başağrısı bildirilmekteydi ve %40'ında fonksiyon kaybı yapacak ve yatmak zorunda bırakacak şiddette başağrısı atakları olduğu ifade edildi. Ülkemizde İstanbul ilinde yapılan bir başağrısı prevalans çalışmasında şiddetli migren başağrısını auralı migrenlilerde %83, aurasızlarda ise %68 bulmuşlardır (165). Yoldaş ve arkadaşları (166) migrenli olguların ağrının şiddetini 0-10 puanlık sayısal bir skalda puanlamalarını istemiş ve ağrı şiddetini 8,6 puan olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu değer 8,6±1,8 olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda 8,6±1,75, erkeklerde 8,45±2, ailesinde migren olanlarda 8,7±2,

ailesinde migren olmayanlarda 8,4±1.5 olarak tespit edilen skala değerleri de akrabalarında migren olanların ağrısının daha şiddetli olduğu sonucunu desteklemektedir. Multifaktöryel hastalıkların bir özelliği olan „Ailedeki etkilenmiş birey sayısının artması fenotipik etkilenmeyi artırır“ durumu bu çalışmada belirgin olarak göze çarpmaktadır.

Auralı migrenli bireylerde tetikleyici faktörlerin en sık görüleni mental gerginlik ve stresti (%91). Kadınların %38'inde ataklar menstruasyonla ilişkiliydi. Diğer tetikleyici faktörler gürültü %79, uyku düzensizliği %70, parlak ışık %62, açlık %62 ve sıcaklık değişimleri %65 şeklinde belirlendi. En düşük olarak belirlenen tetikleyici faktör %21 ile herhangi bir yiyecek ya da içecekle baş ağrısının tetiklenmesiydi. Erzurum'da yapılan hastane temelli başka bir çalışmada (167) migrenlilerde emosyonel stres %70, uyku değişimi %49, menstrüasyon %30, sıcaklık değişimi %17 bulunmuştur. Börü ve arkadaşlarının çalışmalarında ise tetikleyici etken olarak emosyonel stresi en yüksek oranda saptanmıştır (%81) ve diğer tetikleyici nedenler olarak gürültü (% 54), uykusuzluk (% 41), açlık (% 37) ve parlak ışığa maruz kalma (% 27) tespit edilmiştir (168). Tetikleyici faktörleri çevresel etyolojik ajan olarak düşündüğümüzde emosyonel stres en etkili çevresel ajan olarak görülmektedir. Bu durum doğumdan hemen sonra değil, ileri yaşlarda insidansın artmasının sebebidir.

Migren atakları sayısız internal ve eksternal faktör tarafından tetiklenebilir. Pek çok araştırmacı tarafından migrende en sık bildirilmiş tetikleyici faktör stres ve mental gerilimin sıklığıdır. Stres dışında sık olarak belirlenmiş diğer başağrısını tetikleyici faktörler (gürültü, yeme düzensizliği, uyku düzensizliği gibi), başağrısı tipinden bağımsız olarak genel başağrısı uyarıcıları olarak kabul edilebilirler. Stres ve mental gerginlik direkt olarak asendan retiküler aktivatör sistemi aktive ederek, yeme düzensizliği relatif hipoglisemiyle adrenomedüller sistemi aktive ederek, uyku düzensizliği yorgunlukla sempatik sinir sistemini aktive ederler ve enerji metabolizmasını artırırlar. Migren ataklarının tipik olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu takip eden bir dönemde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Baş ağrısını tetikleyicilerinin belirlenmesi yeterli ve etkili bir tedavi açısından önem arzeder.

Çalışmamızda görüldüğü gibi migrenin klinik bulguları oldukça değişkendir. Birçok tetikleyici faktör, çok sayıda fonksiyonel ve biyolojik bozukluk tespit edilmiştir. Tespit edilen bulguların ışığında migren patofizyolojisini açıklamak adına teoriler öne

sürülmüştür. Bunlardan başlıcaları; vasküler, nörojenik, nörotransmitter ve genetik temellere dayanan teorilerdir (169).

Aşırı uyarılabilirliğe neden olan çeşitli mekanizmalar migren patofizyolojisi araştırmalarının ilgi odağı olmuştur. GABA beyinde majör inhibitör nörotransmitter olduğundan dolayı, bu sistemin düzgün çalışmaması aşırı uyarılabilirliğe neden olabilir. Günümüzde GABA reseptörlerinin migrenle ilişkisi hakkında sınırlı sayıda araştırma vardır. Plummer ve arkadaşlarının çalışmasında migrenli bireylerin gen ekspresyonları ile sağlıklı bireylerin gen ekspresyonlarına kantitatif PCR ile bakarak GABA reseptörlerinin migrende rol oynadığını belirlemek amaçlanmıştır. Plummer ve arkadaşlarının analiz sonuçlarına göre migrenli bireylerde kontrollere göre GABRA3 ve GABBR2 ekspresyonları önemli bir düzeyde baskılanmış olarak bulunmuştur (128).

Migrende ailesel yığılmaların da gösterdiği gibi güçlü bir genetik komponent vardır (170, 171). Özellikle bazı kromozomal bölgelerinin önem arzettiği linkage çalışmalarının yardımıyla gösterilmiştir. Bunlar özellikle 15q11-q13 ve Xq28 dir (172, 173).

Aşırı uyarılabilirlik, 2001 yılında yapılan bir deneysel çalışmayla gösterilmiştir (3). Bu çalışmada transkranial manyetik uyarılar sonrası auralı migren hastalarında visüel kortekste kontrol gurubuna göre daha fazla duyarlılık olduğu tespit edilmiştir. Diğer çalışmalara göre de bu inhibisyon açığı hasarlanmış GABA siklusuyla ilişkili olabilir (4, 5). Azalmış GABA reseptör aktivasyonunun ve ekspresyonunun birçok çalışmada beyinde azalmış inhibisyona neden olduğu gösterilmiştir (6, 7, 174). Buradan sonuç olarak GABA reseptör aktivasyonunun ve ekspresyonunun migrenli bireylerde azalma ihtimali bulunduğu öne sürülebilir (128).

Azalmış GABA reseptör ekspresyonunun aşırı uyarılabilirlikle bağlantılı olabileceğine dair başka çalışmalar da mevcuttur (3, 5). Bununla beraber migren patolojisinde GABA reseptörlerinin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Plummer ve arkadaşlarının çalışmasında periferik kandaki lökositlerden elde edilen mRNA lar yardımıyla GABA reseptörleriyle migren arasındaki ilişki incelenmiştir. Q-PCR ile yapılan gen ekspresyon analizi sonucu iki GABA reseptör subuniti (GABRA3 ve GABBR2) migrenli vaka örneklerinde kontrol gurubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur. Bu da önceki çalışmalarda önerilen migrenli bireylerin

beyinlerinde daha düşük bir inhibisyon vardır hipotezini desteklemektedir. Bu GABA A reseptör aktivetisinin azalması sonucu olabilir (6, 7, 174). Daha önce GABRA3 ün kromozomal lokasyon bölgesi olan Xq28 migrenli bireylerle ilişkilendirilmiştir (173, 175). Bu veri de bu genomik bölgenin migren patolojisinde rol oynadığı hipotezini kuvvetlendirir. Auralı migren için gen adaylarından olan GABBR2 daha önce epilepsi ile ilişkilendirilmiştir (176).

Plummer ve arkadaşlarının çalışmasında ayrıca migren gen ekspresyon profilleri vurgulanmıştır. GABRA3 ün ekspresyonunun migrenli bayanlarda azaldığı gösterildi fakat bu azalma erkeklerde tespit edilemedi. İlave olarak erkek migrenli hastalarda GABRB3 ve GABBR2 ekspresyonları azalmasına rağmen bu azalma da bayanlarda tespit edilemedi. Bu sonuçlar gösteriyor ki migrenli bireylerdeki patolojide cinsiyete bağlı olarak GABA reseptörlerini de içeren farklı ekspresyon profilleri rol oynayabilir. Daha önceki çalışmaların sonuçlarına göre periferik kandaki lökositlerden elde edilen gen ekspresyon seviyeleri migrenli vakalarda kontrol gurubuna göre farklıdır (177, 178).

Hershey ve arkadaşlarının yaptıkları mikroarray yöntemli çalışmada migrenli bireylerin plateletlerinde kontrol gurubuna göre 40 gende ekspresyon artışı rapor edilmiştir (179). Ancak Hershey ve arkadaşlarınca yapılan bu çalışmada GABA genlerinin hiçbirisi incelenmemiştir. Migrenli bireylerde GABA seviyeleri farklı çalışmalarda kanda, tükürükte ve BOS da incelenmiş atak sırasında tükrükte ve BOS da artış tespit edilmiştir (180, 181). Hisanori ve arkadaşlarının çalışmasına göre de migrenli bireylerde ataklar arasında alınan kan örneklerinde yapılan incelemede yüksek seviyede GABA tespit edilmiştir (182).

Plummer va arkadaşlarının bulgularına göre de migrenli bireylerde özel GABA genlerinde ekspresyon azalması tespit edilmiştir (128). Bu sonuçlar da tedavide GABA reseptör agonistlerinin kullanılmasını destekler. Bu ilaçlar GABA A reseptör bağlanmasını ve ekspresyon düzeyini etkileyebilir (183). Bu durum; değişen GABA B reseptör ekspresyonu, GABA B reseptör agonistleriyle migrenin önlenebileceğini düşündürüyor. Daha önceki çalışmalarda bir GABA B reseptör agonisti olan Baklofenin migrenli bireylerde migrenin başlamasını önleyebildiği tespit edilmişti (147). Tüm bu çalışmalar gösteriyor ki her iki reseptör tipi de migren patofizyolojisinde rol oynuyor.

Bu nedenle migren tedavisinin her iki reseptörü kapsayacak şekilde düzenlenmesi gerektiği söylenebilir. Bununla beraber, daha önceden GABA reseptör agonistleriyle migrenli bireylerde yapılmış çalışmalarda tedavi başarısızlıkları rapor edilmiş. Örneğin bir GABA anoloğu olan Gabapentin migrenli bireylerde kullanıldığında sıklığın azaltılması yönünde hastaların sadece %46'sında başarılı olabilmiş (184). Bu ve benzeri sonuçlar bütün migren hastalarının GABA hedefli tedaviden fayda bulamayacağını gösteriyor. Ancak, GABA reseptör ekspresyon kantifikasyonu bu tür tedaviye yanıt verebilecek hastaları sınıflandırmak için faydalı olabilir.

Plummer ve arkadaşlarının çalışmasında migrenli bireylerde iki GABA reseptör geninde ekspresyon değişiklikleri tanımlanmıştır. Özellikle GABRA3 ve GABBR2 deki değişiklikler migren patogenezinin içinde olabilir ve ayrıca bu çalışmaya göre bu genlerin migrenli bireylerde biyomarker olabileceği tespit edilmiştir. Eğer böyle bireyler tespit edilebilirse bu hastalarda GABA agonistleri tedavide faydalı olabilir (128).

Migrenli bireylerin %30 unda aura görülür. Auranın altında yatan mekanizmanın KYD ile ilintili olduğundan bahsetmiştik. Holland ve arkadaşlarının çalışmasında mekanik etkiler kullanarak kedilerde ve ratlarda hiperemi ilişkili KYD modeli oluşturulmuştur. Bu modellerde glutamat, AMPA reseptör antagonistleri, GABA A ve GABA B reseptör agonistlerininin etkilerini çalışarak KYD'nin farmakolojisi hakkında bilgi edinmeyi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmalardaki verilere göre, KYD inhibisyonuna neden olmaları açısından migren tedavisinde AMPA ve GABA reseptörleri hedef olabilirler. Böylece migrenin sıklığı değiştirilebilir.

KYD; kimyasal yolla, elektriksel olarak ve mekanik uyarılarla uyarılabilir. Sonuç olarak oluşan geçici dalgaları nöronal ve glial depolarizasyon takip eder. Sonrasında depresyon ya da nöronal membran direncinde dikkate değer bir azalma da görülür bu da korteks boyunca yayılır. Bu olaylar ayrıca serebral kan akımındaki değişikliklerle (SKA) de ilişkilidir. Depolarizasyonla aynı beyin bölgesinde kan akım çalışmalarıyla hipoperfüzyon olduğu da gösterilmiştir (185-187).

KYD ye neden olan nöronal aktiviteyle kan akımı değişiklikleri arasında sıkı bir birliktelik söz konusudur. Öyle ki KYD olmadan bu gibi değişikliklerin olması pek mümkün görünmemektedir. Ancak son zamanlardaki çalışmalar bunun tetikleme

oranlarında değişiklik olabileceği yönündedir (188). Yapılan çalışmalarda topiramat (98, 189) ve valproat (190) gibi migren sıklığını ve şiddetini değiştiren ilaçlar deney hayvanlarında KYD'nin uyarılmasını engellemiştir (185, 191). Bununla beraber koruyuculuğun tam mekanizması bilinmiyor. KYD'nin farmakolojisinin sadece bazı kısımları tanımlanabilmiş durumdadır.

Topiramatın voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını ve sodyum iyon kanallarını düzenlediği, GABA inhibisyonunu potansiyelize ettiği, glutamat eksitasyonunu NMDA ve AMPA kainat reseptörleri üzerinden kısıtladığı bilinmektedir (192, 193). Topiramat diğer antiepileptik ilaçlardan farklı yapıda olan bir monosakkarit temsilcisidir. Etki mekanizması fenitoin ve karbamezapin gibi spinal kord sinirlerinin tekrarlayan aktivasyonunu bloklar. Bunu voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloklayarak gerçekleştirir. Ayrıca barbitürat ve benzodiazepin etki mekanizmalarından farklı olarak GABA etkisini de potansiyelize eder. Yanı sıra kainat ve glutamat reseptörlerini de baskılar. Bu çoklu etkilerini kinaz sistemini aktive etmesi sonucu voltaj bağımlı ve ligand bağımlı iyon kanallarını fosforillemesi sonucu açığa çıkarır. Klinik olarak parsiyel ve generalize tonik-klonik nöbetlerde tek ilaç olarak kullanılabilir. Lenox-Gastaut sendromu, West sendromu ve absans nöbetlerde etkilidir. Topiramat ayrıca migren tedavisinde kabul görmüştür (124).

Daha önceden KYD nin SKA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. NMDA reseptör antoganizması (187, 194) ve Na kanal blokajı (195) inhibisyonu modeli bu iki olayın temelinde bulunmaktadır. 12. Uluslararası başağrısı Kurulunda (Kyoto, Japonya 2005) (195) sunulan bir çalışmada her iki GABA A ve GABA B reseptör agonistleri rat modellerinde hiperemi dalgasını ve nöronal ateşlemeyi inhibe etmiştir. GABA A reseptör agonisti aynı zamanda kan akımı değişikliğini etkileyen uyarılırlığın hızını da etkilemiştir. GABA A ve GABA B reseptörleri KYD nin uyarılmasıyla direk ilişkili olmamasına rağmen nöronun uyarılabilirlik durumunu etkileyebilir. Eğer bu durum zorlaşırsa o bölgedeki inhibisyon değişikliklereine neden olabilir. Yapılan bir çalışmada beş kediden birinde ve bütün ratlarda GABA A reseptör agonistinin KYD ilişkili SKA değişikliklerini inhibe edebildiğini tespit edilmiştir. GABA B reseptör agonistleri için de aynı inhibisyon altı kedinin ikisinde ve altı ratın beşinde tespit edildi. Burdan çıkan sonuçlara dayanılarak Baklofen kullanılması önerilebilir. Klinik raporlar da baklofenin migren (147) ve küme başağrısında (196) kullanımını desteklemekteler.

GABA A ve GABA B reseptörleri muhtemelen başlama ve yayılmada majör role sahip değiller ancak auranın oluşmasında vasküler değişikliklerde rol oynayabilirler. Bu reseptörlerin aktiviteleri de topitramat ve valproat la düzenlenebilir (197).

Migrenli hastalarda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında diğer alanlara göre (198) talamik bölgede bir aktivasyon artışını gösteren açık kanıtlar mevcuttur (199). Genelde ağrı sürecinde bu bölgenin rol oynadığı biliniyor (200). Ventroposteriomedial (VPM) çekirdek duysal ayrım yapan temel talamik elemanlardandır. Ağrı yolağından alınan bilgiyi primer somatosensorial kortekse ulaştırmak için VPM önemli bir noktadır (201). Ayrıca invivo elektrofizyolojik çalışmalar nosiseptif uyarıların VPM ile birlikte birçok çekirdekdeki nöronları aktive ettiğini göstermiştir (202-205). Talamusta nosiseptif duysal iletimin işlenmesinde VPM rol oynuyor ve bu nedenle migren ve diğer primer baş ağrılarını anlayabilmek ve terapötik müdahaleleri daha kapsamlı bir hale getirebilmek için VPM yeni bir ilgi odağı oluşturmaktadır.

VPM ye gelen bilgi akışını düzenleyen en önemli bölge yine talamusta bulunan talamik nüklear retikülusdur (nRT) (206). GABAerjik veriler nRT de düzenlenir VPM ve diğer talamik ekipman ve duyusal korteks tarafından alınan bilgiler ışığında nöronların uyarılabilirliği düzenlenir. Bu bağlamda GABA ilişkili mekanizmalar migren için birçok akut ve profilaktik tedavi için hedef teşkil etmektedir (207). Örneğin sodyum valproat profilaktik tedavide yaygın olarak kullanılmasına rağmen tam olarak etki ettiği bölge ve o bölgedeki rolü bilinmemektedir (208). Bir şekilde periferik trigeminal aktivasyonu bloke ediyor olabilir (209, 210). Transkortikal manyetik stimülasyon kullanılarak migrenli bireylerde kortikal uyarılabilirlik yeteneğinin düzenlenmesindeki anormallikler merkezinin neresi olduğu gösterilebilir (211).

Sodyum valproat genellikle absans nöbetlerde önerilen birçok mekanizma üzerinden etkili bir antikonvülzandır (212). Valproik asit, antiepileptik aktivitesi olan karboksilik yağ asidi türevi bir ilaçtır. Bu aktivitesi beş ila sekiz atomdan oluşan büyük karbon zincirinden kaynaklanır. Amid ve ester gurupları ayrıca antiepileptik aktivitesini aktive eder. Fenitoin ve karbamezapin gibi yüksek frekanslı tekrarlayan nöron aktivitesini bloklar. Parsiyel nöbetlerdeki bu etkisi muhtemelen sodyum konsantrasyonu

üzerinendir. NMDA reseptörlerini bloke etmesi de oldukça önemlidir. GABA üzerindeki etkisine de dikkat edilmelidir. Birçok çalışmada valproat kullanımı sonrası beyinde artmış GABA seviyeleri gösterilmiştir, ancak buna rağmen bu artışın mekanizması net değildir. Valproatın bir etkisi glutamik asit dekarboksilazın (GAD) etkisini artırmaktır. GAD, GABA sentezi için gereklidir. GABA taşıyıcısı GAT–1 üzerine inhibitör etkisi mevcuttur. Çok yüksek konsantrasyonlarda valproat beyinde GABA transaminazı bloke edebilir. Böylece GABA'nın yıkılımı bloklanmış olur. Valproat, histon deasetilazın potent inhibitördür. Bu sayede birçok genin transkripsiyonunda değişiklikler yapabilir. Benzer etki daha az derecede de olsa topiramat, karbamezapin ve levetiracetamın bir metabolitinde de görülür.

Klinik olarak valproat, absans nöbetlerde çok etkilidir. Aynı zamanda generalize tonik-klonik ataklar eklendiği durumlarda tercih edilir. Valproat bazı belirli myoklonik nöbetlerin tedavisinde yegane ilaçtır. Bazı atonik atakları olan bireylerde iyi sonuç verebilir ayrıca parsiyel nöbetlerde etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bipolar hastalıklarda ve migren profilaksisinde kullanılır (124, 174, 183, 213).

Gabapentin, birçok mekanizmadan etkisini gösteren bir antikonvülzandır. Orijinal olarak GABA modülatör olarak geliştirilmiştir. Etkisini trigeminoservikal afferentlerde de bulunan alfa2 ve gama subunitler üzerinden L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına etki ederek gösterir (214, 215). Gabapentin, migren profilaksisinde koruyucu olarak kullanılmasına rağmen kanıt temelli çalışmalarda episodik migrende başarılı olduğu gösterilememiştir (184). Bir başka pozitif ancak daha az tanımlanabilen bir çalışmada muhtemelen kronik migren tanımına uyan "kronik günlük baş ağrısında" etkili olduğu gösterilmiştir (216). GABA'nın birçok talamik çekirdekte somatosensorial iletimi düzenlediği kanıtlanmıştır (217-222). GABA'nın talamusta trigeminal nosisepsiyonu düzenleme yeteneği varsa GABA erjik ilaçlar migren profilaksisinde ve tedavisinde rol oynayabilir (148).

Melatonin, güçlü antioksidan (223-225) etkisi olan endojen kronobiyotik (biyolojik saati düzenleyen) (226-228) bir maddedir. Klinik ve deneysel çalışmalarda analjezik etkisi olduğu gösterilmiştir. Böylece melatoninin migren gibi kronik ağrıyla seyreden durumlarda etkili olabileceği düşünülür (229, 230).

Nokturnal melatonin salınımıyla migren ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur (229-231). Bir çalışmada menstürel siklus boyunca idrar toplanmış migrenli hastaların örneklerinde üriner melatonin konsantrasyonu kontrollere kıyasla dikkate değer oranda düşük bulunmuştur (230). Bir başka çalışmada migrenli hastalarda kontrollere kıyasla melatonin sekresyonunun nokturnal pikinde faz farkı saptanmıştır. Migrenli bireylere üç gece boyunca 5 saatlik infüzyonla 4 mikrogram/ saat melatonin infüzyonu uygulandığında sekresyon paterninde değişiklik tespit edilmemiş ancak baş ağrısında azalma tespit edilmiştir (229). Yapılan kontrollü çalışmalarda migrenli hastalarda 6-sulfatoksimelatoninnin (majör melatonin metaboliti) idrar konsantrasyonu ağrılı dönemlerde anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (231). Buradan düşük melatonin sekresyonu ve migren patofizyolojisi arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.

Melatonin kullandığı mekanik yolak onun ağrı kesici etkisini aydınlatmıştır. Bu yolakların GABA reseptörleri (232), beta endorfinler (233), opioit reseptörleri (234, 235) ve NO-arginin yolağı (236) üzerinden olabileceği tahmin ediliyordu. Her iki GABA B reseptörleri, opiat reseptörleri ve melatonin membran reseptörleri G proteini üzerinden cAMP nin konsantrasyonunu azaltarak (237-239) etki gösteriyorlar. GABA B reseptör agonistlerinin analjezik özellikleri olduğu biliniyor (240, 241). Melatoninin önemli oranda anksiyolitik ve analjezik etkileri mevcut. Buradan da melatoninin fonksiyonlarının opiatlarla ve GABA B reseptörüne etkiyen ajanlarla düzenlenebileceği sonucuna varılmıştır. Migren hastaları bunu destekleyecek şekilde melatonin tedavisinden pozitif sonuçlar almışlardır (229, 242). Buna rağmen bu konuda yapılmış fazla çalışma mevcut değildir. Melatonin, migren başağrısı olan hastaların profilaksisinde kullanışlı olabileceği öne sürülmüştür (242, 243).

Tüm bu çalışmaların ışığında migren patofizyolojisinde GABA fizyolojisinin anlamlı olduğu ve GABA yolaklarındaki herhangi bir bozukluğun migrene yatkınlık oluşturabileceğini düşündük. Gerek tedavide kullanılan ilaçların farmakolojisi gerekse daha önceki çalışmaların sonuçları bize özellikle auralı migreni olan bireylerde GABA reseptörü düzeyinde bir polimorfizmin bu yatkınlığa neden olabileceğini düşündürdü. Bunun üzerine GABBR2 geninde iki SNP bölgesi seçerek auralı migrenle olan ilişkisini inceledik. Yaptığımız çalışmalar sonucu incelenen SNP bölgelerinin hastalarla kontrol gurubu arasında bir fark teşkil etmediği sonucuna ulaştık.

Bu çalışmanın sonucunda, migren kelimesinin yanlızca bir başağrısından çok daha fazla şey ifade ettiğini gerek literatür incelemelerinde gerekse yaptığımız çalışmalarla teyit etmiş olduk. Migrenin patofizyolojik mekanizmaları ile ilgili birçok teori mevcut. Muhtemel teoriler arasında; serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği, kortikal yayılan depresyon, meningeal kan damarlarının steril nörovasküler inflamasyonu, trgeminovasküler sistemin periferal ve santral duyarlılığı yer almakta. Tüm bunlara rağmen tedavi edici yaklaşımlardan hiçbiri her hastaya etkili durumda değil. Bu durumda migren tedavisi gören çoğu hastanın tedaviden memnun olmaması ve çoğu zaman verilen tedaviyi yarıda kesmesi pek de şaşırtıcı bir durum değil. Bu nedenle farmakogenomik incelemeler, yani kişiye özel tedavi migren tedavisinin geleceği olabilir. Hastalar arasındaki genetik farklılığın tespit edilmesi klinisyenlerin niçin bazı ilaçların bazı hastalarda daha iyi bazı hastalarda ise daha kötü olduğu sorusunun cevabı olabilir. Polimorfizmlerin tanımlanması ve genetik biyomarkırlar migren patofizyolojisini anlama adına önemli katkılar sağlayabilir. Tüm bunlara paralel olarak GABA fizyolojisi ve GABA modülatörleri ile yapılacak daha geniş çaplı deneysel çalışmaların migren patogenezi ve tedavisine ışık tutabileceği düşüncesindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Annals of neurology. 1993;33(1):48-56.
2. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 1987;7(12):4129-4136.
3. Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex. Neurology. 2001;56(2):178-183.
4. Palmer JE, Chronicle EP, Rolan P, Mulleners WM. Cortical hyperexcitability is cortical under-inhibition: evidence from a novel functional test of migraine patients. Cephalalgia : an international journal of headache. 2000;20(6):525-532.
5. Fierro B, Ricci R, Piazza A, Scalia S, Giglia G, Vitello G, et al. 1 Hz rTMS enhances extrastriate cortex activity in migraine: evidence of a reduced inhibition? Neurology. 2003;61(10):1446-1448.
6. Storer RJ, Akerman S, Shields KG, Goadsby PJ. GABAA receptor modulation of trigeminovascular nociceptive neurotransmission by midazolam is antagonized by flumazenil. Brain research. 2004;1013(2):188-193.
7. Schiene K, Bruehl C, Zilles K, Qu M, Hagemann G, Kraemer M, et al. Neuronal hyperexcitability and reduction of GABAA-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 1996;16(5):906-914.
8. Raj P. Ağrı taksonomisi. 1. Baskı ed. S. E, editor. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002.
9. Özcan A. Agrı, bas, boyun ve orofasial agrılar. Ankara: Nobel Kitabevi; 2000.
10. Siva A. Bas, Boyun, Bel ağrıları. İÜ Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi. 2002;5(30):39-50.
11. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia : an international journal of headache. 2001;21(7):774-777.

12. Yücel Y. Migren Baş Ağrısında Tanı Ve Tedavi Yaklaşımları. Dicle Tıp Dergisi. 2008;35(4):281-286.
13. Swanson JW. Headache. Seminars in neurology. 2010;30(2):105-106.
14. Wolff HG, Silberstein SD, Lipton RB, Dodick D. Wolff's headache and other head pain. 8th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
15. Merritt HH, Rowland LP. Merritt's textbook of neurology. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
16. Evans RW, Mathew NT. Handbook of headache. 2nd ed. Philadelphia ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
17. Alemdar M, Selekler M. [Migraine and cortical spreading depression]. Agri : Agri. 2006;18(4):24-30.
18. Ropper AH, Adams RD, Victor M, Samuels MA, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009.
19. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. Atherosclerosis. 2009;205(1):15-22.
20. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature medicine. 2002;8(2):136-142.
21. Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, Rapoport AM, Lipton RB. Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. Headache. 2004;44(7):684-691.
22. Cailliet R. Posttraumatic Headache: Determining Chronicity. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 1993;33(3):133-134.
23. Lance J. Mechanism and manangement of headache. Oxford: BH; 1998.
24. Olesen J HP. The Headaches. KMA W, editor. New York: Raven Pres; 1993.
25. Silberstein SD. Migraine. Lancet. 2004;363(9406):381-391.
26. Brundtland GH. From the World Health Organization. Mental health: new understanding, new hope. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2001;286(19):2391.
27. Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, Bigal ME, Kolodner K, Liberman JN, et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. Neurology. 2003;60(3):441-448.

28. Headache Classification Subcommittee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia : an international journal of headache. 2004;24 Suppl 1:9-160.
29. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. The New England journal of medicine. 2002;346(4):257-270.
30. Wolff HG, Wolf S. Pain. 2d ed. Springfield, Ill.,: Thomas; 1958.
31. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. Cephalalgia : an international journal of headache. 1992;12(4):221-228.
32. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98(8):4687-4692.
33. Zurak N. Role of the suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis of migraine attacks. Cephalalgia : an international journal of headache. 1997;17(7):723-728.
34. Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. Cephalalgia : an international journal of headache. 2007;27(12):1442-1453.
35. Edvinsson L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches. Brain research Brain research reviews. 2005;48(3):438-456.
36. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. Headache. 2007;47(7):996-1003.
37. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nature medicine. 1995;1(7):658-660.
38. Graham Jr WH. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Archives of Neurology & Psychiatry. 1938;39(4):737-763.
39. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. Cephalalgia : an international journal of headache. 2008;28(3):226-236.

40. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. Brain : a journal of neurology. 2003;126(1):241-247.
41. Goadsby P. Migraine: a disorder involving trigeminal brainstem mechanisms. Science of pain Elsevier, Oxford. 2009:461-468.
42. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Neurologic clinics. 2009;27(2):335-360.
43. Lampl C, Voelker M, Diener H. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. Journal of neurology. 2007;254(6):705-712.
44. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Nature Reviews Neuroscience. 2011;12(10):570-584.
45. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. Journal of neurophysiology. 1944.
46. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. Cephalalgia : an international journal of headache. 2001;21(7):757-760.
47. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. Physiological reviews. 2001;81(3):1065-1096.
48. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. The Keio Journal of Medicine. 2011;60(3):82-89.
49. Hoffmann J. Recent advances in headache research. Expert review of neurotherapeutics. 2011;11(10):1379-1381.
50. Silberstein S. Migraine pathophysiology and its clinical implications. Cephalalgia : an international journal of headache. 2004;24(2 suppl):2-7.
51. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. Current pain and headache reports. 2012;16(1):93-100.
52. Fidan I, Yuksel S, Ymir T, Irkec C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. Journal of neuroimmunology. 2006;171(1-2):184-188.

53. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circulation research. 2001;89(9):763-771.
54. Vanmolkot FH, de Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. Cephalalgia : an international journal of headache. 2007;27(7):843-846.
55. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. Journal of the neurological sciences. 1995;134(1-2):9-14.
56. Yılmaz G. SH, Üçler S. ve ark. Auralı ve aurasız migrende plazma malondialdehit düzeyleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2004;24:309-315.
57. Olesen J. Are headache disorders caused by neurobiological mechanisms? Current opinion in neurology. 2006;19(3):277-280.
58. Shukla R, Barthwal MK, Srivastava N, Nag D, Seth PK, Srimal RC, et al. Blood nitrite levels in patients with migraine during headache-free period. Headache. 2001;41(5):475-481.
59. Ayalp SŞ, Ş. Aksungar-Benli, F. Karşıdağ, S. Aurasız migrende trombosit serotonin düzeylerinin değerlendirilmesi. Agri : Agri. 2012;24(3):117-122.
60. Sprenger T, Goadsby PJ. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. BMC medicine. 2009;7:71.
61. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. Headache. 2005;45(7):926-931.
62. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. Cephalalgia : an international journal of headache. 2001;21(5):549-557.
63. Bradley WG. Neurology in clinical practice. 5th ed. Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann/Elsevier; 2008.
64. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. The journal of headache and pain. 2012;13(2):147-157.
65. Aslantaş D MS, Ünsal A, Kalyoncu C. Eskişehir kırsal kesim öğrencilerinde baş ağrısı sıklığı ve etkileyen etmenler. STED. 2007;16(1):1-6.

66. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1992;267(1):64-69.
67. de Lissovoy G, Lazarus SS. The economic cost of migraine. Present state of knowledge. Neurology. 1994;44(6 Suppl 4):56-62.
68. Aygul N, Aygul MU, Ozdemir K, Altunkeser BB. Emergency revascularization procedures in patients with acute ST-elevation myocardial infarction due to acute total occlusion of unprotected left main coronary artery: a report of five cases. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir. 2010;38(2):131-134.
69. Aygul R, Dane S, Ulvi H. Handedness, eyedness, and crossed hand-eye dominance in male and female patients with migraine with and without aura: a pilot study. Perceptual and motor skills. 2005;100(3 Pt 2):1137-1142.
70. Mavioglu H, Karaca, S., Yılmaz, H., Kormaz, H., Artug, R., Selcuki, D. Başağrısı poliklinik hastalarının demografik ve klinik profili. Düşünen Adam. 2000;2(1):110-115.
71. Lüleci A. Maltepe ilçesi doğurganlık çağındaki kadınlarda migren prevelansının araştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi; 2004.
72. Özer C. Birinci basamakta baş ağrılı hastaya yaklaşım. Aile Hekimliği Dergisi. 2006;Eylül-Ekim:60-62.
73. Siva A. Migren. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi 2002;30:39-50.
74. Ropper AH, Adams RD, Victor M, Brown RH, Victor M. Adams and Victor's principles of neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2005.
75. Silberstein SD, Goadsby PJ, Lipton RB. Management of migraine: an algorithmic approach. Neurology. 2000;55(9 Suppl 2):46-52.
76. M. Y. Migrende başağrısını tetikleyici ve kötüleştirici faktörler. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;3:9-13.

77. D'Amico D, Solari A, Usai S, Santoro P, Bernardoni P, Frediani F, et al. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicentre study. Cephalalgia : an international journal of headache. 2006;26(6):691-696.
78. Brown JS, Papadopoulos G, Neumann PJ, Friedman M, Miller JD, Menzin J. Cost-effectiveness of topiramate in migraine prevention: results from a pharmacoeconomic model of topiramate treatment. Headache. 2005;45(8):1012-1022.
79. Migren tedavisine yaklaşım. Nobel Medicus. 22006. 7.
80. Campbell JK, Penzien, D.B.,Wall, E. M. Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatments. American Academy of Neurology. 2000.
81. Milanlıoglu A, Tombul, T. Migren Baş Ağrısında: Ne Yapmalıyız? Van Tıp Dergisi. 2013;20(1):40-47.
82. Fuller GN, Guiloff RJ. Propranolol in acute migraine: a controlled study. Cephalalgia : an international journal of headache. 1990;10(5):229-233.
83. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. Headache. 2005;45(1):42-46.
84. Rosen N, Marmura M, Abbas M, Silberstein S. Intravenous lidocaine in the treatment of refractory headache: a retrospective case series. Headache. 2009;49(2):286-291.
85. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins, and headache. Neurology. 1991;41(6):786-793.
86. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. Expert review of neurotherapeutics. 2009;9(3):369-379.
87. Bigal ME, Bordini CA, Tepper 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 : an international journal of headache. 2002;22(5):345-353.

88. Moykkynen T, Uusi-Oukari M, Heikkila J, Lovinger DM, Luddens H, Korpi ER. Magnesium potentiation of the function of native and recombinant GABA(A) receptors. Neuroreport. 2001;12(10):2175-2179.
89. Krusz JC, Scott V, Belanger J. Intravenous propofol: unique effectiveness in treating intractable migraine. Headache. 2000;40(3):224-230.
90. Diamond S, Freitag F, Phillips SB, Bernstein JE, Saper JR. Intranasal civamide for the acute treatment of migraine headache. Cephalalgia : an international journal of headache. 2000;20(6):597-602.
91. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. Cephalalgia : an international journal of headache. 2002;22(3):209-221.
92. Ramadan NM. Migraine headache prophylaxis: current options and advances on the horizon. Current neurology and neuroscience reports. 2006;6(2):95-99.
93. Koenig MA, Gladstein J, McCarter RJ, Hershey AD, Wasiewski W, Pediatric Committee of the American Headache S. Chronic daily headache in children and adolescents presenting to tertiary headache clinics. Headache. 2002;42(6):491-500.
94. Saper JR. Chronic headache syndromes. Neurologic clinics. 1989;7(2):387-412.
95. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. Clinical neurology and neurosurgery. 2004;107(1):44-48.
96. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 1992;19(3):340-345.
97. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. Archives of neurology. 1997;54(9):1141-1145.

98. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Lainez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. Journal of neurology. 2004;251(8):943-950.
99. Chen WT, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Persistent migrainous visual phenomena might be responsive to lamotrigine. Headache. 2001;41(8):823-825.
100. Drake ME, Jr., Greathouse NI, Renner JB, Armentbright AD. Open-label zonisamide for refractory migraine. Clinical neuropharmacology. 2004;27(6):278-280.
101. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. Neurology India. 2000;48(3):223-226.
102. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2003;289(1):65-69.
103. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia : an international journal of headache. 1996;16(4):257-263.
104. Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, DeGryse R, Dimitrova R, Bo NTASG. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2006;7(10):688-696.
105. Joutel A, Bousser MG, Biousse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nature genetics. 1993;5(1):40-45.
106. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. Cell. 1996;87(3):543-552.
107. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. The New England journal of medicine. 2001;345(1):17-24.

108. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. Neurology. 1997;49(5):1231-1238.
109. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nature genetics. 2003;33(2):192-196.
110. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. Lancet. 2005;366(9483):371-377.
111. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, Brimage PJ, Griffiths LR. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. Neurology. 1998;50(5):1428-1432.
112. Cutrer FM, Smith JH. Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. Headache. 2013;53(2):401-412.
113. Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, Marttila P, Sobel E, Hartiala J, et al. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. American journal of human genetics. 2002;70(3):652-662.
114. Del Zompo M, Cherchi A, Palmas MA, Ponti M, Bocchetta A, Gessa GL, et al. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. Neurology. 1998;51(3):781-786.
115. Mochi M, Cevoli S, Cortelli P, Pierangeli G, Soriani S, Scapoli C, et al. A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxylase genes. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2003;23(6):301-305.
116. Muralidharan A SM. Pain, analgesia and genetics. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2011;63(11):1387-1400.
117. Tzourio C, El Amrani M, Poirier O, Nicaud V, Bousser MG, Alperovitch A. Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA -231 A/G) gene polymorphism. Neurology. 2001;56(10):1273-1277.
118. Schurks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. ACE D/I polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women. Neurology. 2009;72(7):650-656.

119. Beyazyürek Ç. Sub-component of event related potentials (ERP) associated with polymorphisms in glutamate, GABA and dopamine neurotransmitter receptors. İstanbul: Boğaziçi University; 2006.
120. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Thompson MW, Hamosh A. Thompson & Thompson genetics in medicine. 7th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.
121. Macdonald RL, Gallagher MJ, Feng HJ, Kang J. GABA(A) receptor epilepsy mutations. Biochemical pharmacology. 2004;68(8):1497-1506.
122. Braestrup C. Neurotransmitters and CNS disease, anxiety. Lancet Neurology. 1982;6:1034.
123. Ait-Daoud N, Johnson BA. Drugs, the Brain, and Behavior: the Pharmacology of Abuse and Dependence. Edited by John Brick and Carlton Erickson. 186 pp., illustrated. New York: Haworth Medical Press. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum. 2000;3(1):87.
124. Katzung BG MS, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. Katzung BG, editor. China: The McGraw-Hill Companies; 2009.
125. Vanlı-Yavuz EN. Fotosensitif Epilepsilerde Klinik ve EEG Bulgularının Bromodomain Containing Protein 2 (BRD2) Gen ve GABA Reseptör Alfa 1 Alt Ünitesi (GABRA1) Gen Mutasyonları ile İlişkisinin Araştırılması. İstanbul: İstanbul Üniversitesi 2009.
126. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. The New England journal of medicine. 1997;336(22):1575-1586.
127. Kapoor A, Vijai J, Ravishankar HM, Satishchandra P, Radhakrishnan K, Anand A. Absence of GABRA1 Ala322Asp mutation in juvenile myoclonic epilepsy families from India. Journal of genetics. 2003;82(1-2):17-21.
128. Plummer PN, Colson NJ, Lewohl JM, MacKay RK, Fernandez F, Haupt LM, et al. Significant differences in gene expression of GABA receptors in peripheral blood leukocytes of migraineurs. Gene. 2011;490(1–2):32-36.
129. Tallman JF, Paul SM, Skolnick P, Gallager DW. Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepines. Science. 1980;207(4428):274-281.
130. Uzbay İT. Anksiyetenin Nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri. 2002;Ek 1:5-13.

131. Tunçel ÖK. GABA Fizyolojisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Biyokimya. 2010;5(8):50-55.
132. Chen K, Li HZ, Ye N, Zhang J, Wang JJ. Role of GABAB receptors in GABA and baclofen-induced inhibition of adult rat cerebellar interpositus nucleus neurons in vitro. Brain research bulletin. 2005;67(4):310-318.
133. Dzitoyeva S, Dimitrijevic N, Manev H. Gamma-aminobutyric acid B receptor 1 mediates behavior-impairing actions of alcohol in Drosophila: adult RNA interference and pharmacological evidence. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2003;100(9):5485-5490.
134. Dimitrijevic N, Dzitoyeva S, Satta R, Imbesi M, Yildiz S, Manev H. Drosophila GABA(B) receptors are involved in behavioral effects of gamma-hydroxybutyric acid (GHB). European journal of pharmacology. 2005;519(3):246-252.
135. Manev H, Dimitrijevic N. Drosophila model for in vivo pharmacological analgesia research. European journal of pharmacology. 2004;491(2-3):207-208.
136. Dzitoyeva S, Gutnov A, Imbesi M, Dimitrijevic N, Manev H. Developmental role of GABAB(1) receptors in Drosophila. Brain research Developmental brain research. 2005;158(1-2):111-114.
137. Sivilotti L, Nistri A. GABA receptor mechanisms in the central nervous system. Progress in neurobiology. 1991;36(1):35-92.
138. Bormann J, Feigenspan A. GABAC receptors. Trends in neurosciences. 1995;18(12):515-519.
139. Johnston GA. GABAc receptors: relatively simple transmitter -gated ion channels? Trends in pharmacological sciences. 1996;17(9):319-323.
140. Chebib M, Johnston GA. GABA-Activated ligand gated ion channels: medicinal chemistry and molecular biology. Journal of medicinal chemistry. 2000;43(8):1427-1447.
141. Feigenspan A, Wassle H, Bormann J. Pharmacology of GABA receptor Cl- channels in rat retinal bipolar cells. Nature. 1993;361(6408):159-162.
142. Lukasiewicz PD. GABAC receptors in the vertebrate retina. Molecular neurobiology. 1996;12(3):181-194.
143. Krampfl K, Maljevic S, Cossette P, Ziegler E, Rouleau GA, Lerche H, et al. Molecular analysis of the A322D mutation in the GABA receptor alpha-subunit

causing juvenile myoclonic epilepsy. The European journal of neuroscience. 2005;22(1):10-20.

144. Benarroch EE. GABAA receptor heterogeneity, function, and implications for epilepsy. Neurology. 2007;68(8):612-614.
145. Lee SM, Friedberg MH, Ebner FF. The role of GABA-mediated inhibition in the rat ventral posterior medial thalamus. II. Differential effects of GABAA and GABAB receptor antagonists on responses of VPM neurons. Journal of neurophysiology. 1994;71(5):1716-1726.
146. Lee SM, Friedberg MH, Ebner FF. The role of GABA-mediated inhibition in the rat ventral posterior medial thalamus. I. Assessment of receptive field changes following thalamic reticular nucleus lesions. Journal of neurophysiology. 1994;71(5):1702-1715.
147. Hering-Hanit R. Baclofen for prevention of migraine. Cephalalgia : an international journal of headache. 1999;19(6):589-591.
148. Andreou AP, Shields KG, Goadsby PJ. GABA and valproate modulate trigeminovascular nociceptive transmission in the thalamus. Neurobiology of disease. 2010;37(2):314-323.
149. Li MD, Mangold JE, Seneviratne C, Chen GB, Ma JZ, Lou XY, et al. Association and interaction analyses of GABBR1 and GABBR2 with nicotine dependence in European- and African-American populations. PloS one. 2009;4(9):7055.
150. Dastan K. Mitekondriyal DNA Genomu Tek Nükleotid Polimorfizminin Real Time PCR ile İdentifikasyonu ve Standardizasyonu. İstanbul : İstanbul Üniversitesi; 2006
151. Syvanen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. Nature reviews Genetics. 2001;2(12):930-942.
152. Wittwer CT, Reed GH, Gundry CN, Vandersteen JG, Pryor RJ. High-resolution genotyping by amplicon melting analysis using LCGreen. Clinical chemistry. 2003;49(6 Pt 1):853-860.
153. Edwards KJ, Saunders NA. Real-time PCR used to measure stress-induced changes in the expression of the genes of the alginate pathway of Pseudomonas aeruginosa. Journal of applied microbiology. 2001;91(1):29-37.

154. Parson W, Parsons TJ, Scheithauer R, Holland MM. Population data for 101 Austrian Caucasian mitochondrial DNA d-loop sequences: application of mtDNA sequence analysis to a forensic case. International journal of legal medicine. 1998;111(3):124-132.
155. QIAamp DNA Mini and Blood Mini Handbook 06/2012.
156. Mathew N. Precipitating factors of migraine attacks in patients with migraine with and without aura. In: Evans RW MN, eds., editor. Handbook of Headache. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 22-60.
157. Ozdemir G. Erzurum İlinde Başağrısı Prevelansı Araştırılması. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2011.
158. Aygul R, Deniz O, Kocak N, Orhan A, Ulvi H. The clinical properties of a migrainous population in eastern Turkey-Erzurum. Southern medical journal. 2005;98(1):23-27.
159. Bener A, Uduman SA, Qassimi EM, Khalaily G, Sztriha L, Kilpelainen H, et al. Genetic and environmental factors associated with migraine in schoolchildren. Headache. 2000;40(2):152-157.
160. Russell MB, Fenger K, Olesen J. The family history of migraine. Direct versus indirect information. Cephalalgia : an international journal of headache. 1996;16(3):156-160.
161. A Özge RB, T Sasmaz, H Kaleagasi, Ö Kurt, A Karakelle, H Tezcan, A Siva. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. Cephalalgia. 2003;23(2):138-145.
162. Mehmet Zencir HE, Türker Şahiner, İlknur Kılıç , Esma Alkış , Lale Özdel , Dolunay Gürses , Ahmet Ergin. Epidemiology and Symptomatology of Migraine Among School Children: Denizli Urban Area in Turkey. Headache. 2004;44(8):780-785.
163. Yıldız D, Haki C, Seferoğlu M, Zarifoğlu M, Karlı N. Yaşlılarda başağrısı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 33; 111-113.
164. Karaali F, Savrun M, Saip S. İleri yaş başağrıları. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2001;32: 86-90.

165. Sevim BAYBAŞ Musa Öztürk BÖ, Yıldız Öztürk, Derya Soy, Yavuz Altunkaynak, Vedat Sözmen, Sevim Baybaş. Migren ve Gerilim Tipi Başağrılarında Ağrı ve Sosyoekonomik özellikler Düşünen Adam. 2001;14(1):48-52.
166. Yoldaş T.K, Dönmez H, Solak E.B, Çolpak A.İ Turkısh Journal Of Neurology 2008; cilt:14; sayı: 6.
167. Deniz O, R. Aygül, N. Koçak, A. Orhan ve M.D. Kaya,. Precipitating Factors of Migraine Attacks in Patients with Migraine with and without Aura. Pain. 2004;16:451-457.
168. Boru UT, Kocer A, Luleci A, Sur H, Tutkan H, Atli H. Prevalence and characteristics of migraine in women of reproductive age in Istanbul, Turkey: a population based survey. The Tohoku journal of experimental medicine. 2005;206(1):51-59.
169. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache. 2011;51(5):752-778.
170. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. Cephalalgia : an international journal of headache. 1996;16(5):305-309.
171. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. Annals of neurology. 1997;41(2):166-172.
172. Russo L, Mariotti P, Sangiorgi E, Giordano T, Ricci I, Lupi F, et al. A new susceptibility locus for migraine with aura in the 15q11-q13 genomic region containing three GABA-A receptor genes. American journal of human genetics. 2005;76(2):327-333.
173. Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24-28. Human genetics. 2000;107(1):18-23.
174. Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. GABA receptors modulate trigeminovascular nociceptive neurotransmission in the trigeminocervical complex. British journal of pharmacology. 2001;134(4):896-904.

175. Wilke K, Gaul R, Klauck SM, Poustka A. A gene in human chromosome band Xq28 (GABRE) defines a putative new subunit class of the GABAA neurotransmitter receptor. Genomics. 1997;45(1):1-10.
176. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. Nature genetics. 2001;28(1):49-52.
177. Gardiner IM, Ahmed F, Steiner TJ, McBain A, Kennard C, de Belleroche J. A study of adaptive responses in cell signaling in migraine and cluster headache: correlations between headache type and changes in gene expression. Cephalalgia : an international journal of headache. 1998;18(4):192-196.
178. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. Headache. 2006;46(2):200-207.
179. Hershey AD, Tang Y, Powers SW, Kabbouche MA, Gilbert DL, Glauser TA, et al. Genomic abnormalities in patients with migraine and chronic migraine: preliminary blood gene expression suggests platelet abnormalities. Headache. 2004;44(10):994-1004.
180. Marukawa H, Shimomura T, Takahashi K. Salivary substance P, 5-hydroxytryptamine, and gamma-aminobutyric acid levels in migraine and tension-type headache. Headache. 1996;36(2):100-104.
181. Vieira DS, Naffah-Mazacoratti MG, Zukerman E, Senne Soares CA, Alonso EO, Faulhaber MH, et al. Cerebrospinal fluid GABA levels in chronic migraine with and without depression. Brain research. 2006;1090(1):197-201.
182. Kowa H, Shimomura T, Takahashi K. Platelet gamma-aminobutyric acid levels in migraine and tension-type headache. Headache. 1992;32(5):229-232.
183. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. Cephalalgia : an international journal of headache. 1997;17(2):93-100.
184. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache. 2001;41(2):119-128.

185. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. Neuroreport. 2005;16(12):1383-1387.
186. Lambert GA, Hoskin KL, Zagami AS. Cortico-NRM influences on trigeminal neuronal sensation. Cephalalgia : an international journal of headache. 2008;28(6):640-652.
187. Kaube H, Knight YE, Storer RJ, Hoskin KL, May A, Goadsby PJ. Vasodilator agents and supracollicular transection fail to inhibit cortical spreading depression in the cat. Cephalalgia : an international journal of headache. 1999;19(6):592-597.
188. Brennan KC, Beltran-Parrazal L, Lopez-Valdes HE, Theriot J, Toga AW, Charles AC. Distinct vascular conduction with cortical spreading depression. Journal of neurophysiology. 2007;97(6):4143-4151.
189. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2004;291(8):965-973.
190. Schurks M, Diener HC, Goadsby P. Update on the prophylaxis of migraine. Current treatment options in neurology. 2008;10(1):20-29.
191. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Annals of neurology. 2006;59(4):652-661.
192. Chong MS, Libretto SE. The rationale and use of topiramate for treating neuropathic pain. The Clinical journal of pain. 2003;19(1):59-68.
193. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia. 2000;41 Suppl 1:3-9.
194. Zhang ET, Hansen AJ, Wieloch T, Lauritzen M. Influence of MK-801 on brain extracellular calcium and potassium activities in severe hypoglycemia. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 1990;10(1):136-139.
195. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Mechanically-induced cortical spreading depression associated regional cerebral blood flow changes are blocked by Na+ ion channel blockade. Brain research. 2008;1229:27-36.

196. Arcelli P, Frassoni C, Regondi MC, De Biasi S, Spreafico R. GABAergic neurons in mammalian thalamus: a marker of thalamic complexity? Brain research bulletin. 1997;42(1):27-37.
197. Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Cortical spreading depression-associated cerebral blood flow changes induced by mechanical stimulation are modulated by AMPA and GABA receptors. Cephalalgia : an international journal of headache. 2010;30(5):519-527.
198. Afridi SK, Goadsby PJ. Neuroimaging of migraine. Current pain and headache reports. 2006;10(3):221-224.
199. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. Lancet. 2001;357(9261):1016-1017.
200. DaSilva AF, Becerra L, Makris N, Strassman AM, Gonzalez RG, Geatrakis N, et al. Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2002;22(18):8183-8192.
201. Steriade M. Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance. Cerebral cortex. 1997;7(6):583-604.
202. Angus-Leppan H, Olausson B, Boers P, Lambert GA. Convergence of afferents from superior sagittal sinus and tooth pulp on cells in the thalamus of the cat. Cephalalgia : an international journal of headache. 1995;15(3):191-199.
203. Davis KD, Dostrovsky JO. Properties of feline thalamic neurons activated by stimulation of the middle meningeal artery and sagittal sinus. Brain research. 1988;454(1-2):89-100.
204. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? Brain : a journal of neurology. 2005;128(Pt 1):86-97.
205. Zagami AS, Lambert GA. Stimulation of cranial vessels excites nociceptive neurones in several thalamic nuclei of the cat. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale. 1990;81(3):552-566.
206. Shosaku A, Kayama Y, Sumitomo I, Sugitani M, Iwama K. Analysis of recurrent inhibitory circuit in rat thalamus: neurophysiology of the thalamic reticular nucleus. Progress in neurobiology. 1989;32(2):77-102.

207. Silberstein SD, Wilmore LJ. Divalproex sodium: migraine treatment and monitoring. Headache. 1996;36(4):239-242.
208. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. Headache. 1996;36(9):547-555.
209. Cutrer FM, Limmroth V, Ayata G, Moskowitz MA. Attenuation by valproate of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin. British journal of pharmacology. 1995;116(8):3199-3204.
210. Lee WS, Limmroth V, Ayata C, Cutrer FM, Waeber C, Yu X, et al. Peripheral GABAA receptor-mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation. British journal of pharmacology. 1995;116(1):1661-1667.
211. Mulleners WM, Chronicle EP, Vredeveld JW, Koehler PJ. Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2002;9(1):35-40.
212. Shorvon SD. Handbook of epilepsy treatment. Oxford ; Malden, MA: Blackwell Science; 2000.
213. Cutrer FM, Moskowitz MA. Wolff Award 1996. The actions of valproate and neurosteroids in a model of trigeminal pain. Headache. 1996;36(10):579-585.
214. Striano P, Striano S. Gabapentin: a Ca2+ channel alpha 2-delta ligand far beyond epilepsy therapy. Drugs of today. 2008;44(5):353-368.
215. Shields KG, Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcium channels modulate nociceptive transmission in the trigeminal nucleus of the cat. Neuroscience. 2005;135(1):203-212.
216. Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache G. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. Neurology. 2003;61(12):1753-1759.
217. Olausson B, Xu ZQ, Shyu BC. Dorsal column inhibition of nociceptive thalamic cells mediated by gamma-aminobutyric acid mechanisms in the cat. Acta physiologica Scandinavica. 1994;152(3):239-247.

218. Reyes-Vazquez C, Enna SJ, Dafny N. The parafasciculus thalami as a site for mediating the antinociceptive response to GABAergic drugs. Brain research. 1986;383(1-2):177-184.
219. Roberts WA, Eaton SA, Salt TE. Widely distributed GABA-mediated afferent inhibition processes within the ventrobasal thalamus of rat and their possible relevance to pathological pain states and somatotopic plasticity. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale. 1992;89(2):363-372.
220. Salt TE. Gamma-aminobutyric acid and afferent inhibition in the cat and rat ventrobasal thalamus. Neuroscience. 1989;28(1):17-26.
221. Yamashiro K, Mukawa J, Terada Y, Tomiyama N, Ishida A, Mori K, et al. Neurons with high-frequency discharge in the central nervous system in chronic pain. Stereotactic and functional neurosurgery. 1994;62(1-4):290-294.
222. Yamashiro K, Tomiyama N, Ishida A, Terada Y, Mukawa J, Yoshii Y, et al. Characteristics of neurons with high-frequency discharge in the central nervous system and their relationship to chronic pain. Experimental and clinical investigations. Stereotactic and functional neurosurgery. 1997;68(1-4 Pt 1):149-154.
223. Jou MJ, Peng TI, Hsu LF, Jou SB, Reiter RJ, Yang CM, et al. Visualization of melatonin's multiple mitochondrial levels of protection against mitochondrial Ca(2+)-mediated permeability transition and beyond in rat brain astrocytes. Journal of pineal research. 2010;48(1):20-38.
224. Mukherjee D, Roy SG, Bandyopadhyay A, Chattopadhyay A, Basu A, Mitra E, et al. Melatonin protects against isoproterenol-induced myocardial injury in the rat: antioxidative mechanisms. Journal of pineal research. 2010;48(3):251-262.
225. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Reiter RJ, Ruggiero FM. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. Journal of pineal research. 2010;48(4):297-310.
226. Jarzynka MJ, Passey DK, Johnson DA, Konduru NV, Fitz NF, Radio NM, et al. Microtubules modulate melatonin receptors involved in phase-shifting circadian activity rhythms: in vitro and in vivo evidence. Journal of pineal research. 2009;46(2):161-171.

227. Paulose JK, Peters JL, Karaganis SP, Cassone VM. Pineal melatonin acts as a circadian zeitgeber and growth factor in chick astrocytes. Journal of pineal research. 2009;46(3):286-294.
228. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. Journal of pineal research. 2010;49(1):14-22.
229. Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Zaidan R, Mallo C, Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. Cephalalgia : an international journal of headache. 1997;17(4):511-517.
230. Brun J, Claustrat B, Saddier P, Chazot G. Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. Cephalalgia : an international journal of headache. 1995;15(2):136-139.
231. Masruha MR, de Souza Vieira DS, Minett TS, Cipolla-Neto J, Zukerman E, Vilanova LC, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. The journal of headache and pain. 2008;9(4):221-224.
232. Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. Neuroscience and biobehavioral reviews. 1996;20(3):403-412.
233. Wang T, Li SR, Dai X, Peng YL, Chen Q, Wang R. Effects of melatonin on orphanin FQ/nociceptin-induced hyperalgesia in mice. Brain research. 2006;1085(1):43-48.
234. Li SR, Wang T, Wang R, Dai X, Chen Q, Li RD. Melatonin enhances antinociceptive effects of delta-, but not mu-opioid agonist in mice. Brain research. 2005;1043(1-2):132-138.
235. Dai X, Cui SG, Li SR, Chen Q, Wang R. Melatonin attenuates the development of antinociceptive tolerance to delta-, but not to mu-opioid receptor agonist in mice. Behavioural brain research. 2007;182(1):21-27.
236. Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: Possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. Life sciences. 2006;78(14):1592-1597.

237. Odagaki Y, Nishi N, Koyama T. Functional coupling of GABA(B) receptors with G proteins that are sensitive to N-ethylmaleimide treatment, suramin, and benzalkonium chloride in rat cerebral cortical membranes. Journal of neural transmission. 2000;107(10):1101-1116.
238. Chneiweiss H, Glowinski J, Premont J. Mu and delta opiate receptors coupled negatively to adenylate cyclase on embryonic neurons from the mouse striatum in primary cultures. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 1988;8(9):3376-3382.
239. Nash MS, Osborne NN. Pertussis toxin-sensitive melatonin receptors negatively coupled to adenylate cyclase associated with cultured human and rat retinal pigment epithelial cells. Investigative ophthalmology & visual science. 1995;36(1):95-102.
240. Patel S, Naeem S, Kesingland A, Froestl W, Capogna M, Urban L, et al. The effects of GABA(B) agonists and gabapentin on mechanical hyperalgesia in models of neuropathic and inflammatory pain in the rat. Pain. 2001;90(3):217-226.
241. McCarson KE, Enna SJ. Nociceptive regulation of GABA(B) receptor gene expression in rat spinal cord. Neuropharmacology. 1999;38(11):1767-1773.
242. Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. Neurology. 2004;63(4):757.
243. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gogenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. Journal of pineal research. 2011;51(3):270-277.

EKLER

EK1. AURALI MİGREN KLİNİK SORGULAMA FORMU

TARİH:

ANKET NO:

HASTA ADI VE SOYADI:

TEL.NO:

CİNSİYET : YAŞ:

o BAY

o BAYAN

TIBBİ ÖZGEÇMİŞ (BAŞKA HASTALIK):……

MEDENİ HAL:

o Evli

o Evli Değil

MESLEK:

o Ev hanımı

o Memur:

o Beden işçisi

o Serbest

o Sağlık çalışanı

o Öğrenci:

o Emekli

o Asker/ Polis/ Güvenlik görevlisi

o İşsiz:

o Diğer:

EĞİTİM DÜZEYİ:

o İlkokul

o Orta okul

o Lise

o Yüksek

o Okuma-Yazması yok

A.

1. İlaç almazsanız veya tedavi etkili olmazsa baş ağrısı ataklarınız 4-72 saat sürer mi?

E.....H…..

B.

2. Baş ağrınız bazen yarım şekilde olur mu?

E.....H….

3. Baş ağrınız bazen zonklayıcı özellik taşır mı?

E.....H….

4. Baş ağrınız günlük aktivitelerinize engel olur mu?

E.....H….

5. Baş ağrınız merdiven çıkmak gibi fiziksel aktivitelerle şiddetlenir mi?

E.....H…

C.

6. Baş ağrıları ile birlikte bazen bulantı olur mu? E.....H…

7. Baş ağrıları ile birlikte bazen kusma olur mu?E.....H….

8. Baş ağrıları ile birlikte bazen ışığa karşı duyarlılık olur mu? E.....H….

9. Baş ağrıları ile birlikte bazen sese, gürültüye karşı aşırı duyarlılık olur mu?

E.....H

D.

10. Yukarıdaki tanıma uyan en az 5 baş ağrısı atağınız oldu mu? E.....H….

Baş ağrısının sıklığı:

1. Ayda 1 veya daha az

2. Ayda 1-4 arası

3. Ayda 4 veya daha fazla

Baş ağrısının karakteri:

1. Zonklayıcı

2. Sıkıcı

3. Patlayıcı

4. Ağırlık hissi

5. Oyucu

6. Uyuşma-yanma-karıncalanma

7. Birden fazla:.....

Baş ağrısının özelliği:

1. Sürekli

2. Ataklar halinde

3. Düzensiz aralıklarla gelen

4. Diğer:.....

Baş ağrısının adetle (menstrüasyon) ile ilişkisi:

1. Yok

2. Var:

1. adetten önce

2. adet sırasında

3. adet bitiminde

Baş ağrısının şiddeti

1. Hafif

2. Orta

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli (yatağa düşürecek kadar şiddetli)

1. Bulantı.....

Var

Yok

2. Kusma.....

Var

Yok

3. Işığa hassasiyetlik.....

Var

Yok

4. Sese ve gürültüye hassasiyetlik.....

Var

Yok

5. Kokulara hassasiyetlik.....

Var

Yok

6. İştahsızlık.....

Var

Yok

7. Fiziksel aktivite ile ağrıda artış.....

Var

Yok

Baş ağrısının yerleşimi

1. Tek teraflı yarım başağrısı
2. İki taraflı
3. Diğer:.....

Baş ağrısının gün içindeki başlangıç dönemi

1. Sabah saatlerinde
2. Öğleden sonra
3. Akşam saatlerinde
4. Uyku sırasında

Baş ağrısı sonrasındaki dönemdeki genel durum

1. Yorgun/bitkin
2. İçe kapanık/ sersem gibi
3. Diğer:

Baş ağrısını geçiren faktörler:

1. Ağrı kesici ilaçların kullanımı
2. Sessiz, karanlık ortamda dinlenme
3. Uyumak

Baş ağrısının tetikleyen faktörler

1. Stres
2. Açlık
3. Uykusuzluk
4. Menstrüasyon
5. Yiyecek/ içeçekler (çay, kahve, çikolata, peynir, kırmızı şarap,.....)
6. Parlak ışık, güneş
7. Gürültü, ses

Ağrı kesici kullanımı var mı?

1. Hayır

2. Evet

Hiç migren için koruyucu tedavi aldınız mı?

1. Hayır

2. Evet

Evet ise; Etkisi:

1. Yok 2. Zayıf 3. Orta 4. İyi

Uyku durumunuz nasıl?

1. İyi/ düzenli

2. Uykusuzluk/ uykuya dalma güçlüğü

3. Sık uyanma ve/veya tekrar uyuma güçlüğü

4. Sabah erken uyanma/ yorgun uyanma

5. Sabah uyanamama ve genel olarak aşırı uyku hali

A. Son 3 ay içinde kaç gün baş ağrınız oldu? .....

B. 0-10 arasında değişen bir ölçekte başağrılarınızın ortalama şiddeti nedir?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ailede migren baş ağrısı olan var mı?

1. Evet

2. Hayır

Hiç madde kullanımınız oldu mu? (sigara, eroin, kokain, ...)

1. Evet (.....; süresi:.....Yıl)

2. Hayır

EK-2. HASTA ONAM FORMU

Araştırmanın Adı : Gamma-Aminobütirik asit B reseptör 2 (GABBR2) gen polimorfizmlerinin auralı migrenle ilişkisi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalısmaya katılmak üzere davet edilmis bulunmaktasınız. Bu çalısmada yer almayı kabul etmeden önce çalısmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmıs bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açıkyanıtlar isteyiniz.

Beyni etkileyen hastalıkların genetik (kalıtımsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırmayapmaktayız. Araştırmanın ismi " **Gamma-Aminobütirik asit B reseptör 2 (GABBR2) gen polimorfizmlerinin auralı migrenle ilişkisi**"dir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni Auralı Migren tanısının konulmuş olmasıdır. Atatürk Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 100 dür.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Arş Gör. Dr. Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR veya görevlendireceği bir hekim tarafından bir tüp bu çalışma için kan alınacak, analizi yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. **Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.**

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 2 mL kadar kan almamız gerekmektedir. Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olunduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne

deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirseniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırıcı sorumludur.

Kan Örneklerinin Saklanması

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

( ) Kan ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.

( ) Kan ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR tarafından Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik BD' da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,Arş. Gör. Dr. Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR' i, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik BD, tlf 0 442 231 15 95'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi basıma belli birdüşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN İMZASI

ADI& SOYADI

ADRESİ

TEL.& FAX

TARİH

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN

VELİ VEYA VASİNİN İMZASI

ADI & SOYADI

ADRESİ

TEL. & FAKS

TARİH

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ İMZASI

ADI & SOYADI

TARİH

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR

TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN İMZASI

ADI & SOYADI

GÖREVİ

TARİH

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

GAMMA-AMİNOBÜTİRİK ASİT B RESEPTÖR 2 (GABBR 2) GEN POLİMORFİZMLERİNİN AURALI MİGREN İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 04.06.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 12.07.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 12.07.2013
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Abdulgani TATAR
Jüri üyesi : Doç. Dr. Abdulgani TATAR
Jüri üyesi : Prof. Dr. Hızır ULVİ
Jüri üyesi : Prof. Dr. İlhami KİKİ
Jüri üyesi : Doç. Dr. Bünyamin Börekçi
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Şener TAŞDEMİR

Doç. Dr. Abdulgani TATAR
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı

TEMMUZ-2013
ERZURUM