

Baş ağrısı ve Genetik / Headache and Genetics

Betül Baykan

*Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Baş ağrısı Birimi ve
Istanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, İSTANBUL*

ABSTRACT

Headache and Genetics

Migraine is considered as a complex polygenic disease in which the genetic factors interact with the environmental factors. There is a variety of evidence emphasizing that genetic factors take more role in migraine with aura than migraine without aura. Responsible loci, predisposition genes and their number remain to be unknown.

The autosomal dominantly inherited monogenic migraine form, which is called as familial hemiplegic migraine, is now proved to be definitely caused by mutations in the genes related to the calcium channel (CACNA1A), Na-K-ATPase pump (ATP1A2) and the sodium channel (SCN1A). These data support the idea that migraine is a channelopathy, that is, an ion channel disease. Another interesting dimension of this phenomenon is that migraine without aura or totally normal phenotype can be found in some family members who inherit these mutations.

On the other hand, two of these genes -that were discovered first- were investigated and found to form no significant predisposition region for the other common migraine phenotypes except for a few cases. Interestingly, in several trials, it has been determined that a locus in the 19p13 region, telomeric neighbor of this gene, has an association with the predisposition for migraine with aura; however this region is different from CACNA1A. The linkage analysis studies have shown distinct linkage regions on quite different chromosomes; the results of some studies has not been verified by others due to the methodological reasons and more importantly for the ethnical diversities. Numerous studies that investigate the association of the genes -that can be considered as candidates- with polymorphism are available, but their significance is not yet clear.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Prof. Dr. Betül Baykan
Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
betulbaykan@yahoo.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 12.05.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 13.05.2006

The fact that in the future migraine genetics research will clarify the genes of common and serious forms is important in terms of specific diagnosis and treatment. It is important that migraine, which is considered by the World Health Organization not only as one of the most serious causes of disability but also as a personal and social problem, is investigated by each society with regard to its own genetic factors due to the intersociety differences.

ÖZET

Migren, genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşim gösterdiği kompleks çok genli (poligenik) bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Auralı migrende genetik faktörlerin aurasız migrene göre daha fazla rolü olduğu konusunda çeşitli bulgular vardır. Sorumlu loküsler ve yatkınlık genlerinin ne olduğu ve sayısı henüz tam olarak bilinmemektedir.

Sadece ailesel hemiplejik migren olarak adlandırılan otozomal dominant tip genetik geçiş gösteren tek genli (monogenik) migren formunun kalsiyum kanalı (CACNA1A), Na-K-ATPaz pompası (ATP1A2) ve sodyum kanalı (SCN1A) ile ilişkili bazı genlerdeki mutasyonlardan kaynaklandığı kesin olarak kanıtlanmıştır. Bu veriler de migrenin bir kanalopatî, yani iyon kanal hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu mutasyonları taşıyan bazı aile bireylerinde aurasız migren ya da tamamen normal fenotip bulunabilmesi olayın diğer ilginç bir boyutudur.

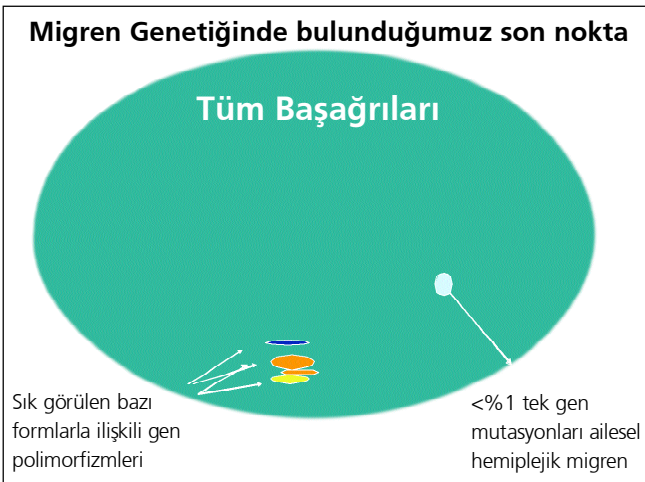
Öte yandan bu genlerin ilk bulunan ikisi araştırılmış ve sık rastlanan diğer migren fenotipleri için bir kaç olgu dışında anlamlı bir yatkınlık bölgesi oluşturmadıkları görülmüştür. Birkaç araştırmada ilginç şekilde bu gene telomerik komşu olan 19p13 bölgesinde bir loküsün auralı migrene yatkınlık ile ilişkili olduğu saptanmıştır, ancak bu bölge CACNA1A dan farklıdır. Yapılan bağlantı analizi çalışmalarında çok farklı kromozomlar üzerinde birbi-

rinden bağımsız bağlantı bölgeleri gösterilmiştir, bazı çalışmalarda elde edilen sonuçlar diğerleri tarafından, metodolojik nedenlerle ve daha da önemlisi etnik farklılıklar nedeniyle doğrulanamamıştır. Aday olarak kabul edilebilen genlerde çok sayıda yapılmış olan polimorfizmlerle ilişkilendirme çalışmaları mevcuttur, ancak bunların da önemi net değildir.

Migren genetiği araştırmalarının gelecekte sık rastlanan ve ağır formların genlerini aydınlatması, spesifik tanı ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nce en ciddi kısıtlılık nedenleri arasında sayılan ve önemli bir kişisel ve toplumsal problem oluşturan migren için toplumlar arası farklılıklar nedeniyle her toplumun kendi genetik araştırmalarını yapması önem taşımaktadır.

GİRİŞ

Son yıllarda baş ağrısı, özellikle de migren genetiği konusunda önemli gelişmeler olmuştur ve bugün için migren kompleks genetik özellik gösteren, heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Migrenin ailesel özellik gösterdiği uzun zamandır bilinmekte ve deneyimli klinisyenler tarafından tanıya yardım amacıyla bile kullanılmakta idi. Buna karşın yoğun araştırmalara rağmen şu an için sadece migrenlilerin çok küçük bir oranını oluşturan ve karakteristik bir klinik tablo olan ailesel hemiplejik migrenin (familial hemiplejik migren (FHM)) genleri bulunabilmiş, ancak çok daha sık görülen aurasız migren formlarının genlerine henüz ulaşılammıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Migren genetiği konusunda 2006 yılı itibarıyla bulunduğumuz konum şematize edilmiştir. Sadece ailesel hemiplejik migren olgularında 3 adet gene ve bir sporadik migren olgusunda bir gene ulaşılabilmmiştir. Bunun dışında anlamı şüpheli olan bazı gen polimorfizmleri ile ilgili bilgiler mevcuttur. Geri kalan geniş auralı ve aurasız migren grubunda bir veri henüz yoktur.

Genetik araştırmalarda öncelikle bireylerin tutulmuş olup olmadığının kesin olarak belirlenmesi ve fenotipin homojen olması gerekir ki, bu da toplumdaki sıklığı %15 civarında ve çok farklı klinik formları olan, buna karşın anamnez dışında kesin bir tanı ölçütü olmayan bir hastalık için oldukça güçtür. Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun (International Headache Society (IHS)) tanı ölçütlerinin¹ kullanılması bir ölçüde yardımcı olmakla birlikte yeterli olamamıştır. Auralı migren ve aurasız migrenin farklı genetik hastalıklar mı yoksa aynı hastalığın farklı tipleri mi olduğu bile şu an için kesin olarak bilinmemektedir, ancak genetik faktörlerin auralı migren için daha etkili olduğu görüşü büyük ölçüde kabul görmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından ise özellikle ağır kısıtlılık oluşturan migren tiplerinin daha yoğun ailesel özellik gösterdiğine dikkat çekilerek bu grupların incelenmesinin daha net sonuçlar vereceği görüşü savunulmaktadır. Önümüzdeki yıllar içinde migren genetiği alanında önemli ilerlemeler kaydedileceği açıktır ve en azından auralı migren ataklarından sorumlu yatkınlık genlerinin belirleneceği umulmaktadır. Bu da spesifik tanı ve tedaviye gidiş açısından umut vaat etmektedir.

Bu çalışmada migren ve genelde baş ağrısı genetiği konusundaki mevcut bilgiler ve konuya ilişkin yaklaşımlar ve gelişmeleri izlemek için gerekli olabilecek temel bazı bilgiler derlenmiştir.

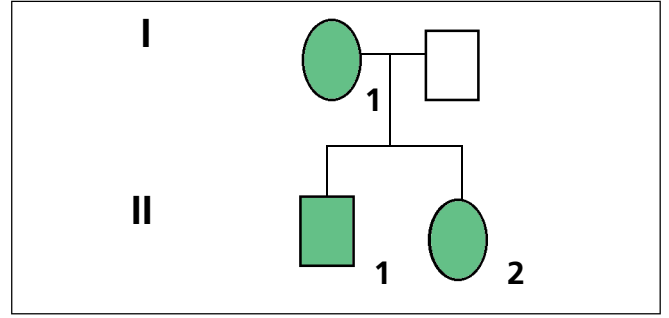
Migren genetiği konusunda epidemiyolojik veriler:

Migrenin genetik özelliğine ilişkin ilk veriler epidemiyolojik aile ve ikiz çalışmalarından gelmektedir. Epidemiyolojik açıdan yapılan çalışmalarda ana sorun migren tanısı için geçerli tanı kriterlerinin kullanılmasıdır, bu nedenle 1988 öncesi¹ yani standart tanı kriterleri olmadan yapılmış olan çalışmaların tanı açısından sorun içerme olasılığı yüksektir ve birbirleriyle karşılaştırılabilmeleri olası değildir. Anket formları ile çalışıldığında, yani bireyler doktor tarafından muayene edilmediğinde migrenli bireylerin atlanması ya da tanının yanlış

olma riski yüksektir. Başağrısı merkezlerinde görülen hastaları ve ailelerini inceleyen çalışmalar ise genel popülasyonu yansıtmamakta ve daha atipik ve ağır seyreden hastalardan oluşmaktadır. Yine de bugüne dek yapılmış olan tüm çalışmalar migren için genetik temelin varlığını desteklemektedir. Çeşitli çalışmalarda ailesel olguların oranı tanı kriterine ve kullanılan yöntemlere göre değişerek %34-%90 gibi farklı oranlarda bulunmuştur.²⁻⁶

Danimarka'da 4000 kişi içinden örnekleme yöntemiyle seçilen 44 probanda yapılan bir ailesel migren çalışmasında³ aurasız migrenin relatif riski tüm birinci derece akrabalarda 1.86 oranında artmış; auralı migrenin relatif riski ise 3.79 oranında artmış bulunmuştur. ABD' de 73 proband ve 72 kontrol üzerinde yürütülen bir çalışmada sadece 1.5 kat risk bulunmuş ve bu oran istatistiksel olarak anlamsız olarak bildirilmiştir. Auralı ve aurasız tipler arasında fark saptanmamıştır. Ama başağrısı nedeniyle ciddi kısıtlılığı olanlara bakıldığında (26 proband) 2.17 kat anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu nedenle de bazı genetik araştırmalarda hastanın migren şiddeti de kriter olarak alınmaktadır.

İkiz çalışmalarında klasik Mendel tipi genetik geçişte monozigotlarda uyum %100 ve dizigotlarda %50 ise otozomal dominant kalıtım modeli, buna karşın monozigotlarda uyum %100 iken dizigotlarda %25 civarında ise otozomal resesif bir gen sorumlu anlamına gelmektedir. Bugüne dek yapılan tüm ikiz çalışmaları migrenin ciddi bir genetik temeli olduğunu kanıtlamakla birlikte (%34-57 gibi oranlarla) bu tipik oranlara tam olarak uymamaktadır.⁷⁻¹² En yüksek oranlar Finlandiya, Hollanda ve Danimarka'da yürütülmüş eski çalışmalarda ve en düşük oran ise Avustralya'da bulunmuştur.⁷ Danimarka ikiz çalışması IHS (International Headache Society) ölçütlerine göre yapılmış, 1013 monozigotik ve 1667 dizigotik ikiz çifti araştırılmıştır. Bu geniş çalışmada monozigotlarda migren varlığı için benzerlik (konkordans) dizigotlara göre anlamlı derecede yüksektir, aurasız migren için %28'e karşı %18



Şekil 2. 55 yaşındaki anne ve biri kız biri erkek olan 2 yetişkin çocuğunda görsel tipik auralı migren olduğu görülmektedir. Erkek hastada ataklar kızkardeşe göre daha seyrek ancak süre olarak daha uzundur. Annede migren görüldüğü yaşta remisyonudur.

($p < 0.05$) ve auralı migren için % 34'e karşı % 12 ($p < 0.001$) konkordans bulunmuştur.¹² 5360 ikizde (2026 monozigot, 3334 dizigot) yapılan bir başka geniş araştırmada ise auralı ve aurasız migrenin farklı hastalıklar olduğu ve ortak bir gen taşımadıkları görüşüne destek olan bulgular elde edilmiştir.¹³

Yapılan çalışmalarda hemen her çeşit kalıtım paterni düşünülmüştür. Kadınlarda çok daha sık migren görüldüğü için başta akla gelmiş olan mitokondriyal kalıtım paterninin genel migren grubu için geçerli olmadığı, çalışmalar sonucunda kabul edilmiştir. Segregasyon analizleri sonucunda bugün için non-mendelyan multifaktoryal kalıtım paterni ya da azalmış penetranslı bir otozomal dominant kalıtım modeli olduğu ön planda düşünülmektedir.^{14,15} Resimde bazı bireylerde tipik görsel auralı migreni olan bir ailenin, otozomal dominant kalıtımı destekleyen pedigrî özelliği görülmektedir (Şekil 2).

Ailesel hemiplejik migren: Şu an için bilinen, tek Mendel tipi otozomal dominant kalıtlı auralı migren şekli olan ailesel hemiplejik migrende tipik bir atakta tek yanlı motor zaaf ve en az bir başka aura semptomu (aynı bölgede duysal bozukluk, görsel semptomlar, afazi) görülmektedir. 1-2 saat süren bu auranın ardından migren tipi başağrısı gelmektedir. Başlangıç yaşı 15 yaş civarında olan bu tabloda bazı olgularda ağır konfüzyon, uzamış hemipleji, koma, nöbet, ateş gibi atipik ağır bulgular eşlik edebilmektedir.^{16,17} Atak geçince tüm

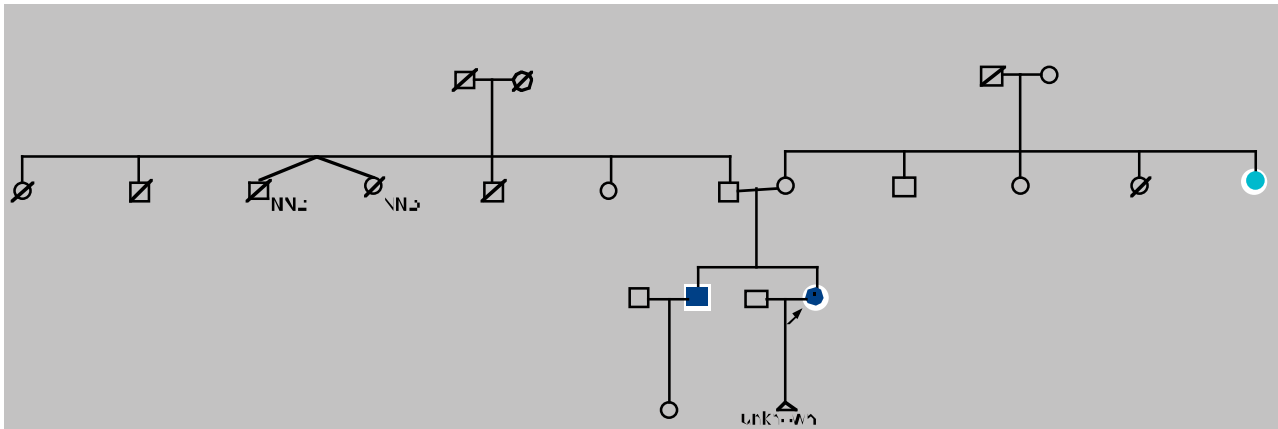
belirtiler kaybolmakla birlikte sınırlı sayıda da olsa bazen kalıcı nörolojik bulgular (ataksi, ekstra-piramidal bulgular veya epilepsi) görülebilmektedir. Aynı ailede semptomatoloji, atak sıklığı ve şiddeti açısından farklı klinik tablolar görülebilmektedir. Bazı sporadik olgularda da benzer tablo ve aynı mutasyonlar bulunabilmektedir. Bu tablonun auralı diğer migren tabloları ile genetik açıdan benzerlik ve farklılık nedenleri henüz bilinmemektedir.

Polikliniğimizden bir aile sunumu ile bu tablonun dikkat çeken özellikleri vurgulanacaktır.

Ailesel hemiplejik migren aile sunumu: (Aile ağacı Şekil 3). Kliniğimizde yatırılarak incelenen indeks olgu 34 yaşında bir kadın hastadır. Özgeçmişinde 2 yaşında 2 kez ateşli havale geçirdiği ve 8 yaşından beri auralı migren atakları olduğu öğrenilmiştir. 15 yaşından beri ataklar sırasında hastanın saatler ya da 1 gün kadar sürebilen sağ hemiparezi şeklinde aurası olabilmektedir ve bunu migren özelliklerini taşıyan şiddetli baş ağrısı izlemektedir. Her seferinde düzelen atakları ve baş ağrısı nedeniyle gittiği doktor tarafından ergo preparatı verilen hasta bu tedavinin ataklarına iyi geldiğini, atak ve güçsüzlük süresini çok kısalttığını ifade etmiştir. 6 senelik bir dönemi ataksız geçiren hasta gebe kaldıktan sonra gebeliğin ilk ayında bir kez 1 gün süren aynı ataktan geçirmiş ve gebe olduğu için ilaç kullanmamıştır, ardından 28 haftalık gebelik sırasında ilk kez aynı tip atak 4 gündür sürmüş, uzamış

hemiparezi ve afazi ardından gelişen epilepsi nöbetleri ile acil servise getirilmiştir. Hastamız serviste steroid ve nöbet tedavisi ile 2 haftada tama yakın düzelmiştir. Hemiparetik ve afazik olduğu dönemde yapılan beyin MRG incelemesi normal bulunmuş ve akut iskemik bir olay olmadığı kanıtlanmıştır. EEG incelemesi ise sol hemisferde belirgin yaygın teta dalgaları göstermiştir. EEG incelemesi kontrolleri, hasta düzeldikten sonra normal sınırlarda bulunmuştur. Bebek sağlıklı olarak doğmuştur. Taburcu edildikten sonra lamotrijin ile profilaksi, baş ağrısı kontrolü açısından yeterli olmamış ve valproik asit tedavisi de eklenmiştir. Bu ağır ataktan sonra hasta 1 yıl boyunca hiç bir uzun aura ile giden migren atağı geçirmemiştir.

Hastanın ağabeyinde minör kafa travması ile oluşan (futbol sırasında kafasına top gelmesi ile 2 kez ve başını duvara çarpma ile) 3 hemiplejik migren atağı olduğu öğrenilmiştir. Askerde olan bir atak sırasında hasta 2 gün komada kalmıştır ve etyolojisi belirlenmemiştir. Ağabey şu an profilaksi kullanmamaktadır, travma açısından uyarılmıştır ve yaklaşık 7 yıldır atak geçirmemiştir. MRG ve doppler US tetkikleri normal bulunmuştur. Ağabey aurayı şu şekilde anlatmaktadır: "Sağ ayak ucundan elektriklenme başlıyor, sağ kola çıkıyor, o sırada elimde bir şey tutamıyorum, 10 dakika sonra sol tarafa geçiyor, iki yanlı uyuşukluk ve güçsüzlük oluyor, 15. dakikada konuşma da bozuluyor, genelde 20-30 dakika sonra migren ağrısı başlıyor." Ağabeyde darbeden bağımsız çok az atak tarif edilmektedir.



Şekil 3. Öyküsü sunulan ailenin aile ağacı şeklinde görülmektedir. Her iki kardeşte ailesel hemiplejik migren ve teyzelerinde aurasız migren vardır. Her iki kardeş ve annelerinin ateşli havale geçirdiği de ifade edilmiştir.

Ağabeyde ve annelerinde de öz geçmişte ateşli havale olduğu ve bir teyzelerinde ise aurasız migren olduğu ifade edilmiştir.

Ailesel hemiplejik migrenli ailelerin yarısında 19. kromozoma ait gen mutasyonları (19p13) tanımlanmıştır (FHM1).^{16,17} Bu migrene spesifik anormallik 19. kromozomdaki nöronal P/Q tipi kalsiyum kanallarının alfa1a alt ünitesini kodlayan CACNA1A genindeki missens mutasyondur. Bu ilk migren mutasyonunun bir kanal geninde olması, migrenin iyon kanal genlerindeki mutasyonlarla ortaya çıkan diğer hastalıklar gibi bir kanalopati olduğu görüşüne yol açmıştır ve migren patofizyolojisinin anlaşılması açısından çok büyük önem taşımaktadır.¹⁸ İlginç olarak CACNA1A geninde mutasyon ile ortaya çıkan tek tablo FHM değildir. Missens tipi nokta mutasyonlar FHM tablosuna, aynı gendeki (splice-site) ekleme yeri ve çerçeve kayması mutasyonları epizodik ataksi tip 2'ye (EA-2)¹⁶ ve yine aynı gendeki üçlü nükleotid (CAG) tekrar artışı da spinoserebellar ataksi tip 6'ya (SCA-6) yol açmaktadır.¹⁹ Bu 3 hastalık bu nedenle allelik kanalopatiler olarak adlandırılmaktadır.

CACNA1A geni (kromozom 19p13) allelik kanalopatileri:

1. Epizodik ataksi tip 2 (anormal ekleme yeri (splice-site) ve çerçeve kayması (frame-shift) tipi mutasyonlar)
2. Spinoserebellar ataksi tip 6 (CAG üçlü nükleotid tekrar artışı sonucunda)
3. Ailesel hemiplejik migren tip 1 FHM1 (genelde missens tipi nokta mutasyonlar)

Spontan olarak kalsiyum kanal mutasyonu gösteren "leaner" tipi fareler incelendiğinde P/Q tipi kalsiyum kanal mutasyonlarının kortikal uyarılabilirliği ve kortikal yayılan depresyonu (migren aurası) modifiye edebileceği gösterilmiştir. Bu kanalların eksitator aminoasit glutamat salınımı ve 5-hidroksitriptamin salınımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. CACNA1A geni ile knock-in fare modelleri (tottering, leaner, rocker

gibi) ile yapılan çalışmalarda serebellar nöronlarda artmış Ca akım yoğunluğu; artmış nöromusküler geçiş; kortikal yayılan depresyon için azalmış eşik/ hız bildirilmiştir.^{20,21}

Bunu izleyerek saptanan ikinci FHM (FHM-tip2) mutasyonu 1. kromozomda (1q23) Na-K-ATPaz genindedir.²² Mutasyona uğrayan bu proteinde evrim boyunca yüksek oranda korunan 2 amino asitte işlev kaybına yol açabilen nokta mutasyonları gösterilmiştir. Na-K-ATPaz alfa2 alt ünitesi erişkinlerde başlıca astrositlerde bulunmaktadır ve depolarizasyon sonrası hücre dışına çıkan K iyonlarının hücre dışı ortamdan uzaklaştırılması ve glutamatın dolaylı olarak sinaptik aralıktan geri alınmasında kritik rol oynamaktadır. P/Q tipi kalsiyum kanalları da özellikle glutamaterjik nöronlarda bulunurken, benzer fenotip oluşturan bir mutasyonun astrositlerde iyon dengesi ve enerji metabolizması ile ilişkili bir fonksiyon kaybına yol açması ailesel hemiplejik migren (FHM) olgularında klinik fenotipe katkıda bulunan oldukça karmaşık bir patofizyolojik olaylar döngüsüne işaret etmektedir. FHM tip 2 de de oldukça değişken bir fenotip ve eşlik eden epilepsi, mental tutulum ve serebellar bulgular gibi özellikler saptanabilmektedir.^{23,24}

Bu her iki gende de mutasyon bulunamayan ailesel hemiplejik migren olgularında Dichgans ve arkadaşları SCN1A nöronal voltaj kapılı sodyum kanalının alfa 1 subünitesinde FHM tip 3'e neden olan bir mutasyon belirlemiştir.²⁵ SCN1A geninde missens mutasyon (Gln1489Lys) proteinin menteşe kapağı bölümünde yer alan aminoasit değişikliğidir ve şarj değişikliğine yol açar, kanalın hızlı inaktivasyonunda önemlidir. Mutasyonun 2-4 kat daha hızlı şekilde hızlı inaktivasyondan düzelmeye sağladığı yani bir fonksiyon kazanımı mutasyonu olduğu düşünülmektedir.

Bu FHM3 geni yani SCN1A (sodyum kanalı nöronal alfa 1 subünite geni) aynı zamanda bazı epilepsi tiplerinde de (GEFS + yani jeneralize epilepsi, febril nöbet artı sendromu ve SMEI yani infantil dönemin

ağır miyoklonik epilepsisi) saptanmış olan bir gendir^{26,27} ve benzer şekilde CACNA1A geni de epilepsi fenotipi ile ilişkili olarak bulunmuştur.²⁸ Tottering ve leaner tipi mutant sıçan türlerinde de absans epilepsi ve ataksi fenotipi CACNA1A mutasyonu ile ilişkilidir.²⁹ Bu bulgular migren ve epilepsinin episodik merkezi sinir sistemi iyon kanalı hastalıkları olarak gruplanabileceği kavramına yol açmıştır.¹⁸

Bu mutasyonların işlevsel sonucu serebral kortekste uyarılabilirliğin artması şeklindedir ve aura semptomlarını izah etmektedir. Diğer kanal patolojilerinin de sık görülen aural ve aurasız migren patofizyolojisinde yer alması olasıdır. Genel olarak karşımıza çıkan migrenli olguların büyük bir kısmı aurasız migren ve FHM olmayan aural migren olgularıdır ve bu grupta duyarlılığı oluşturan genler ise belirtildiği gibi henüz bilinmemektedir. Migrenin bir kanalopati olduğu hipotezini destekleyen bulgular arasında paroksizmal olarak atakların tetiklenmesi, bir kaç saat veya günler sürmesi ve tipik tetikleyici faktörlerin varlığı sayılabilir. Kısaca özetlemek gerekirse şu an için FHM tablosuna yol açtığı bilinen mutasyonlar şunlardır.

1. FHM1 OMIM 141500 (kromozom 19p13): CACNA1A Cav2.1(P/Q) tipi voltaj kapılı nöronal Ca kanalının α 1 subunitini kodlar por oluşturan bölgede yer alır
2. FHM2 OMIM 602481 (kromozom 1q23): ATP1A2 Na⁺/K⁺ pompasının α 2 subunitini kodlar
3. FHM3 (kromozom 2q24): SCN1A nöronal voltaj kapılı Na kanalının Nav1.1 α 1 subunitini kodlar

Öte yandan FHM klinik olarak belirgin bir fenotipik değişkenlik göstermektedir.^{6,17,30} Başlangıç yaşı, sıklık, süre ve atakların özellikleri bir hastadan diğerine hatta aynı genetik defekti taşıyan aile bireylerinde bile değişmektedir.^{6,17,30} Bu değişkenlik mutasyonun sonuçları ile çevresel faktörler veya diğer etkili düzenleyici genler arasında kompleks bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çeşitli FHM genotiplerinin de bu klinik değişkenlikte etkisi olmaktadır. CACNA1A'ya lokalize defekti olan ailelerde bilinç kaybı ile giden sık atak (%39'a karşı %15) ve kafa travması

ile tetiklenen ataklar (%70'e karşı %40) bu bölgeye lokalize olmayan ailelere göre fazla bulunmuştur.¹⁷ Başka bir çalışmada da 19 kromozoma lokalize, 1. kromozoma lokalize ve bu ikisine lokalize olmayan aileler karşılaştırılmış ve 2 ana fark gösterilmiştir. İlk olarak FHM penetransı kromozom 1 ile ilişkili grupta daha düşüktür ve daha ilginç serebellar bulgular sadece 19 kromozomla ilgili olan bir grup hastada mevcut iken diğer ailelerde yoktur.⁶

CACNA1A mutasyonları olan 117 bireyin incelendiği çalışmada, bu mutasyonun daha yüksek penetrans gösterdiği (%86), motor auranın hemen her durumda duysal, dil ve görsel semptomlarla ilişki gösterdiği görülmüştür.¹⁷ Sıradan aural migren olgularında çok yüksek oranda tipik görsel aura görülürken bu grupta dörtte bir oranında görsel aura bulunmaması da dikkat çeken ancak nedeni tam bilinmeyen bir durumdur.

FHM'de aura sırasında olgu sunumundaki erkek kardeşte görüldüğü gibi %30 olguda motor zaafın bilateral olması, bilinç kaybı olan ağır atakların varlığı (%30) ve erken başlangıç yaşı (11 civarı) ve ufak kafa travmalarının bile tetikleyici rol alması önemli diğer özelliklerdir. Son olarak da kalıcı serebellar bulgular da atak sırasında serebellar bulguları olan ailelerde görülmektedir.¹⁷

Genotip fenotip etkileşimi açısından incelendiğinde serebellar bulgu en sık görülen mutasyonlar T666M, R583Q ve D715E'dir. Bunlardan T666M mutasyonu %98 penetrans göstermekte, %50 olgu koma ile giden ağır atak geçirmekte ve %86 olguda nistagmus saptanmaktadır. R583Q olan olgularda ise büyük oranda serebellar ataksi olduğu ama nistagmus olmadığı dikkati çekmektedir. D715E mutasyonu ile ise en düşük penetrans görülmektedir.^{6,31}

ATP1A2 mutasyonu bildirilen ailelerde de bazı bireylerin FHM ataklarına ek olarak epilepsi nöbetleri olduğu bildirilmiştir.²⁴ Yine serebellar tutulumun başta iddia edilen aksine bu ikinci gen mutasyonları ile birlikte bulunabildiği de bildirilmiştir.²³ FHM2'de belirgin fenotipik değişkenlik olduğu ve penetransın

başta sanıldığı gibi düşük olmadığı yeni çalışmalarla saptanmıştır.²⁴ %87 penetrans bildirilen bir fenotip analizi yapılan çalışmada D718N mutasyonu sık ve uzun hemiplejik migren ataklarına yol açmakta, P979L ise tekrarlayan komaya neden olmaktadır. D718N ve P979L mutasyonlarının her ikisinin de nöbet ve mental retardasyonla ilişkili olduğu görülmüştür. FHM2'de ayrıca anjiyografi ve egzersiz ile tetiklenme, ve atipik aura fenomenleri (yaratık eli, diplopi, apraksi, görsel halüsinasyon, vertigo) bildirilmiştir.²⁴ Bu gibi örnekler genotipinde klinik fenotipi belirlediğini kanıtlamaktadır.

Bu dev genetik gelişmelerin sonucunda yeni uluslararası başağrısı sınıflamasında ailesel hemiplejik migren bağımsız bir alt başlık olarak ele alınmıştır ve genetik bulguların migren sınıflamasını değiştireceğine dair bir kanıt olmuştur. Yeni sınıflamada ailesel hemiplejik migren, auralı migren grubu içinde 1.2.4 kodu altında yer almaktadır.³² Bu tanı için en az 2 atak olması, tam düzelen motor güçsüzlüğün olduğu aura ve buna, şu üçünden en az birinin eşlik etmesi mutlaka gereklidir:

1. Tam düzelen görsel semptomlar (pozitif ve/veya negatif özellikler olabilir).
2. Tam düzelen duysal semptomlar (pozitif ve/veya negatif özellikler) ve/veya
3. Tam düzelen disfazi

Ayrıca yine tanı için aşağıdakilerden en az ikisi olmalıdır.³²

1. En az bir aura semptomu ≥ 5 dakikada giderek gelişir ve/veya farklı aura semptomları ≥ 5 dakikada sırasıyla ortaya çıkar.
2. Her bir aura semptomu ≥ 5 dakika ve < 24 saat sürer.
3. Aurasız migren kriterlerini dolduran başağrısı, aura sırasında veya auranın başlamasını takiben 60 dakika içinde başlar.

Bunların dışında tanı için en önemli koşul bu kriterleri dolduran, en az bir tane birinci veya ikinci dereceden

akraba olmasıdır. Eğer akrabalarda bu tablo yoksa tanı sporadik hemiplejik migren olmaktadır.^{32,33} Tanı için başka bir hastalığa bağlı olmadığını da mutlaka araştırılarak gösterilmesi gereklidir.

Ailesel hemiplejik migren olguları ya da sporadik olguların bir kısmında diğer beyin sapı bulguları veya serebellar bulgular da eşlik edebilir ve bu anlamda hemiplejik migren ve baziler migren tabloları arasında bir kesişme söz konusudur.³⁴ Ancak genetik çalışmalar büyük ölçüde baziller migrenin hemiplejik migrenden farklı olduğunu düşündürmektedir. Bazı iyi araştırılmış FHM ailelerinde bizim olgu sunumumuzda olduğu gibi sadece aurasız veya auralı migreni olan bireyler de bulunmaktadır.

Diğer migren türlerindeki genetik araştırmalar:

Ailesel hemiplejik migren için saptanan bu mutasyonlardan yola çıkarak, aynı genlerin sık rastlanan diğer tipik auralı ve aurasız migren formları için de sorumlu olabileceği görüşü ile bir çok grup tarafından CACNA1A ve ATP1A2 genleri migrenli olgu ve ailelerinde araştırılmıştır.³⁵⁻³⁸ Ama bir çok araştırma ile aurasız ve auralı sık görülen tipik migrenli olgularda bu genlerin patogenetik rolü olmadığı ileri sürülmüştür. Buna karşın yeni bir çalışmada Todt ve arkadaşları 45 aile inceleyerek 2 aurasız migren ailesinde ATP1A2 mutasyonları bildirmişlerdir.³⁹ Bu ailelerde FHM değil de aurasız migren görülmesi bu tablolar arası bir tür ortak patogeneze olabileceğini düşündürmektedir.

Jen ve arkadaşları CACNA1A ve ATP1A2 mutasyonu bulunmayan olgularında SLC1A3 yani eksitator aminoasid transporter (EAAT) 1 genini taramışlardır. Klinik olarak epizodik ataksi, nöbetler, migren ve alternan hemiplejisi bulunan tek bir olguda heterozigot bir mutasyon saptamışlardır. Bu mutasyon glutamatin sinaptik yarıktan temizlenmesinde ciddi bir azalmaya neden olmaktadır.⁴⁰ Bu nadir bulgu da glutamatin patofizyolojideki rolü açısından ilginçtir.

CACNA1A geninde tamamen aynı nokta mutasyonu (181 izolösin-lösin) taşıyan bir ailede bir bireyde auralı

tipik migren, bir bireyde hemiplejik migren bulunurken bir bireyde normal fenotip olduğu görülmüştür, bu ve bunun gibi artan örnekler etkileşimin ne kadar karmaşık olabileceğini ve şu anda bilgilerimizin yetersiz olduğunu göstermektedir.⁴¹

Sporadik hemiplejik migren olgularında da FHM genlerinde mutasyonlar saptanabilmektedir.^{24,42} Sporadik hemiplejik migrenli olgularda yapılan ATP1A2 taramasında sadece bir olguda R383H mutasyonu (1/24 olguda) saptanmıştır ve bu genin sporadik grup için sık bir neden olmadığı bildirilmiştir.²⁴ Daha önce yapılmış olan bir CACNA1A2 taramasında da sadece 2/27 olguda mutasyonlar saptanmıştır, bunlardan biri ataksi, nistagmus ve serebellar atrofi olan bir hastadır ve T666M mutasyonu vardır, diğer olgu ise literatürde serebellar bulgusu hiç olmayan ilk R583Q mutasyonu saptanan olgudur. Ancak bu çalışmaların ortaya koyduğu ana sonuç, her 2 mutasyonun da sporadik hemiplejik migren için çok nadir nedenler oldukları ve bu konuda çok daha fazla araştırma yapılması gerektiğidir.

Ailesel hemiplejik migrenli olguların diğerlerinden klinik farklarını göstermek açısından önemli olan çok geniş bir çalışmada, hemiplejik migren dışı ailesel auralı migren olguları incelenmiş ve hemen her hastada görsel aura bulunduğu görülmüştür. Buna karşın başağrısız aura görülen olgularda ise tek başına görsel aura nadirdir ve bu tablo daha çok yaşlı ve erkek hastalarda görülmüştür. Bu grubu sporadik auralı migren olanlardan yani ailesel olmayanlardan ayıran ana özellikler şunlardır: başlangıç yaşı daha düşüktür, sonlanma yaşı ise daha yüksektir, aura semptomları daha ağırdır ve aurasız migrenle birliktelik daha sıktır. Ailesel olgularda daha ağır semptomların görülmesi genetik açıdan da dikkat çekicidir.⁴³ Danimarka grubunun yeni bir çalışmada, auralı migren tipleri (105 aileden 362 hasta) ve bunun içinde 29 aileden 38 baziller migrenli olgu hem klinik hem genetik açıdan araştırılmış ve CACNA1A ve ATP1A genlerinde mutasyon saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda baziller migrenlilerin tipik auralı herhangi bir migren

olgusuna benzedikleri ve hemiplejik migren gibi bağımsız bir antite olmadığı savunulmuştur.⁴⁴ Çok yeni bir çalışmada Ambrossini ve arkadaşları bir baziller migrenli ailede ATP1A2 geninde (R548H) mutasyon saptayarak ailesel hemiplejik migren ve baziller migrenin en azından bu aile için allelik hastalıklar olabildiğine bir kanıt getirmişlerdir. Görüldüğü gibi çalışmalar arttıkça sürekli olarak migren tipleri sınıflaması ve genetik ilişkisi ile ilgili görüşler de devamlı değişmektedir.⁴⁵

Baş ağrısı polikliniğimizde incelenmiş olan, burada sunulan aile dahil 5 ailesel hemiplejik migren, 20 sporadik hemiplejik migren ve baziller migren tanımlı olguların ele alındığı bir çalışmada CACNA1A analizleri laboratuvarımızda yürütülmektedir.

DİĞER PRİMER BAŞAĞRILARINDA GENETİK ARAŞTIRMALAR

Küme tipi baş ağrısının yakın zamana dek genetik bir hastalık olduğu üzerinde durulmamıştır, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin rolü olabileceği vurgulanmıştır.⁴⁶ Epidemiyolojik analizler küme baş ağrılı ve hatta SUNCT tipi ağrılı hastaların birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre küme baş ağrısı olasılığının artmış olduğunu (5-18 kat) göstermişlerdir.⁴⁶ 370 küme baş ağrılı olgunun incelendiği bir çalışmada 25 olgunun 36 küme baş ağrılı akrabası olduğu saptanmıştır. Otozomal dominant ve penetransı erkeklerde daha yüksek bir geçişin bu tabloyu açıkladığı iddia edilmiştir. Yine bazı monozigot ikizlerde konkordan küme baş ağrısı bulunduğu bildirilmiştir.⁴⁷ Şu an için hangi genlerle ilişkili olduğu bilinmemektedir ve araştırılmış olan CACNA1A ve NOS genleri normal bulunmuştur.⁴⁸⁻⁵⁰ Başka bir çalışmada da mitokondriyal A3243G tRNA mutasyonunun küme baş ağrısı ile ilişkisi bir olguda bildirilmiş ama 22 olguda bu ilişki araştırılmış ve bulunmamıştır.⁵¹⁻⁵² Yakın zamanda hipokretin reseptör geni, HCRTR2 ve küme baş ağrısının ilişkili olduğu ileri sürülmüştür ve buna bir G1246A polimorfizm çalışması ile kanıt gösterilmiştir.⁵³ Hipokretin sisteminin biyoregülasyonundaki rolü ve

posterior talamusda yoğun olarak bulunduğu göz önüne alındığında bu genin küme başağrısı patogenezinde rolü olması çok mantıklı görünmektedir.

Migren ve gerilim tipi başağrısından sonra en sık rastlanan başağrısı tipi olan kronik günlük başağrısı genelde ilaç aşırı kullanımı ile ilişkilidir. Bu tablonun da bağımlılık konusunda yapılan diğer araştırmalarda olduğu gibi genetik bir komponenti olduğu iddia edilmektedir. Russell ve arkadaşları bir çalışmalarında kronik gerilim tipi başağrısı için birinci derece akrabalarda artmış risk olduğunu ama bunun eşlerde görülmediğini saptayarak burada da genetik faktörlerin rolü olduğunu iddia etmişlerdir.⁵⁴ Kronik günlük başağrısı için genetik faktörlere işaret edilmesi de çok yenidir ve bu konu da toplum sağlığı ve rasyonel tedavi stratejileri geliştirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Bu konuda dopaminerjik yolla ilişkili DRD 4 ve dopamin transporter genlerinin üzerinde durulmaktadır.⁵⁵

Lenfositik pleositozlu psödomigren ya da diğer adıyla HANDL (headache with neurologic deficits, and CSF lymphocytosis) tablosu ile FHM arasında bir çok benzer yanlar vardır. Her iki tabloda da geçici motor zaaf, duysal, görsel semptomlar, konfüzyon, anjiog-rafi gibi bazı tetikleyici faktörlerin varlığı, zonklayıcı başağrısı, bilateral semptomlar bulunabilir. On HANDL olgusunda bu nedenle CACNA1A mutasyonu aranmış, ancak negatif bulunmuştur.⁵⁶

MİGREN İLE İLİŞKİLİ DİĞER GENETİK HASTALIKLAR

Bazı organik serebral hastalıklarda da klinik tablonun bir parçası olarak tekrarlayan migren atakları görülebilmektedir, bunlar arasında arteriyovenöz malformasyonlar,⁵⁷ mitokondriyal ensefalopatiler (mitokondriyal ensefalopati ve laktik asidoz ve inme (stroke) benzeri ataklar (MELAS),⁵⁸ antifosfolipid antikor sendromu⁵⁹ ve bazı serebral arteriyopatiler örneğin serebral otozomal dominant arteriyopati ve

subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL)^{60,61} yer almaktadır. CADASIL'de olguların %87 oranında migrenli olduğu ve %38 oranında da ilk bulgu olarak migren görüldüğü belirtilmiştir ve Notch3 geninde mutasyonların (loküs 19p13) bu tablodan sorumlu olduğu saptanmıştır. Bu tablonun sanıldığı kadar nadir olmadığı savunulmaktadır.

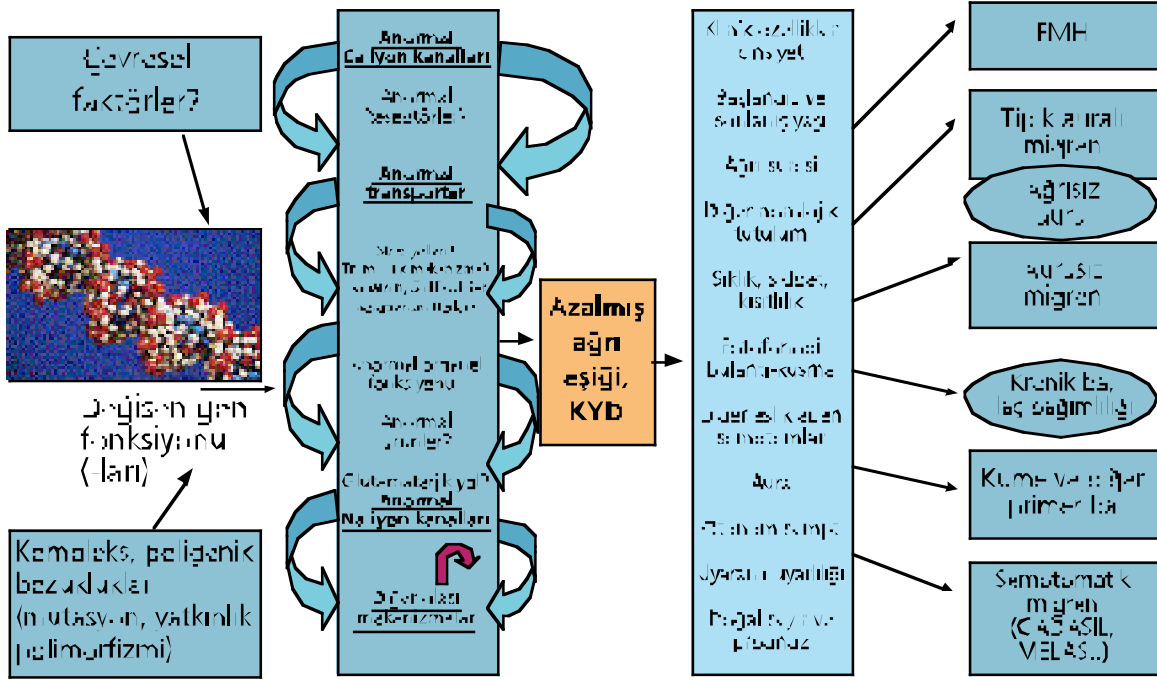
Benign tekrarlayıcı ailesel vertigo da gerek migrenle sık birlikte bulunması, gerekse ataklarla seyreden fenotip benzerlikleri nedeniyle migrenle yakın ilişkili olduğu iddia edilen tablolardan biridir, ancak 20 geniş ailede yapılan çok yeni bir bağlantı analizi çalışmasında bu konuda genetik bir kanıt bulunamamış ve bu 2 tablonun genetik açıdan farklı oldukları vurgulanmıştır.⁶² Otozomal dominant vasküler retinopati, Reynaud fenomeni, HERNS (herediter endotelyopati, retinopati, nefropati ve inme), bilateral vestibülopati ve esansiyel tremor da migrenle sık birliktelik gösteren diğer antitelere dir. Herediter vasküler retinopati, migren ve Reynaud fenomeni görülen bir Hollanda'lı ailede yapılan tüm genom bağlantı analizi sonucunda 3. kromozoma bağlantı gösterilmiştir.⁶³

Çocukluğun alternan hemiplejisi, hemipleji atakları, mental retardasyon ve migren birlikteliği bulunan, infantil dönemde başlayan ve çok nadir bir tablodur. Swoboda ve arkadaşları ilk olarak 2004 yılında çocukluğun alternan hemiplejisi olan bir olguda ATP1A2 mutasyonu saptamışlardır.⁶⁴ Ancak daha sonraki çalışmalarda gerek bu gen ve gerekse ilk gen olan CACNA1A ile ilişki doğrulanmamıştır.⁶⁵

MİGREN GENETİĞİNDE KULLANILAN ÇEŞİTLİ ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ VE ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Mendel tipi kalıtıma uymayan migren gibi kompleks genetik hastalıklarda hastalığı oluşturan mutasyonları bulmak oldukça zordur (Şekil 4). Bu amaçla farklı yöntemler kullanılır, her yöntemin avantajları ve dezavantajları vardır, bunlar dikkate alınmadığında anlamlı sonuç elde edilememektedir.⁶⁶⁻⁷⁰

Baş ağrısı etyolojisinde genetiğin rolü



Şekil 4. Bu şekilde, baş ağrısında genetik faktörlerin karmaşık rolü vurgulanmakta ve özetlenmektedir. (FMH: ailesel hemiplejik migren; KYD: kortikal yayılan depresyon)

MİGREN GİBİ KOMPLEKS GENETİK HASTALIKLARDA GENETİK ANALİZ YOLLARI

1. Bağlantı analizi (Linkage analysis)
2. İlişki-birliktelik (Association)
3. Hayvan modelleri
 - θ Genetik-özdeş (inbred) hayvanlar
 - θ Transgenik hayvan modelleri
 - θ Knock-out modeller

Bağlantı analizi detaylı klinik bilgi ve DNA materyeli toplanan geniş ailelerde uygulanabilir, aday bölgelerde ya da gerek görülürse tüm genomda araştırılabilir. Çalışılacak aileler olabildiğince informatif olmalı, kalıtım paterni aile ağacı analizi ile ortaya konmalıdır. Bağlantı analizi iki veya daha fazla genetik loküsün birbirine olan yakınlığını, yani bağlantısını araştırmak için uygulanır. Loküs kromozom üstünde genin pozisyonuna verilen addır. Loküs adlarındaki ilk sayı ilgili kromozomu bildirir, p harfi kromozomun kısa, q harfi ise uzun koluna işaret eder, sonraki sayılarda bu bölgedeki lokalizasyonu bildirir (19p12.2

gibi). Çocuklar bir loküsde bulunan genin, herbiri anne ve babadan kalıtılan "allel" olarak adlandırılan 2 kopyasını taşırlar. Genetik bilgiyi taşıyan belli kromozom bölgesindeki (loküs) gen dizileri bireylerde alternatif şekillerde bulunabilir, bunlar o genetik dizinin allelik formları olarak adlandırılır.

Mayoz bölünme aşamasında ebeveynlerin kromozomları çaprazlaşarak (crossing-over) parça değişimlerine (rekombinasyon) uğrayabilmektedir. İki loküs birbirine ne kadar yakınsa rekombinasyon olasılığı, yani birbirinden ayrılması, o denli düşük olasılık taşımaktadır. Bu amaçla insan genom çalışmaları ile bilinen ikili, üçlü veya dördü nükleotid tekrarlarını içeren nükleotid sekansları markır ("marker"; işaretleyici) olarak kullanılır. Bu tekrar bölgeleri bireylerde ebeveynlerden Mendel kurallarına uygun olarak aktarılır ve farklı sayıda tekrar dizileri içerirler. Burada amaçlanan o nükleotid tekrar sayısının hastalık fenotipi ile geçip geçmediğinin matematiksel tespitidir. Bu markır tekrar bölgesi ile olası migren geni bölgesinin birbirine olan yakınlığı, bağlantısı

araştırılır. Böylece markırın kromozomdaki lokalizasyonu bilindiğinden olası migren geninin yaklaşık yerleşimi de belirlenebilir. Bağlantının saptanması yeni bir başlangıç sayılabilir çünkü sorumlu bölge daraltılmış olmakla birlikte burada yüzlerce gen yer almaktadır.

Aday bölgenin (lokalizasyonun) belirlenmesi sonrasında pozisyonel klonlama yöntemi ile sorumlu genin saptanmasına çalışılır. Bu bölgede daha önce bildirilen genler öncelikle taranabilir. Eğer bildirilmiş gen yoksa nükleotid sekansları taranabilir. Uzun, pahalı ve zor bir yöntem olmakla birlikte 1986 yılında uygulanmaya başlanmıştır ve 10 yıl içinde 50 kadar hastalık geni bu yöntemle saptanmıştır.

Bağlantı analizi uygulanırken asıl önemli noktayı rekombinasyon sıklığı ve oranı oluşturmaktadır. Rekombinasyon oranı teta (θ) ile gösterilir. Teta= 0.01, %1 oranında rekombinasyon olduğunu ve genetik mesafenin 1 cM (santi-Morgan) olduğunu gösterir. Yani 1 cM genetik mesafesinde bulunan iki lokus %99 oranında birlikte aktarılacak, %1 oranında ise parça değişimine uğrayarak birbirinden ayrılacaktır. Bir cM genetik mesafesi yaklaşık olarak 1 Mb fiziksel uzaklığı ifade etmektedir (Megabaz: 1 milyon baz çiftidir, haploid insan genomunda yaklaşık 3000 megabaz DNA yer alır). Bu iki loküsün birlikte aktarılıp aktarılmadığı, yani aralarında (hastalık ve markır) bağlantının bulunup bulunmadığı haplotip analizinden kabaca anlaşılabilir gibi istatistiksel olarak LOD skorları (rekombinasyon olasılığının logaritma hesapları) ile de anlaşılabilir. Etkilenen bireylerde aynı allel, haplotipin görülmesi bu markırların hastalıkla birlikte aktarıldığını göstermektedir. Bu haplotip bilgileri aile ağacı programları aracılığıyla bağlantı analizi için hazırlanmış özel istatistik programlarına yerleştirilerek LOD skorları hesaplanabilir. LOD skoru <-2 ise bağlantının olmadığı, $>+3$ ise bağlantının olduğu söylenir.

İnsan genom haritalaması sorumlu genin saptanmasını teorik olarak kolaylaştıran bir yol

olarak kabul edilir. Rekombinant teknolojisindeki gelişmeler ile pozisyonel klonlama, polimeraz zincir reaksiyonu ile mutasyon taraması ve bağlantı analizi çalışmaları daha kolay hale gelmiştir. Hayvan modelleri ve memelilerde yapılan genom çalışmaları aday gen çalışmalarında önemli bir adım oluşturmaktadır.

Buna karşın ilişkilendirme çalışmaları metodolojik olarak çok daha kolaydır ama homojen klinik tabloya sahip olan büyük sayıda hasta grupları ve çok geniş kontrol grubu gerektirir. Temeli polimorfik bir genetik işaretleyicinin allel frekans sıklığının hastalar ve kontroller arasında kıyaslanmasıdır. Birçok gen için tüm bireylerde o gen dizisi tek bir şekilde bulunur ve doğal tip (wild-type) olarak adlandırılır. Bir toplumda farklı diziler belli bir sıklıkta bulunuyorsa bu durum o loküsün polimorfizmi olarak tanımlanır. Polimorfizmler genelde iyi huylu kabul edilirler ama yeni bilgiler ışığında bazılarının çevresel faktörlerin etkisi ile multifaktöryal hastalıklarda fenotipi etkilediği saptanmıştır, genelde toplumda %1'den sıktır, bu oranlar toplumdaki topluma değişir.

İlişkilendirme çalışması için hastalık patogenezinde anlamlı olabileceği öngörülen ve polimorfizm gösteren uygun bir protein seçilir. Eğer metodolojik bir sorun yoksa anlamlı bir ilişki bu polimorfizmin yatkınlık geni içinde yer aldığını ya da yatkınlık geni ile bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) içinde olduğunu gösterir. Ama birliktelik çalışmaları test edilen genin hastalık patofizyolojisindeki rolü konusunda bir anlam taşımaz ve etnik farklılıklardan etkilenir.

Literatürde bir çok birbirini doğrulamayan polimorfizm çalışması bildirilmiştir, bu sadece migren için değil bir çok diğer nörolojik ve sistemik hastalık için geçerlidir. Bu açıdan migren gibi sık rastlanan bir hastalıkta polimorfizm çalışması planlandığında bu konudaki rehberlere başvurmak, çok geniş olgu sayılarına ve kontrol sayısına (en az 300) ulaşmak gereklidir.

Tablo 1. Migrende yapılan bağlantı analizi çalışmalarında bulunan yatkınlık bölgeleri^{71,72}

Kromozom	LOD	Fenotip	Daha önce bildirilen bölge
1q23	1.58	Auralı /aurasız	1q23 (FHM)
2p35	2.12	Ağır form	-
3q-tel	2.28	Ağır form	(aynı grup)
4q32	1.20 / 4.2	Auralı /aurasız	4q24 auralı migren
10p-tel	1.82	Auralı	-
14q22	2.06 / 5.25	Ağır form	14q21-22 aurasız migren
15q23	1.19	Ağır form	-
17p-tel	1.37	Ağır form	-
18p11	2.3	Ağır form	18p11 aurasız migren (myoinositolmonofosfataz geni)
6p12-21	- / 5.41	Auralı /aurasız	Eski bildirilen bölge
11q24	- / 5.6		doğrulanamamış Eski bildirilen bölge
Xq24-28 19p13.2	- / 2.39	Auralı /aurasız	Aynı grup (2 aile) CACNA1A'dan farklı bir gen İnsülin reseptör geni ⁷⁵

Mutasyon genomda her çeşit sekans veya yapı değişikliği anlamına gelmektedir, genel olarak zararlı etki gösterdiği kabul edilir.

- Nokta mutasyonu: Genin kodlayan bölgesinde bir aminoasit diğeri ile değişirse (missense); stop kodonu ortaya çıkarsa (non-sense) mutasyonu denir.
- Kodlayan bölge (ekson) dışında ekleme yeri (splice) bölgesi önemlidir, yoksa intronlar doğru ayrılamaz
- Delesyon veya insersiyonlar da üçlü okuma kalıbında kaymalara (frameshift) yol açar.

MİGRENDE BAĞLANTI ANALİZİ ÇALIŞMALARINDAN ELDE EDİLEN VERİLER

Bugüne dek yapılmış olan çok sayıda çalışma sonucunda çok fazla sayıda kromozomda (1, 4, 6, 11, 14, 19, X gibi) migrene yatkınlık loküsleri saptanmıştır. Son yapılan 92 Avusturyalı ailenin bağlantı

analizinde de auralı aurasız ve çok daha net genetik geçiş izlenen "ağır" migren formları fenotipik olarak araştırılmıştır.⁷¹ Bu ağır migren fenotipi içi multi-point nonparametrik bağlantı analizi ile 18p11'de (LOD skoru 2.32) ve 3q'da (LOD skoru: 2.28) olan ayrı bölgeler tespit edilmiştir (Tablo 1). 18p11'deki bölge fenotipleri aynı olmasa da 2 ayrı çalışmada pozitif sonuç verdiği ve LOD skoru en yüksek bölge olduğu için umut vaat etmektedir. Bu bölgede sorumlu olabilecek gen olarak miyoinozitol fosfataz geni ileri sürülmüştür, ancak şu anda kanıtlanmış bir mutasyon yoktur. Latent sınıf analizi (Latent class analysis-LCA) çoklu değişkenli kategorik data içinde gizli kalmış subgrupları araştırmak için kullanılan bir istatistiksel yöntemdir. Bu yöntemle migrende yapılan çalışmalar ile Nyholt ve arkadaşları tarafından, hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 ayrı genetik migren kategorisi olduğu görüşü ileri sürülmüştür.^{71,72} Ağır migren grubu IHS sınıflamasındaki eşlik eden semptomların çoğunu taşıyan ve genelde auralı migren olgularından oluşmaktadır.

Migren kadınlarda 2 kat daha sık olan bir hastalık olduğundan X kromozomu ile bağlantı da ilk bakışta anlamlı görünmektedir.⁷³ Ayrıca yine Jones ve arkadaşları tarafından 19p13'de FHM ye yakın ama farklı bir bölgede de migren yatkınlık bölgesi saptanmıştır.⁷⁴ Bu grubun çalışmaları sonucu bu bölgede sorumlu genin insülin reseptör geni (INSR) 75 olabileceğini düşündüren 5 tane tek nükleotid polimorfizmi bulguları saptanmıştır. Bu bağlantının birbirinden bağımsız olarak toplanmış 2 geniş olgukontrol topluluğunda (827 olgu ve 765 kontrol) ortaya çıkarılması önemini arttırmaktadır, öte yandan ayrı analiz edildiğinde bu sonucun sadece ana grupların birinde ve auralı migren grubunda belirgin olduğu görülmüştür. Söz konusu polimorfizmlerin INSR geninde transkripsiyon, translasyon, protein ekspresyonuna ve genin bilinen fonksiyonlarına bir etkisi bulunmamıştır, elbette bu durum bu genin migrenden sorumlu olma olasılığını zayıflatmaktadır.

Bu çalışmaların bizi getirdiği nokta migren fenotiplerinin daha dikkatle ayrılması gerektiği ve ağır

formların ayrı ele alınmasının daha doğru olduğudur. Şu anda kullandığımız başağrısı tanı kriterlerine göre tanısı konan migren grubu muhtemelen çok sayıda kimi hafif, kimi orta derecede etkili yatkınlık genlerinin sinerjik etkisiyle oluşmaktadır. Bu tip bir etkileşim de standart tek loküs bağlantı analizi yöntemleriyle kanıtlanamamaktadır ve bir çok farklı yanı olan geniş grupların birlikte analizi sorunu arttırmaktadır.

Nyholt ve arkadaşları 72 ailesel tipik migren olgularını araştırmış ve LCA yöntemi kullanarak 12245 ikiz çifti içinde bulunan 756 aileden 790 bağımsız ikiz çiftini inceleyerek (130 migren açısından konkordan; 324 diskordan ve 336 etkilenmemiş konkordan) 5q21 bölgesinde net ve 8. 10. ve 13. kromozomlar üzerinde kuşkulu yatkınlık bölgeleri saptamıştır. Ayrıca 6p12.2-p21.1 ve 1q21-q23'deki daha önce bildirilen bölgeler de doğrulanmıştır. 1q21 bölgesi FHM2 geni olan ATP1A2'ye yakındır, bu veri ATP1A2 geninin ailesel tipik migrenli olgularda etkilenmiş olabileceğini düşündürdüren bir veridir. Bu çalışmanın ilginç yanı semptom analizi yapılmasıdır. Birinci kromozomdaki loküsün fonofobi ile en ilişkili bölge, 5 kromozomdaki bölgenin zonklayıcı başağrısı ile en ilişkili bölge ve kromozom 6 bağlantısının ise aktiviteyi kısıtlayan başağrısı ve fotofobi ile en ilişkili bölge olarak görülmüştür. Kromozom 8 bulantı-kusma ve orta-ciddi başağrısı ile kromozom 10 loküsü ise fotofobi ve fonofobi ile en ilişkili bölgelerdir. Kromozom 13 ise sadece fotofobi ile ilişkili bulunmuştur.⁷²

MİGRENDE İLİŞKİLENDİRME ÇALIŞMALARI

Şu ana dek yapılmış olan çok sayıda ilişkilendirme çalışmaları arasında migren ile pozitif bağlantı bulunanlara verilebilecek bazı örnekler dopamine D2 reseptör geni,⁷⁶ insan serotonin transporter geni,^{77,78} COMT (katekol-O-metiltransferaz geni),⁷⁹ endotelin tip A⁸⁰, dopaminhidroksilaz⁸¹ ve metilentetrahidrofolat redüktazdır.^{82,83}

Migren patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülen ve araştırmaya elverişli polimorfizmi olan bir çok

gende yapılan çalışmaların çoğu sınırlı hasta ve kontrol sayıları nedeniyle ve metodolojik açıdan güven vermemektedir. Benzer metodolojik sorunlar nedeniyle veya etnik farklılıklar yüzünden bir çok polimorfizm çalışmasında farklı gruplar tarafından farklı sonuçlar elde edilmektedir, hatta tamamen zıt sonuçlar ortaya çıkmaktadır.⁸⁴ Montagna ve arkadaşlarının geniş derlemesinde başlıca serotonin ve dopamin metabolizması gibi başağrısı patofizyolojisinde anlamlı rolleri olan sistemlerle ilişkili çeşitli proteinleri kodlayan genlerin polimorfizm araştırmaları ve bunların genelde birbirini tutmayan sonuçları özetlenmiştir.⁸⁴ Bir çalışmada iNOS polimorfizmlerinin tipik migrene yatkınlıkta etkili olmadığı görülmüştür.⁸⁵ Çok yeni başka bir derlemede de vasküler ve hormonal genlerin migrene yatkınlık ile ilişkisini araştıran çeşitli polimorfizm çalışmaları özetlenmiştir.⁸⁶ İlginç verilerden biri anjiyotensin converting enzim ve metilentetrahidrofolat redüktaz polimorfizmlerinin birlikte migren yatkınlığını arttırdıklarını gösteren bir çalışmadır.⁸⁷ Ayrıca östrojen reseptör polimorfizmlerinin de 2 bağımsız olgu kontrol grubunda migrene yatkınlığı etkilediği bildirilmiştir.⁸⁸

Bugüne dek çalışmalar sonucunda ulaşılan migren ile ilişkili olduğu düşünülen polimorfizmlerin mutasyon olmadığını ve herhangi bir patogenetik mekanizmaya kesin kanıt olmadığını bu tip çalışma sonuçlarını okurken anımsamakta yarar büyüktür.

Teşekkür: Derlemenin hazırlanmasındaki katkı ve önerilerinden ötürü Prof. Dr. Mustafa Ertaş'a ve Uzm. Dr. Nerses Bebek'e teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 8: 1-96.
2. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. Cephalalgia 1997; 17: 488-91.
3. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. BMJ 1995; 311: 541-44.

4. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol* 1997; 41: 166–72.
5. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999; 53: 995–99.
6. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurol* 2002;1: 285-93.
7. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, ve ark. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* 2003;6:422-31.
8. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkila K, Sillanpaa M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* 1995; 35: 70-78.
9. Larsson B, Bille B, Pedersen NL. Genetic influence in headaches: a Swedish twin study. *Headache* 1995; 35: 513–19.
10. Ziegler DK, Hur YM, Bouchard TJ Jr, Hassanein RS Barter R. Migraine in twins raised together and apart. *Headache* 1998; 38: 417–22.
11. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 1999; 46: 606–11.
12. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999; 45: 242–46.
13. Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 2002; 42:332-6.
14. Ulrich V, Russell MB, Ostergaard S, Olesen J. Analysis of 31 families with an apparently autosomal-dominant transmission of migraine with aura in the nuclear family. *Am J Med Genet* 1997; 74: 395–97
15. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Inheritance of migraine investigated by complex segregation analysis. *Hum Genet* 1995; 96: 726–30.
16. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, ve ark. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the calcium channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543–552.
17. Ducros A, Denier C, Joutel A, ve ark. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med.* 2001;345:17-24.
18. Ptacek LJ. The place of migraine as a channelopathy. *Curr Opin Neurol* 1998;11:217-26.
19. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, ve ark. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet.* 1997;15:62-69.
20. Jun K, Piedras-Renteria ES, Smith SM, ve ark. Ablation of P/Q-type Ca(2+) channel currents, altered synaptic transmission, and progressive ataxia in mice lacking the alpha(1A)- subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 15245–50.
21. Plomp JJ, Vergouwe MN, Van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Frants RR, Molenaar PC. Abnormal transmitter release at neuromuscular junctions of mice carrying the tottering alpha(1A) Ca(2+) channel mutation. *Brain* 2000; 123: 463–71.
22. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, ve ark. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit gene is responsible for familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33, 192–196.
23. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, ve ark. A G301R Na+/K+-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenet* 2004 ;5:177-85.
24. Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, ve ark. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na+/K+-ATPase variants. *Neurology* 2004;62:1857-61.
25. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, ve ark. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371-77.
26. Escagy A, Mac Donald BT, Meisler MH, ve ark. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel in two families with GEFS+. *Nat Genet* 2000, 24: 343-45.
27. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1327–32.
28. Kors EE, Melberg A, Vanmolkot KR, ve ark. Childhood epilepsy, familial hemiplegic migraine, cerebellar ataxia, and a new CACNA1A mutation. *Neurology* 2004; 28;63:1136-7.
29. Fletcher CF, Lutz CM, O'Sullivan TN, ve ark. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell* 1996; 87: 607-17.
30. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine: a clinical comparison of families linked and unlinked to chromosome 19. *Cephalalgia* 1996; 16: 153–55.
31. Ducros A, Denier C, Joutel A, ve ark. Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet.* 1999;64:89-98
32. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1): 1–160.
33. Thomsen LL, Ostergaard E, Olesen J, Russell MB. Evidence for a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 2003;60:595-601.
34. Haan J, Terwindt GM, Ophoff RA, ve ark. Is familial hemiplegic migraine a hereditary form of basilar migraine? *Cephalalgia* 1995; 15: 477–81.
35. Noble-Topham SE, Dyment DA, Cader MZ, Ganapathy R, Brown JD, Rice GP, Ebers GC. Migraine with aura is not linked to the FHM gene CACNA1A or the chromosomal region, 19p13. *Neurology* 2002 ;59:1099-101.
36. Jen JC, Kim GW, Dudding KA, Baloh RW. No mutations in CACNA1A and ATP1A2 in probands with common types of migraine. *Arch Neurol* 2004 ;61:926-8.
37. 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: 1428–32.
38. Hovatta I, Kallela M, Farkkila M, Peltonen L. Familial migraine: exclusion of the susceptibility gene from the reported locus of familial hemiplegic migraine on 19p. *Genomics* 1994; 23: 707–09.
39. Todt U, Dichgans M, Jurkat-Rott K, ve ark. Rare missense variants in ATP1A2 in families with clustering of common forms of migraine. *Hum Mutat* 2005 ;26:315-21.
40. Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia,

- hemiplegia, and seizures. *Neurology* 2005;65:529-34.
41. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Sandkuijl LA, Frants RR, Ferrari MD. Migraine, ataxia and epilepsy: a challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Eur J Hum Genet* 1998;6:297-307.
42. Terwindt G, Kors E, Haan J, Vermeulen F, Van den Maagdenberg A, Frants R, Ferrari M. Mutation analysis of the CACNA1A calcium channel subunit gene in 27 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Arch Neurol* 2002;59:1016-8.
43. Eriksen MK, Thomsen LL, Andersen I, Nazim F, Olesen J. Clinical characteristics of 362 patients with familial migraine with aura. *Cephalalgia* 2004 ;24:564-75.
44. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology* 2006 28;66:880-6.
45. Ambrosini A, D'Onofrio M, Grieco GS, ve ark. Familial basilar migraine associated with a new mutation in the ATP1A2 gene. *Neurology* 2005 ;65:1826-8.
46. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004; 3: 279-83.
47. Sjaastad O, Shen JM, Stovner LJ, Elsas T. Cluster headache in identical twins. *Headache* 1993; 33:214-7.
48. Haan J, van Vliet JA, Kors EE, ve ark. No involvement of the calcium channel gene (CACNA1A) in a family with cluster headache. *Cephalalgia* 2001;21:959-62.
49. Sjostrand C, Giedratz V, Ekblom K, ve ark. CACNA1A gene polymorphisms in cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21:953-58.
50. Sjostrand C, Modin H, Masterman T, ve ark. Analysis of nitric oxide synthase genes in cluster headache. *Cephalalgia* 2002; 22:758-764.
51. Shimomura T, Kitano A, Marukawa H, ve ark. Point mutation in platelet mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) in patient with cluster headache. *Lancet* 1994; 344:625.
52. Seibel P, Grunewald T, Gendolla A, ve ark. Investigation on the mitochondrial transfer RNA(Leu)(UUR) in blood cells from patients with cluster headache. *J Neurol* 1996; 243:305-7.
53. Rainero I, Gallone S, Valfre` W, ve ark. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology* 2005;63: 1286-8.
54. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1999;19:207-10.
55. Montagna P, Cevoli S, Marzocchi N, Pierangeli G, Pini LA, Cortelli P, Mochi M. The genetics of chronic headaches. *Neurol Sci* 2004; 24: 51-56.
56. Chapman KM, Szczygielski BI, Toth C, Wolfenden A, Robinson G, Snutch TP, Spacey SD. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis: a calcium channelopathy? Clinical description of 10 cases and genetic analysis of the familial hemiplegic migraine gene CACNA1A. *Headache* 2003; 43: 892-5.
57. Bruyn GW. Intracranial arteriovenous malformation and migraine. *Cephalalgia* 1984; 4: 191-207.
58. Montagna P, Gallassi R, Medori R, ve ark. MELAS syndrome: characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology* 1988; 38: 751-54.
59. Cervera R, Piette JC, Font J, ve ark. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27.
60. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, ve ark. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 1995; 346: 934-39.
61. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, ve ark. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 579-85.
62. Lee H, Jen JC, Wang H, ve ark. A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to22q12 with evidence of heterogeneity. *Hum Mol Genet* 2006 15;15:251-8.
63. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, ve ark. Hereditary vascular retinopathy, cerebretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet* 2001;69:447-53.
64. Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A ve ark. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation. *Ann Neurol* 2004; 55:884-87
65. Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J, ve ark. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the second familial hemiplegic migraine gene ATP1A2. *Neuropediatrics* 2004;35:293-6.
66. Gambaro G, Anglani F, D'Angelo A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 2000; 355: 308-11.
67. van Rossum EF, Russcher H, Lamberts SW. Genetic polymorphisms and multifactorial diseases: facts and fallacies revealed by the glucocorticoid receptor gene. *Trends Endocrinol Metab* 2005 ; 16:445-50.
68. Cheung VG, Spielman RS, Ewens KG, Weber TM, Morley M, Burdick JT. Mapping determinants of human gene expression by regional and genome-wide association. *Nature* 2005; 437:1365-9.
69. Barnette T, Gourraud PA, Cambon-Thomsen A. Strategies in analysis of the genetic component of multifactorial diseases; biostatistical aspects. *Transpl Immunol* 2005;14:255-66
70. Cavalleri GL, Lynch JM, Depondt C, Burley MW, Wood NW, Sisodiya SM, Goldstein DB. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain* 2005;128:1832-40
71. Lea RA, Nyholt DR, Curtain RP, ve ark. A genome-wide scan provides evidence for loci influencing a severe heritable form of common migraine. *Neurogenetics* 2005;6: 67-72.
72. Nyholt DR, Morley KI, Ferreira MA, ve ark. Genomewide significant linkage to migrainous headache on chromosome 5q21. *Am J Hum Genet* 2005;77:500-12.
73. Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24-28. *Hum Genet* 2000; 107: 18-23.
74. Jones KW, Ehm MG, Pericak-Vance MA, Haines JL, Boyd PR, Peroutka SJ. Migraine with aura susceptibility locus on chromosome 19p13 is distinct from the familial hemiplegic migraine locus. *Genomics* 2001; 78: 150-54.
75. McCarthy LC, Hosford DA, Riley JH, ve ark. Single-nucleotide polymorphism alleles in the insulin receptor gene are associated with typical migraine. *Genomics* 2001;78: 135-49.

-
76. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997; 49: 201–06.
 77. Ogilvie AD, Russell MB, Dhall P, ve ark. Altered allelic distributions of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1998; 18:23–26.
 78. Yilmaz M, Erdal ME, Herken H, Cataloluk O, Barlas O, Bayazit YA. Significance of serotonin transporter gene polymorphism in migraine. *J Neurol Sci* 2001; 186: 27–30.
 79. Erdal ME, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Significance of the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in migraine. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 94: 193–96.
 80. 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; 56:1273–77.
 81. Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000; 3: 35–40.
 82. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 2000; 96: 762–64.
 83. Kara I, Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kilic G. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Molecular Brain Research* 2003; 111:84–90.
 84. Montagna P, Pierangeli G, Cevoli S, Mochi M, Cortelli P. Pharmacogenetics of headache treatment. *Neurol Sci* 2005; 26: 143-147.
 85. Lea RA, Curtain RP, Shepherd AG, Brimage PJ, Griffiths LR. No evidence for involvement of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene in susceptibility to typical migraine. *Am J Med Genet* 2001;105:110-3.
 86. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, Griffiths LR. The role of vascular and hormonal genes in migraine susceptibility. *Molecular Genet Metabolism* 2006 baskıda (online ulaşılıyor)
 87. Lea RA, Ovcarić M, Sundholm J, Solyom L, Macmillan J, Griffiths LR. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolatereductase may act in combination to increase migraine susceptibility. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;136:112-7
 88. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillanJ, Griffths LR, The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups, *Neurogenetics* 2004; 5:129–33.