

**T.C**  
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**GAMA-AMİNOBÜTİRİK ASİT A RESEPTÖR 1 (GABRA1) GEN**  
**POLİMORFİZMLERİNİN AURALI MİGREN İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Oğuzhan YARALI

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Abdulgani TATAR

**ERZURUM-2013**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                       |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>ÖZET .....</b>                                                     | <b>IV</b>   |
| <b>ABSTRACT.....</b>                                                  | <b>V</b>    |
| <b>TEŞEKKÜR .....</b>                                                 | <b>VI</b>   |
| <b>TABLolar LİSTESİ .....</b>                                         | <b>VII</b>  |
| <b>ŞEKİLLER LİSTESİ .....</b>                                         | <b>VIII</b> |
| <b>GİRİŞ .....</b>                                                    | <b>1</b>    |
| <b>1. BAŞAĞRISI .....</b>                                             | <b>2</b>    |
| <b>2. MİGREN .....</b>                                                | <b>3</b>    |
| 2.1. Migren Patofizyolojisi.....                                      | 6           |
| 2.2. Migrenin Genetiği .....                                          | 10          |
| 2.2.1. FHM nin Genetik Heterojenitesi .....                           | 15          |
| <b>3. GABA ve Fizyolojisi .....</b>                                   | <b>16</b>   |
| 3.1. GABA A reseptörleri .....                                        | 17          |
| 3.1.1. GABA A Heterojenitesi ve GABA A'nın Transmisyonu.....          | 17          |
| 3.1.2. Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında GABA Reseptörleri.....   | 21          |
| 3.2. GABA B reseptörleri .....                                        | 27          |
| 3.3. GABA C reseptörleri .....                                        | 27          |
| <b>4. GENETİK POLİMORFİZM VE ÇESİTLERİ .....</b>                      | <b>28</b>   |
| <b>5. MATERYAL VE METOD .....</b>                                     | <b>30</b>   |
| 5.1. Araştırmanın Tanımlanması ve Yürütülmesi .....                   | 30          |
| 5.2. İstatistiksel değerlendirme .....                                | 31          |
| 5.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....                               | 31          |
| 5.4. Kullanılan Alet ve Cihazlar .....                                | 32          |
| 5.5. Kandan DNA İzolasyonu .....                                      | 32          |
| 5.6. Spektrofotometrede DNA Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü ..... | 34          |
| 5.7. Real-Time PCR ile SNP Analizi.....                               | 34          |
| 5.8. Çalışma Örneği .....                                             | 36          |
| <b>6. BULGULAR .....</b>                                              | <b>38</b>   |
| <b>7. TARTIŞMA.....</b>                                               | <b>48</b>   |
| <b>KAYNAKÇA.....</b>                                                  | <b>58</b>   |

**TEZ ONAYI**

‘Gama-Aminobütirik Asit A Reseptör 1 (GABRA 1) Gen Polimorfizmlerinin Auralı Migren ile İlişkisi’ isimli çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nın 22.01.2013 tarih ve 6 sayılı yazısına istinaden, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 05.03.2013 tarih ve 1 sayılı oturumun 1 sayılı kararı ve Etik Komite Kurulu Başkanlığı’nın 28.02.2013 tarih ve 2 sayılı oturumunun 11 sayılı kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

## ÖZET

Migren, istatistiki veriler göz önüne alındığında tüm baş ağrısı hastalıkları içinde doktora en fazla başvuru nedeni olan nörolojik hastalıktır. Günümüzde baş ağrısı, özellikle de migren genetiği konusunda önemli ilerlemeler olmuştur. Son yıllarda migren; çevresel faktörlerle genetik faktörlerin etkileşim gösterdiği kompleks ve çok genli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Aurasız migrenle kıyaslandığında, auralı migrende genetik faktörlerin daha fazla rolü olduğu konusunda çeşitli bulgular vardır. GABA; beyin serebral korteksindeki ağ etkileşimleri ve nöron uyarısını kontrol eden majör bir santral sinir sistemi nörotransmitteridir. GABA genleri üzerine yapılan bir çalışmada migrenli hastalarda GABA genlerinde down regülasyon gösterilmiştir. Bu durum migren tedavisinde GABA reseptör agonistlerinin kullanılması ve ilgili ilaçların GABA A reseptörüne bağlanmasıyla migren sürecinin etkilenebileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Antiepileptik ilaç direncinin, herbirinin bir diğeri üzerine düşük seviyede etkileşimi olan birkaç genetik çeşitlilikteki çok genli düzensizlik olduğu hipotezinin çalışıldığı başka bir çalışmada ise, yeni bir istatistik yöntem olan çok faktörlü boyut indirgeme analizi (Multifactor Dimensionality Reduction-MDR) kullanılmıştır. Bu çalışmada antiepileptik ilaç direncinin altında yatan epistatik etkileşimlerin farmakogenetik kanıtının bulunması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak GABRA 1 genindeki rs12658835 ve rs35166395 SNP'leri MDR analizi yöntemiyle antiepileptik ilaç direncinde yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada, auralı migrenli hastalarda GABRA 1 geni ilişkisi açısından anlamlı çıkan SNP'ler de aynı şekilde şüpheli bulunarak seçilmiş, gen polimorfizminin araştırılması ve bulunacak olan sonuçlarla hastalık arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Toplam 108 auralı migren ve 107 sağlıklı kontrol grubunun ele alındığı çalışmamızda rs12658835 incelemesinde hasta grubunun %7'sinde homozigot mutant tip genotip, %93'ünde homozigot wild tip genotip tespit edildi. Kontrol grubunda ise tüm bireyler wild tip homozigot genotipe sahipti. Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında p değeri 0,007 çıkarak hasta grubu tarafına anlamlı bulundu. ( $p < 0,05$ ) rs35166395 için yapılan incelemede hasta grubunun %60'ında wild tip genotip, %16'sında homozigot mutant tip genotip, %24'ünde heterozigot tip genotip tesbit edildi. Kontrol gruplarında ise %65 wild tip genotip %13 homozigot mutant tip genotip, %22 heterozigot tip genotip tesbit edildi. Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel bir fark bulunamadı. ( $p > 0,05$ ) Sonuç olarak GABRA 1 geni ile ilgili SNP'lerden rs12658835'in auralı migrene yatkınlık oluşturduğu, rs35166395'in ise toplumumuzda yaygın olduğu fakat auralı migren ile ilişkilendirilemeyeceği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler: Migren, Polimorfizm, GABRA1**

## ABSTRACT

In view of statistic data, migraine is the most common neurologic reason among headache disorders seeking medical advice. Significant developments have been seen in the area of headache and especially migraine genetics research. In recent years migraine is accepted to be a complex and multigenic disease caused by the interaction of diverse genetic and environmental factors. There is some evidence that genetic factors play a more important role in migraine with aura compared to migraine without aura. GABA is a major central neurotransmitter that controls neuronal excitability and network interactions in the cerebral cortex. A study by Plummer et al showed a significant down regulation of GABA genes among patients with migraine. This finding led to the thought that the course of migraine headache could be affected by the use of GABA receptor agonists and by drug linking GABA A receptor.

With the working hypothesis that AED resistance is a polygenic disorder in which several genetic variants with a modest effect interact with each other Kim et al used multifactor dimensionality reduction-MDR, a new statistical method for genetic association and aimed to find pharmacogenetic evidence of epistatic interactions that underlies AED. That study with the MDR analysis method indicated that the rs12658835 and rs35166395 SNP's in the gene GABRA 1 were statistically significant in AED.

This study has a more cautious approach towards the positive relation between SPN and the GABRA 1 gene, especially with patients who had migraine with aura. This study therefore aimed at exploring an association between selected gen polymorphisms and the disease. Examining rs12658835 among 108 study subjects with migraine with aura and 107 non-headache healthy control subjects %7 homozygous mutant type genotype and %93 homozygous-wild type genotype were observed among the subjects with migraine with aura. All the subjects in the control group had wild type homozygous genotype. From the comparison between both groups the p value of 0.007 was found significant among the patients with migraine with aura. %60 wild type genotype %16 mutant type genotype %24 heterozygous type genotype were observed in examining the patients for (p<0.05) rs35166395. Among the control group %65 wild type genotype %13 homozygous mutant type genotype %22 heterozygous type genotype were observed. The comparison between the two study groups showed no statistically significance (p>0.05). As a result the rs12658835 of the SNP's associated with GABRA 1 have a tendency towards migraine with aura. On the other hand, rs35166395 was observed to be widespread in local societies but it can be claimed that it is not associated with migraine with aura.

**Key Words: Migraine, Polimorphism, GABRA 1**

## TEŞEKKÜR

Tıbbi genetik uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgisiyle, engin sabrı ve hoşgörüsüyle her zaman doğruyu işaret ederek yol gösteren, önüme hedefler koyarak beni daha da çok çalışmaya teşvik eden, gösterdiği titizlik, özveri ve bilimsel katkılardan dolayı değerli hocalarım;

***Doç.Dr. Abdulgani TATAR , Prof.Dr.Sıtkı ÖZTAŞ, ,Yrd.Doç.Dr.Şener TAŞDEMİR'e***

Asistanlık dönemim boyunca genetiğin her alanında hiçbir zaman benden yardımlarını esirgemeyen

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D. Başkanı  
**Yrd.Doç.Dr. Hasan DOĞAN ve Tıbbi  
 Biyoloji A.D.'nın çok değerli çalışanlarına**

Güleryüzleri, vefakârlıkları, dostlukları, yardımlarıyla son 5 yılımı birlikte geçirdiğim değerli mesai arkadaşlarım;

**Uzm.Dr.Ebru MARZİOĞLU ÖZDEMİR, Araş.Gör.Dr.Çiğdem YÜCE  
 KAHRAMAN, Araş.Gör.Dr. Haktan Bağış ERDEM, Araş.Gör.Dr. İbrahim  
 ŞAHİN, Tek. Ayşe GÖKÇE, Tek. Saltuk Buğra KARAHAN, Tek. Mehmet İPEK,  
 Tek. Nuran IŞIK ERTARGIN ve Abdullah ÖZCELİK'e**

Tezimde yer alan hasta gruplarının toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı

**Uzm.Dr. Gökhan ÖZDEMİR ve Araş.Gör. Damla ÇETİN'e**

İstatistiksel verilerin oluşturulması ve yorumlanmasında çok büyük yardımları olan sevgili

**Yrd.Doç.Dr. Zahide KOŞAN ve Araş.Gör.Dr. Aysun ARAS'a**

Beni sevgiyle büyüten, verdiğim her kararda arkamda olan, bana güç veren

***Anneme, Babama ve***

sevgilerini daima yüreğimde hissettiğim

***Kardeşlerime***

*ve son olarak tezin yazım aşamasına gelmesindeki teknik ve çeviri yardımlarından dolayı sevgili dostlarım*

***Mehmet Fikret ARARGÜÇ ve Ahmet SARI'ya***

***Teşekkürü bir borç bilirim.***

## TABLOLAR LİSTESİ

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu (IHS) 2004 Baş Ağrısı Sınıflaması .....                | 2  |
| Tablo 2. Uluslararası Baş ağrısı Derneği: Migren Kriterleri (2004) .....                          | 4  |
| Tablo 3. Migren prodrom döneminde karşılaşılabilecek başlıca semptomlar .....                     | 5  |
| Tablo 4. Auralı ve Aurasız Migren Hastalığıyla İlgili Yapılan Son Genetik Çalışmalar .....        | 12 |
| Tablo 5. rs12658835 ve rs35166395 için Real-Time PCR Programı .....                               | 35 |
| Tablo 6. rs12658835 ve rs35166395 için PCR İçeriği.....                                           | 35 |
| Tablo 7. Sonuçların Yorumlanması.....                                                             | 35 |
| Tablo 8. Auralı Migrenlilerin Cinsiyete Göre Sosyodemografik Özellikleri .....                    | 40 |
| Tablo 9. Auralı Migrenlilerin Aile Öyküsüne Göre Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı .....    | 41 |
| Tablo 10. Auralı Migrenlilerin Cinsiyete Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı .....                | 42 |
| Tablo 11. Auralı Migrenlilerin Aile Öyküsüne Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı .....            | 43 |
| Tablo 12. Auralı Migrenlilerde Tetikleyici Faktörlerin Cinsiyete Göre Etkili Olma Yüzdeleri ..... | 44 |
| Tablo 13. Auralı Migrenin Akrabalık Derecesi ve Cinsiyetle Değerlendirilmesi .....                | 45 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. GABA Metabolizması .....                                        | 16 |
| Şekil 2. GABA A Reseptörleri .....                                       | 18 |
| Şekil 3. Erkeklerde Auralı Migrende Akrabalık ve Cinsiyet İlişkisi ..... | 38 |
| Şekil 4. Kadınlarda Auralı Migrende Akrabalık ve Cinsiyet İlişkisi ..... | 39 |
| Şekil 5. rs12658835 Polimorfizm Değerlendirmesi .....                    | 46 |
| Şekil 6. rs35166395 Polimorfizm Değerlendirmesi .....                    | 47 |

## GİRİŞ

Migren, çok geniş yelpazeli nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin çeşitli kombinasyonların birlikte bulunabildiği, ataklarla seyreden ve sık görülen bir sendromdur. Migrenin fizyopatolojisi göz önüne alındığında bugün için vasküler değişiklikler, genetik ve çevresel faktörler, hipotalamik disfonksiyon, nörotransmitterler, trigeminovasküler anormallikler ve nörojenik inflamasyonun ortak rolü olduğu üzerine ciddi araştırmalar mevcuttur. Migren etiyojisinde 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.

Migren patogeneğinde önceleri ileri sürülen vasküler teoride kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyonun migren belirtilerini ortaya çıkardığı iddiası mevcuttu. Fakat son zamanlarda genel olarak kabul gören entegre nörovasküler teoriye göre ise migren baş ağrısında hem nöronal aktivasyon hem de vasküler değişikliklerin birlikte rol oynadığı iddia edilmektedir. Buna rağmen migrenin spesifik patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda en ön plana çıkan sebep olarak korteksin aşırı uyarılabilirliği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada transkranial manyetik stimülasyondan sonra, auralı migren hastalarında vizüel korteksin, kontrol gurubuna göre uyarılma yönünden daha hassas olduğu gösterilmiş ve auralı migren hastalarının serebral korteksinin inhibisyonunun kontrol gurubuna göre daha düşük seviyede olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Diğer bazı çalışmalarda ise değişken düzeydeki GABA A reseptör aktivitesi ve ekspresyonu beyindeki azalmış inhibisyonun nedeni olarak gösterilmiştir. Bu durum migrenli bireylerde GABA A reseptör aktivasyonu ve ekspresyonunun azalmış olabileceği ihtimalini ciddi şekilde düşündürmüştür.

Genetikte hastalıklara yaklaşım göz önüne alındığında bir genin farklı kalıtım kalıplarının öngörülebilmesi veya genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırt edilebilmesi çok önemli bir durumdur. Polimorfizmler birer genetik işaretleyici gibidir. Son yıllarda polimorfizm çalışmalarının sayısında birçok büyük bir artış yaşanmaktadır.

Bu çalışmada auralı migrenli hastalarda etiyojide rol oynadığını düşünülen GABRA1 geni ile ilgili iki polimorfizm araştırılmıştır.

## 1. BAŞAĞRISI

İnsanların hayatını etkileyen ve yaşam standartlarını düşüren ağrılı durumlardan en yaygın olanı baş ağrısıdır. Baş ağrısı nörolojik hastalıklara eşlik etmesinin yanı sıra sistemik hastalıklara da eşlik edebilen bir semptomdur. Baş ağrısıyla hayatının bir döneminde tanışmamış insan neredeyse yok gibidir. Yurdumuzda yapılan bir çalışmada nöroloji polikliniklerine başvuran hastaların toplam 2/3'ünün baş ağrısı vardır ve bunların 1/3'ü sadece baş ağrısı için başvurmaktadır. Bu hastaların en az 1/4 kadarında şiddetli ve ciddi kısıtlılık yapan migren hastalığı bulguları saptanmıştır (1).

IHS sınıflama sistemine göre baş ağrıları iki geniş grupta ele alınmaktadır: 1- primer baş ağrısı bozuklukları, 2-sekonder baş ağrısı bozuklukları. Sekonder baş ağrısı bozuklukları dendiğinde akla beyin tümörü, inme veya metabolik bozukluk gibi bir başka hastalık gelir. IHS kriterleri sayesinde bu grup baş ağrılarını etiyolojik nedenlerine dayanarak sınıflayan bir kriterler sistemi oluşturulmuştur. Primer baş ağrılarında ise altta yatan herhangi başka bir saptanabilir neden bulunamaz. IHS kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul görmüş ve bu sistemin ana hatları Uluslararası Hastalık Sınıflamasına (ICD-10) da alınmıştır (2) (3).

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

|                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Migren                                                                                                                                  |
| 2. Gerilim tipi baş ağrısı (perikranial duyarlılığın eşlik ettiği ve etmediği tipler)                                                      |
| 3. Küme baş ağrısı ve kronik paroksizmal hemikrania                                                                                        |
| 4. Kafa travması ile ilişkili baş ağrısı                                                                                                   |
| 5. Kranial ya da servikal damarsal hastalıklara bağlanan baş ağrısı                                                                        |
| 6. Damar-dışı intrakranial hastalıklarla ilişkili baş ağrısı                                                                               |
| 7. Madde kullanımı veya yoksunluğu ile ilişkili baş ağrısı                                                                                 |
| 8. Enfeksiyona bağlanan baş ağrısı                                                                                                         |
| 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. Kranial nevraljiler ve yüz ağrısının santral nedenleri                                                                                 |
| 13. Sınıflandırılmayan baş ağrıları                                                                                                        |

## 2. MİGREN

Migren, istatistiki veriler göz önüne alındığında tüm baş ağrısıyla ilgili hastalıklar içinde doktora en fazla başvuru nedeni olan nörolojik hastalıktır. Migren tanısı için herhangi bir spesifik laboratuvar testi veya radyolojik inceleme tanımlanmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından da sosyal hayatta en çok kısıtlılık yapan hastalıklar arasında öngörülmüştür. Tarih göz önüne alındığında nerdeyse en eski hastalıklardan biri olan migren toplum için oldukça önemli bir sağlık sorunudur. Migrenin kadınlarda % 20, erkeklerde ise % 8 oranında bir prevalansa sahiptir. Ayrıca migren atakları sırasında oluşan birçok olumsuz etkilerin varlığı dışında okul ve iş performansında düşme gibi kronik sosyolojik etkiler de rapor edilmiştir (4).

Migrenin en karakteristik özellikleri sorgulandığında; tekrarlayıcı olması, atağın ilaçsız olarak 4 saatten fazla veya 3 günde az sürmesi, % 80 oranında tek taraflı olması, zonklayıcı olması, atak sırasında sıklıkla ışıktan ve sestten rahatsızlık, merdiven çıkma gibi fiziksel eylemlerle ağrıda artış olması, ağrıya sıklıkla bulantı veya kusmanın eşlik etmesi, ağrının orta şiddette veya şiddetli olması ön plana çıkar. Migren genellikle öncesinde herhangi bir nörolojik bozukluk olmaksızın aurasız migren tabiriyle ortaya çıkabilirken, migrenli hastaların yaklaşık %10–15 kadarında ağrıların hemen öncesinde 5–60 dakika arası sürebilen, geçici nörolojik belirtiler görülebilir ve bu durum auralı migren olarak adlandırılır. Auralı migren dendiğinde genellikle hemianopsi, beyaz ışıklar görme, kırık çizgiler görme gibi görsel bozukluklar veya dilde-yüzde-kolda uyuşma, güçsüzlük, konuşmada bozulma gibi bulguların birkaçı veya vertigo gibi diğer arka sistem bulguları akla gelir. Bazen uyanıklık kusuru şeklinde bir aura oluşabilir. Bu durumun hemen ardından 1 saat içinde ağrı ortaya çıkabilir ya da auradan sonra nadiren baş ağrısı görülmeyebilir (4). Migren atakları çoğunlukla epizodik ataklar şeklinde gözlenirken, hastalarda en az 3 aydır her gün veya günaşırı olacak şekilde kronikleşmiş ağrılar da görülebilir. Bu durumun en önemli nedeni olarak kabul edilen durum ise ağrı kesici ilaçların aşırı kullanımudur. Bu durumla karşılaşıldığında ise ağrı kesicilere en az 2 ay gibi bir süre ara verilmeden ağrıların kontrolü mümkün gibi gözükmemekte ve ağrı kesicilerin aşırı kullanıldığı süre esnasında yapılan profilaktik tedavi çabaları da çoğu kez başarısızlıkla sonuçlanmaktadır (5). Tablo 2’de IHS sınıflamasındaki ilgili bölümler aşağıda özetlenmiştir.

**Tablo 2. Uluslararası Başağrısı Derneği: Migren Kriterleri (2004)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1.1 Aurasız Migren</b><br/> <b>Tanım:</b> 4 – 72 saat süren ataklarla kendini gösteren tekrarlayan baş ağrısı. Baş ağrısının tipik özellikleri; unilateraldir, zonklayıcı tarzdadır, orta şiddette ya da şiddetlidir, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme izlenir ve mide bulantısı ve/veya fotofobi ve fonofobi eşlik eder.<br/> <b>Tanısal kriterler:</b><br/> A. B - D kriterlerine uyan en az 5 atak<br/> B. 4 - 72 saat arası süren başağrısı atakları (tedavi edilmeyen ya da tedavisi başarısız olan)<br/> C. Başağrısı aşağıdaki özelliklerin en az ikisini taşımalıdır:<br/> i.unilateral lokalizasyon<br/> ii.zonklayıcı karakter<br/> iii.orta şiddette ya da şiddetli ağrı<br/> iv.rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden (örn, yürüme ya da merdiven çıkma) kaçınmaya neden olma<br/> D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür:<br/> i. mide bulantısı ve/veya kusma<br/> ii.fotofobi ve fonofobi<br/> E. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir.</p> <p><b>1.2 Auralı Migren</b><br/> <b>Tanım:</b> Genelde 5 - 20 dakikada yavaş yavaş gelişen ve 60 dakikadan az süren geri dönüşümlü, fokal nörolojik semptom ataklarıyla kendini gösteren tekrarlayan durum. Sıklıkla aura semptomlarını takiben aurasız migrende görülene benzer baş ağrısı izler. Daha az sıklıkla, baş ağrısında migren özellikleri görülmez veya baş ağrısı hiç yoktur.</p> <p><b>1.2.1 Migren Baş ağrılı Tipik Aura</b><br/> A. B - D kriterlerine uyan en az 2 atak<br/> B. Aşağıdakilerden en az birini taşıyan aura görülür, ancak motor güçsüzlük görülmez.<br/> i.pozitif belirtiler (titreşen ışıklar, spotlar, çizgiler) veya negatif belirtiler içeren (örn, görme kaybı) tam düzelen görsel semptomlar<br/> ii.pozitif belirtiler (örn, karıncalanma) ve/veya negatif belirtiler içeren (örn, uyuşma) tam düzelen duyuşsal semptomlar<br/> iii. tam düzelen disfazik konuşma bozukluğu<br/> C. Aşağıdakilerden en az ikisi:<br/> i.homonim görsel semptomlar ve/veya unilateral duyuşsal<br/> ii.5 dakika ya da daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura semptomu ve/veya 5 dakikadan uzun sürede görülen birbirini izleyen farklı aura semptomları<br/> iii.her bir semptom 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer</p> | <p>D. Aura sırasında veya takip eden 60 dakika içerisinde 1.1'de anlatılan <i>Aurasız migren</i> kriterlerinden B - D'ye uyan başağrısı başlar<br/> E. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir.</p> <p><b>1.2.2 Non-migren baş ağrılı tipik aura</b><br/> <b>Tanım:</b> Görsel ve/veya duyuşsal ve/veya konuşma semptomlarından oluşan tipik aura. Yavaş gelişmesi, bir saatten fazla sürmemesi, hem negatif hem de pozitif özellikler barındırması ve tam geri dönme olan ama <i>Aurasız migren</i> kriterlerine uymayan farklı baş ağrısının eşlik ettiği auranın belirleyici özellikleridir.<br/> <b>Tanısal kriterler:</b><br/> A. B - D kriterlerine uyan en az iki atak<br/> B. Aura aşağıdakilerden en az birini taşıyor, fakat motor güçsüzlük yoktur:<br/> pozitif (örn, titreşen ışık, spotlar veya çizgiler) ve/veya negatif (örn, görme kaybı) belirtilerin de içinde olduğu tam düzelen görsel semptomlar<br/> pozitif (örn, karıncalanma) ve/veya negatif (örn, uyuşma) belirtilerin de olduğu tam düzelen duyuşsal semptomlar<br/> tam düzelen disfazik konuşma bozukluğu<br/> C. Aşağıdakilerden en az ikisi:<br/> homonim görsel semptomlar ve/veya unilateral duyuşsal semptomlar<br/> 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura semptomu ve/veya 5 dakikadan daha uzun sürede birbirini izleyen farklı aura semptomları<br/> her bir semptom 5 dakikadan uzun ve 60 dakikadan kısa sürer<br/> D. Aura sırasında veya takip eden 60 dakika içinde, bölüm 1.1'de anlatılan <i>Aurasız migren</i> B-D kriterlerine uymayan başağrısı başlar<br/> E. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir.</p> <p><b>2.1 Kronik migren</b><br/> <b>Tanım:</b> Aşırı analjezik ilaç alınmadığı takdirde 3 aydan daha fazla süre boyunca ayda 15 veya daha çok gün migren başağrısı görülür.</p> <p><b>Tanısal kriterler:</b><br/> A. 3 aydan fazla bir süre boyunca ayda 15 ya da daha fazla gün, bölüm 1.1'de anlatılan <i>Aurasız migren</i> kriterlerinden C ve D'ye uyan Başağrısı<br/> B. Başka bir hastalıkla ilişkili değildir.</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Günümüzde migrenden bahsedildiği zaman ağırlıklı olarak baş ağrısı sadece “şiddetli ağrı boyutu” ile değerlendirilmektedir. Oysaki ağrı, migrenin sadece migrenin dönemlerinden biridir ve migreni serebral disfonksiyona bağlı olarak başlayan ve farklı dönemlerde ortaya çıkan bir semptomlar kompleksi olarak tanımlamak daha doğrudur. Migren’in evrelerinden bahsederken prodrom ve postdrom dönemler kastedilir. Prodrom dönem ağrı öncesinde ortaya çıkan ve kişinin duyu durumunda veya bilişsel işlevlerinde değişikliklerle şekillenen, kimi zaman da otonom ve sistemik belirtilerinin eşlik ettiği dönemi; postdrom dönem ise varsa aura dönemi, ardından ağrının başlaması, ağrı ve ağrının sonlanması ile şekillenen “ağrı” dönemini temsil eder. (Tablo 3) Eğer muayeneyi yapan hekim hastadan daha iyi bir anamnez alırsa migrenli hastaların yaklaşık %50-60’ında görülen prodrom belirtilerinin bir ya da daha fazlasından şikayet edeceğini görecektir.

**Tablo 3.** Migren prodrom döneminde karşılaşılabilecek başlıca semptomlar

| <b>Nöro-psikolojik semptomlar</b>                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Durgunluk/donukluk, konsantrasyon ve dikkatte azalma, düşüncede yavaşlama<br>Esneme, uyuma isteği<br>Aşırı duyarlılık-tepkisellik, depresif duygu durumu<br>Öfori, nadiren hiperaktive<br>Artmış ışık-ses-koku duyarlılığı<br>Kelime bulma güçlüğü, konuşurken takılma |
| <b>Sistemik/otonom semptomlar</b>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Karında şişlik hissi, kabızlık veya ishal hali<br>Açlık, tatlı yeme isteği, iştah artışı veya iştahsızlık<br>Halsizlik<br>Ense sertliği<br>Aşırı su içme, vücutta su tutulması, sık idrara çıkma                                                                       |

## 2.1. Migren Patofizyolojisi

Bir hastalığın patofizyolojisini anlamak için önce o hastalığı oluşturan yapıların anatomisini ve fizyolojisini bilmek gerekmektedir. Migren; karakteristik bulgusu baş ağrısı olan ve buna genellikle diğer bulgularında eşlik ettiği dönemsel bir hastalıktır. Günümüzde baş ağrısı, özellikle de migren genetiği konusunda önemli ilerlemeler olmuştur. Son yıllarda migren çevresel faktörlerle genetik faktörlerin etkileşim gösterdiği kompleks ve çok genli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Aurasız migrenle kıyaslandığında, auralı migrende genetik faktörlerin daha fazla rolü olduğu konusunda çeşitli bulgular vardır (6). Son yıllarda migren üzerine yapılan yoğun çalışmalara rağmen şu an için sadece migrenlilerin çok küçük bir oranını oluşturan ailesel hemiplejik migren (FHM) ile ilgili genler spesifik olarak bulunabilmiş ancak çok daha sık görülen aurasız migren formlarının genleri henüz spesifik olarak tanımlanamamıştır (7). Son yapılan çalışmalarda kalsiyum kanalı (CACNA1a), Na-K-ATPaz pompası (ATP1A2) ve sodyum kanalı (SCN1A) ile ilişkili bazı genlerdeki mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülen otozomal dominant tip genetik geçiş gösteren monogenik bir auralı migren formunun varlığı gösterilmiştir. Bu bilgilere dayanılarak, migrenin bir iyon kanal hastalığı olduğu görüşü ortaya atılmıştır. Ayrıca ilgili mutasyonları taşıyan bazı aile fertlerinde aurasız migren ya da tamamen normal fenotipe sahip bireylerin görülmesi ise oldukça kafa karıştırıcı bir durumdur (8).

Son yıllarda yapılan linkage analizi çalışmalarında çok farklı kromozomlar üzerinde çok farklı gen bölgeleriyle ilgili birbirinden bağımsız bağlantı bölgeleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Fakat bu çalışmalar sayesinde elde edilen sonuçlar diğerleri tarafından, metodolojik nedenlerle ve daha da önemlisi etnik farklılıklar nedeniyle kabul görmemiştir. Bugüne kadar birçok gen aday olarak kabul edilmiştir ve bu genlerde çok sayıda yapılmış olan polimorfizmlerle ilişkilendirme çalışmaları mevcut olmasına rağmen bunların da önemi tam anlamıyla açıklanamamıştır (9). Migren genetiği üzerine yapılan araştırmaların gelecekte sık rastlanan ve ağır hastalık formlarının gen haritalarının çıkarılması; tanı ve tedavisi açısından çok büyük önem arz etmektedir (8).

Migren patofizyolojisini açıklamak için genellikle santral serotoninergik ve adrenergik ağrı modüle eden sistemleri içine alan nörovasküler teori kullanılır. Nörojenik inflamasyonun migren ağrısına neden olduğu ve bununda trigeminovasküler

sistemin aktive ettiğiyle ilgili bulgular vardır (10). Geçmişte migren baş ağrısının sadece vasküler damarların dilatasyonu, gerilim baş ağrısının ise boyun ve baş kaslarının kontraksiyonu ile ortaya çıktığıyla ilgili bir patofizyolojik açıklama ne sürülmüştü. Bu konuda ilk çalışmaları yapanlardan biri olan Wolf; çalışmalarında 5, 7, 9 ve 10 kranyal sinirler ve st servikal sinirlerin ağrıya duyarlı lifleri, venöz sinuslar, dural, meningeal, diğer arter ve venler, willis poligonunu yapan büyük arterlerin proksimalleri, kafa tabanındaki dura materin damarlara komşu parçaları, paranasal sinus mukozaları, dişler, kaslar, deri ve derialtı dokusu gibi ağrıya duyarlı intrakranyal yapıları göstermiştir. Daha sonra cerrahların yaptığı araştırmalar sonucunda ise beyin yüzeyinin ağrıya duyarlı olmadığı saptanmıştır. Son çalışmalarda ise intrakranial arterlerin dilatasyonunun beyin omurilik sıvısı yollarının tıkanması nedeniyle artan kafa içi basıncı ya da ağrıya duyarlı yapıların inflamasyonunun beyin yapısının baskı altına alması nedeniyle ağrıyı yarattığı ne sürülmektedir (11).

Migren patofizyolojisinde kortikal aktivite varlığı bugün artık kabul gören bir teoridir. Baş ağrısı sırasında olan kan akımı değişiklikleri ve fonksiyonel MRG sinyali; kortikal yayılan depresyon olarak bilinen ve Leao tarafından tanımlanmış tabloyla benzer zamansal ve yerleşimsel bulgularla ortak özellikler göstermektedir. Kortikal yayılan depresyonun auranın altında yatan temel mekanizma olduğu kanıtlanmıştır, ancak hala konuyla ilgili çeşitli şüpheler bulunmaktadır (12). Migrenli hastalar normal bireylerle kıyaslandığında transkranyal magnetik stimülasyonla fosfen oluşma eşiğinin düşük veya değişken olması; altta yatan bilinmeyen yatkınlık faktörlerini göstermektedir (13).

Migren patofizyolojisinde beyin sapı mekanizmalarının da rol oynadığıyla ilgili kesin kanıtlar vardır. Migrene eşlik eden bulantı gibi otonom semptomlar, bu yapılardaki değişik sinyallerin varlığını göstermektedir. Mezensefalon ve dorsolateral pons; üzerinde yapılan PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) alışmalarında aktivite görülen yapılardır ve periakvaduktal gri madde de daha az olmakla birlikte aktivite saptanmıştır. Ayrıca hipotalamusun ve oreksin sisteminin migren ve küme baş ağrısındaki potansiyel rolü üzerinde yorumlar yapılmıştır (14).

Trigeminal yolak yada trigeminovasküler sistem migrende esas olarak etkilenen ana düzenektir. Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) denen ve serebral otoregülasyonda önemli rolü olan nöropeptidin migren atağı sırasında arttığı ve bu sistemin aktivasyonunda rol oynadığının gösterilmesi; son yıllarda yeni tedavi stratejilerinin yönünü değiştiren bir gelişmedir (15). Astrositlerin önemli hücreler olup dalgalar yoluyla migren mekanizmalarında katkısı olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (16). Trigeminal duysal nöronları etkileyen mekanik basınç ve iyonik değişimlerin yanı sıra substans P, bradikinin, endotelin ve CGRP gibi peptidler ile glutamat, serotonin, histamin, ATP, adenosin gibi nörotransmitterlerin de ciddi anlamda rolü olduğu savunulmaktadır (17).

Nitrik oksid vasküler hücrelerden konstriksiyon sırasında salınan ve insan vücudunda rol oynayan maddelerden biridir. Nitrik oksidin, kranial kan damarlarında inflamasyon oluşturarak migren ataklarını başlattığı öne sürülmüştür (18, 19). Yapılan birkaç çalışmada; immün sistem dengesini bozan faktörlerin de migren patogeneğinde önemli olabileceği belirtilmiş; genetik faktörlerin, immünglobulinlerin, lenfosit alt gruplarındaki ve sitokin profillerindeki değişikliklerin varlığına dikkat çekilmiştir (20).

Migrenli hastalarda atak ve ataklar arası dönemlerde yapılan analizlerde trombositlerden serotonin salınımında bozukluk olduğu savunulmuştur (21). İlerleyen zaman içerisinde serotonin reseptörlerinin alt tiplerinin keşfi migren patofizyolojisinin bazı kısımlarına açıklık getirmiştir. Vazokonstriktör özellikleri nedeniyle kullanılan Ergot Alkaloidleri'nin aslında 5HT-1BD reseptör agonisti olduğu gösterilmiş, 5HT-1BD reseptörlerinin trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunduğu ve trigeminal aktivasyonu ve dolaylı olarak nöropeptit salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe ettiği ortaya çıkarılmıştır. Daha sonra da bu reseptörlerin spesifik agonisti olan triptanlar etkili migren ilaçları olarak piyasaya sürülmüştür (22).

Migren üzerine yapılan çalışmalar migrenin bir çok sebebinin olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Son zamanlarda migren üzerinde cinsiyet hormonlarının da rol oynadığı gösterilmiş ve migrenin kadınlarda daha fazla görülmesi öngörüsüne dayanılarak menstrüel migren kavramı doğmuştur. Tanımı değişmekle birlikte menstrüel migren tanımı premenstrüel dönemde oluşan migren atakları olarak

tanımlanmaktadır. Yapılan klinik gözlemler, migrenin menstrüel dönem öncesinde daha sık ve daha şiddetli olduğunu ortaya çıkarmıştır (23). Bu baş ağrıları diğer migren hastalarının cevap verdiği tedavilere dirençli kalabilir, uzayabilir ve çok daha şiddetli olabilir. Migren atakların %90'ının adetten önceki 2 gün ve adetin son günü arasında olması menstrüel migren tanımı için önemlidir. Migren riski âdetin ilk 3 günü daha fazladır. Bu tablonun altında östrojenin yattığı düşünülmeyle birlikte net olarak kanıtlanmış bir mekanizma yoktur (23).

Migrenin başlangıç dönemi, kriz dönemi ve ikisi arasındaki dönemlerde psikiyatrik semptomların sık görüldüğü bildirilmiştir (24). Liveing 1873 yılında depresyon ve yorgunluğu migrenin tipik özellikleri olarak tanımlamıştır.(25) Daha sonraları ise migren hastaları arasında bir apati duygusu, enerji eksikliği ve yorgunluk ile karakterize olan hafif zihinsel ve fiziksel depresyonun sık olduğu gösterilmiştir. Wolf; migrenli hastalarda karakteristik özellik olarak aşırı fiziksel yorgunluk ve apatinin bulunduğunu kaydetmiştir (11). Blau 1988 yılında; afektif bozuklukları karakterize eden semptomlara benzer migren prodromu, iritabilite, depresyon ya da coşku, motor aktivitede bozukluklar, iştah ve uyku değişikliklerini içeren semptomlardan söz etmiştir (26). Bu klinik gözlemlerin tutarlılığına karşılık migren ile depresyon arasındaki ilişkiyi sistematik olarak ele alan kontrollü çalışmaların sayısı çok azdır. Migren ile depresyon arasındaki ilişki gözden geçirildiğinde dikkate değer bir benzerlik olduğu görülmektedir. Her iki bozuklukta kadın ve genç erişkinlerde daha siktir. Irk ve sosyal sınıf açısından benzer bir dağılım gösterir. Farklı incelemelerde, her iki bozukluk için de benzer prevalans görülmektedir. Her iki durumda başlangıç ortalama yaşının 24-29 olması da önemlidir. Bu bulguların ve yapılan az sayıdaki çalışmaların ışığında migren ve depresyon etiyolojik olarak ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle bu hastalıklar ya ortak gizli patolojik mekanizmaları paylaşmaktadırlar ya da bozukluklardan birisinin diğerine yol açması veya onun gelişmesine neden olması şeklinde bir sebep sonuç ilişkisi söz konusudur (27).

## 2.2. Migrenin Genetiği

Migren; birkaç gün veya bir kaç saat süren kısıtlayıcı ve tekrarlayıcı bozukluklardan oluşan primer bir baş ağrısıdır. Tipik olarak migrenli hastalar ataklar arasında çok iyi durumdadır. Migrenin mekanizması günümüz itibariyle tamamiyle anlaşılmaktan çok uzaktır. Ailesel yatkınlık; uzun süreden beri bilinmektedir ve hatta klasik olarak diagnostik bir kriter olarak yıllardır kullanılmıştır. Son 10 yıl içinde migrenin genetiği; terapötik stratejiler ve yeni tanısal gelişimlere yardımcı olabilmeyi ve altta yatan mekanizmalar hakkında daha detaylı ipuçları elde edebilmeyi amaçlayan çok önemli araştırmalar için kullanılmaya başlanmıştır (28). Tablo 4'te auralı ve aurasız migren hastalığıyla ilgili yapılan son genetik çalışmalar sunulmuştur.

Tekrarlayan migren atakları; arteriovenöz malformasyonlar (29), mitokondrial ansefalopatiler (30, 31), antifosfolipid antikor hastalığı (32), lökoensefalopati ve OD subkortikal infarktlı arteriopatiler ve bazı serebral arteriopatiler (33, 34) gibi birçok serebral hastalığın klinik bir parçası olabilir. Aynı zamanda bu ataklar serebral infarktüs, serebral-venöz tromboz, servikal arter diseksiyonu gibi çeşitli akut vasküler olaylarla da tetiklenebilir. Semptomatik migren ataklarını bu primer hastalıklardan ayırmak zordur (28).

Aurasız migren genel popülasyonda auralı migrenden daha sık oranda görülür (6-10% ve 3-6%). Günümüzde auralı ve aurasız migrenin aynı hastalığın bir klinik formu mu yoksa birbirinden iki ayrı hastalık mı olduğunu henüz bilinmiyor. Aynı zamanda migrenin daha az yagın olan tipleride vardır. Son zamanlarda auralı migrenin nadir görülen bir tipi olan ve monogenik mendeliyen kalıtımın bir formu olan ailesel hemiplejik migren üzerine odaklanılmıştır (35). Bu hastalığın tipik bir atağı; afazi, vizüel semptomlar, motor bölgede sensorial bozukluklar gibi aura semptomlarından en azından bir tanesi ile birlikte olan tek taraflı motor zayıflık ile karakterizedir (36, 37). Bilateral motor ve sensörial semptomlar hastaların  $\frac{1}{4}$ 'ünde rapor edilmiştir (38, 39). 1-2 saat süren aura fazını baş ağrısı takip eder, ortalama başlangıç yaşı migrenin diğer tiplerinden daha düşüktür (11 yaşından daha az) (39, 40). Ayrıca birkaç konfüzyon atağı ve hatta uzamış hemipleji, ateş ve menenjitli komanın hastaların  $\frac{1}{3}$  ünde hayatlarında

en az 1 kere görüldüğü rapor edilmiştir (38, 41, 42). Sonuç olarak bazı hastalar ataklar arasında çoğunlukla nistagmus ve ataksi gibi kalıcı nörolojik belirtiler gösterebilir (37, 38, 43, 44).

Genetik çalışmalar için bireylerin etkilenmiş veya etkilenmemiş olarak sınıflandırılmasının migrenin klinik heterojenitesi üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Çünkü atakların sıklığı ve ciddiyeti hastadan hastaya çok çeşitli varyasyonlar gösterebilir. Kadınlar erkeklere göre 2 kat daha fazla etkilenmiştir (28).

Genetik faktörlere ek olarak ailesel patolojik bozukluklar çevresel etkenlerle oluşabilir. Migren genetiği çalışmalarında önemli olan genetik epidemiyolojik inceleme anlamında gelen genetik faktörlerin varlığını göstermektir (45). Bu amaçla ikizler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. İkizler üzerinde şimdiye kadar yapılan bütün çalışmalar çevresel faktörlere ek olarak migrenin genetik bir komponenti olduğunu göstermiştir (46, 47). Danimarka'da 1013 tane monozygotik ve 1667 tane dizigotik ikiz üzerinde yapılan bir çalışmada auralı migren, (%34 ve %12,  $p<0.001$ ) (47) ve aurasız migren için (%28 ve %18  $p<0.05$ ) (48) ikili uyum oranı; monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlerden çok daha yüksek bulunmuştur.

Aile çalışmaları potansiyel kalıtım modeli ve genetik faktörlerin etkileri hakkında büyük bilgiler sağlamıştır. Özelleştirilmiş merkezlerden probandların seçimi, hasta yakınlarıyla birebir konuşmanın olmayışı, hastalarla direkt görüşmek yerine anket kullanımı, hastalar arasında auralı veya aurasız diye bir hastalık ayrımının olmaması, 1988 den önce homojen bir migren tanı kriterinin oluşturulmaması gibi metodolojik nedenler yüzünden tartışmalı sonuçlara neden olan birçok çalışma olmuştur (49, 50). Yine de bu çalışmalar migrenin oluşumunda genetik faktörlerin önemini ortaya koyabilmiştir. Ailesel vakalardaki migren oranları %34 ile %90 oranında tahmin edilmiş ve X'e bağımlı kalıtım dışında mümkün olan transmisyon paternleri öne sürülmüştür (28).

**Tablo 4.** Auralı ve Aurasız Migren Hastalığıyla İlgili Yapılan Son Genetik Çalışmalar

| GEN LOKUSU | GEN ADI                                            | REFERANSLAR                | MİGREN TİPİ    | SNP ID     |
|------------|----------------------------------------------------|----------------------------|----------------|------------|
| 1p13.3     | Glutathion S-transferaz (GST)                      | Kusumi et al, 2003 (51)    | Aurasız        | YOK        |
| 1 p36.3    | Metilen tetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) C677T     | Lea et al, 2004 (52)       | Auralı         | YOK        |
| 4 q31.2    | Endotelin tip A (ETA-231 A/G)                      | Tzourio et al, 2001 (53)   | Spesifik Değil | YOK        |
| 5 q35      | DRD1 negatif                                       | Corominas et al, 2009 (54) | Auralı+Aurasız | rs2283265  |
| 11q23      | DRD2 + Replik olamayan                             |                            |                | rs12363125 |
| 3q13.3     | DRD3 negatif                                       |                            |                | rs1554929  |
| 4p15.1-33  | DRD5 negatif                                       |                            |                | rs2234689  |
| 9q34       | DBH negatif                                        |                            |                | rs2070762  |
| 22q11.2    | COMT negatif                                       |                            |                | rs6356     |
| 5p 15-3    | <i>SLC6A3 negatif</i>                              |                            |                |            |
| 11p15.5.   | Tirozin hidroksilaz (TH)                           |                            |                |            |
| 5 p 15-3 S | SLC6A3 (DAT)                                       | Todt et al 2009 (55)       | Auralı         | rs40184    |
|            | DRD2                                               |                            |                | rs7131056  |
| 6p21.3     | Tümör Nekroz Faktör a (TNFa)                       | Rainero et al, 2004 (56)   | Aurasız        | YOK        |
|            | HLA-DRB1                                           | Rainero et al, 2005 (57)   | Aurasız        | YOK        |
| 6 q25.131  | ESR1 G594A in exon 8                               | Colson et al, 2004(58)     | Auralı+Aurasız | rs2228480  |
| 6 q25.1    | ESR1                                               | Oterino et al, 2006 (59)   | Spesifik Değil | rs2228480  |
|            | G594A (rs2228480) – Kadın                          |                            | Yalnızca Kadın | rs1801132  |
|            | ESR1 325 (rs1801132) +                             |                            |                |            |
|            | ESR1 G594A (G2014A varyant) negatif                | Kaunisto et al, 2006 (60)  | Auralı         | rs2228480  |
|            | rs6557170                                          |                            |                |            |
|            | rs2347867                                          |                            |                |            |
|            | rs6557171                                          |                            |                |            |
|            | rs4870062                                          |                            |                |            |
|            | rs1801132                                          |                            |                |            |
|            | ESR1 negatif                                       | Corominas et al, 2009 (61) | Auralı+Aurasız | rs2077642  |
|            | Progesteron (Alu insersiyon) negatif               |                            |                | rs1801132  |
|            |                                                    |                            |                | rs2228480  |
|            | ESR1 (PvuII) negatif                               | Colson et al, 2006 (62)    | Auralı+Aurasız | rs2234693  |
|            | C325G exon 4 negatif                               |                            |                | rs1801132  |
|            | ESR1 325 negatif                                   | Joshi et al, 2010 (63)     | Spesifik Değil | rs1801132  |
| 11q22      | Progesteron(PGR) 306 bp Alu intron 7 de insersiyon |                            |                |            |

| GEN LOKUSU   | GEN ADI                                                                              | REFERANSLAR                 | MİĞREN TİPİ    | SNP ID    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|-----------|
| 9 q34        | ESR1 PvuII +                                                                         |                             |                |           |
|              | DBH DBH1 (AC)n Dinükleotit tekrarları +                                              | Lea et al, 2000 (64)        | Spesifik Değil | YOK       |
|              | DBH2 19 bp insersiyon / delesyon 118 bp DHB 1 için akışı negatif                     |                             |                |           |
|              | DBH                                                                                  | Todt et al, 2009 (55)       | Auralı         | rs2097629 |
|              | DBH                                                                                  | Fernandez et al, 2009 (65)  | Auralı+Aurasız | rs1611115 |
|              |                                                                                      |                             |                | rs6271    |
|              | DBH                                                                                  | Fernandez et al, 2006 (66)  | Erkeklerde     | X63418    |
|              | Delesyon/insersiyon (DBH2) +                                                         |                             |                |           |
| 11 q22-23    | PGR                                                                                  | Colson et al, 2005 (67)     | Auralı+Aurasız | YOK       |
|              | PROGINS insert                                                                       |                             |                |           |
| 11 q23       | DRD2 Allele 1 TG Dinukleotid Sadece kodlanmayan Dopaminerjik Migrenlilerde +         | Del Zompo et al, 1998 (68)  | Aurasız        | YOK       |
|              | DRD2 NcoI                                                                            | Peroutka et al, 1997 (69)   | Auralı         | rs6275    |
| 11 p15       | Dopamin Reseptör DRD4                                                                | Mochi et al, 2003 (70)      | Aurasız        | YOK       |
|              | 48 bp exon3'te tandem tekrarları+                                                    |                             |                |           |
|              | DBH (GT) –                                                                           |                             |                |           |
|              | DAT 40 bp tandem tekrarları –                                                        |                             |                |           |
|              | Dopamin reseptör (DRD4) 48 bp exon3'te tandem tekrarları allel 4 overrepresentationu | Cevoli et al, 2006 (71)     | Aurasız        | YOK       |
| 22 q11.2     | COMT G-A kodon 158 de negatif                                                        |                             |                |           |
| 5p 15-3      | SLC6A3 (DAT) 40 bp DAT geni translasyona uğramayan 3' tandem tekrarları negatif      |                             |                |           |
| 17 q23.3     | ACE ID                                                                               | Joshi et al, 2009 (72)      | Auralı         | rs4646994 |
| 17 q11.1-q12 | Human Serotonin Transporter (SLC6A4) intron 2 VTNR                                   | Ogilvie et al, 1998 (73)    | Auralı+Aurasız | YOK       |
|              | 16-17 bp tekrarlayan element.                                                        |                             |                |           |
| 17 q23       | ACE                                                                                  | Paterna et al, 2000 (74)    | Aurasız        | YOK       |
| 19 p13.3/2   | INSR SNPs                                                                            | McCarthy et al, 2001 (75)   | Spesifik Değil | YOK       |
|              | INSR                                                                                 | Netzer et al, 2008 (76)     | Auralı+Aurasız | rs2860174 |
|              | rs2860174 için önemsiz eğilim                                                        |                             |                |           |
| 22 q11.2     | COMT L allel (Met-Met) L allel yok                                                   | Park et al, 2007 (77)       | Aurasız        | YOK       |
|              | COMT G-A pozisyon 1947'de +                                                          | Emin Erdal et al, 2001 (78) | Spesifik Değil | Z26491†   |

Bütün bu metodolojik endişeleri adres olarak gösteren iki ailesel çalışma yayınlanmıştır. Russel ve Olsen in çalışması genel Danimarka popülasyonunu temsil eden 4000 bireyden seçilen 44 probandın eşleri ve 1. derece akrabalarında auralı ve aurasız migrenin rölatif riski ile ilgiliydi (79). Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında aurasız migrenli probandların 1. derece akrabalarının rölatif riski 1.86 (%95 CI 1.56-2.16) auralı migrenli probandların 1. derece akrabalarının rölatif riski 3.79 idi. (%95 CI 3.21-4.38) (79). Steward ve arkadaşlarının Maryland (USA) de yaptığı popülasyon bazlı bir çalışma; 73 karşılaştırılmış kontrol ve 73 migrenli probandın 1. derece akrabalarında auralı ve aurasız migrenin rölatif risk analizi ile ilgiliydi (80). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migrenli probandların 1. derece akrabalarındaki rölatif risk 1.50 idi, ancak riskteki bu artış istatistiksel olarak önemli değildi ve auralı-aurasız migren ayrı ayrı olarak analiz edildiğinde bir fark gözlenmemiştir. Araştırmacılar migren nedeniyle önemli derecede hayat standartları bozulmuş 26 probandı dikkate aldığı zaman; 1. derece akrabalarda migren riskinin 2.17 kat daha fazla artmış olduğunu buldular (80).

Kalıtım modeli ile ilgili olarak segregasyon analizi bazlı 126 aurasız migren ve 127 auralı migrenli aileyi kapsayan büyük bir Danimarka popülasyonunun analiz sonuçları; migrenin her iki tipinde kalıtımın non-mendeliyan multifaktöryel modeline sahip olduğunu göstermiştir (81). Bununla birlikte auralı migren ve aurasız migren ile ilgili bu bilgiler, genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile oluşan kompleks hastalıkların varlığını göstermiştir. Ayrıca auralı migrende aurasız migrene oranla genetik faktörlerin daha çok önem arz ettiğiyle ilgili birkaç çalışma yayınlanmıştır, fakat genetik lokusları henüz bilinmemektedir (47, 79, 82). Bununla birlikte genetik olarak şüphelenilen lokus sayısı bilinmemektedir. FHM migrenin tek monogenik varyasyonudur (35).

Non-mendeliyan hastalıklarda mutasyonlara sebep olan hastalıkların tanımlanmasında değişik metodlar kullanılabilir. Ailelerde aday markerlar veya genlerin linkage analizi; şüphelenilen lokusların haritalandırılmasında, pozisyonel klonlama ve patofenik mutasyonların belirlenmesinde kullanılabilir. Migrende non-parametrik veya serbest linkage analiz modelleri kullanılmak zorunluluğu vardır. Çünkü klasik parametrik linkage analizleri; kesin bir genetik modelin tanımlanmasına ihtiyaç duyar ve bu tanımlama non-mendeliyan hastalıklarda biraz kusurludur. Çok detaylı

metadolojik düşüncelere sahip olmayan ortak çalışmalar homojen popülasyonda işe yarayabilir (83). Bu çalışmalar sağlıklı kontrol gruplarıyla hastalar arasında polimorfik genetik bir belirleyicinin allellerinin sıklığını karşılaştırır. Metadolojik kusurların yokluğunda önemli bir farklılık ortaya çıkar. Polimorfizm şüphelenilen gende lokalizedir veya polimorfizm şüpheli gendeki dengesiz bağlantıdadır. Ancak yapılan ortak çalışmalar; test edilen genlerin normal fonksiyonu veya çalışılan hastalıkların patofizyolojisinde onların anormal fonksiyonları ile ilgili herhangi göstergenin varlığı ile ilgili bilgi sağlamamıştır (83).

Bunun aksine günümüz genetiği mendeliyen hastalıklara sebep olan genlerin tanımlanması için güçlü araçlar sağlamıştır.

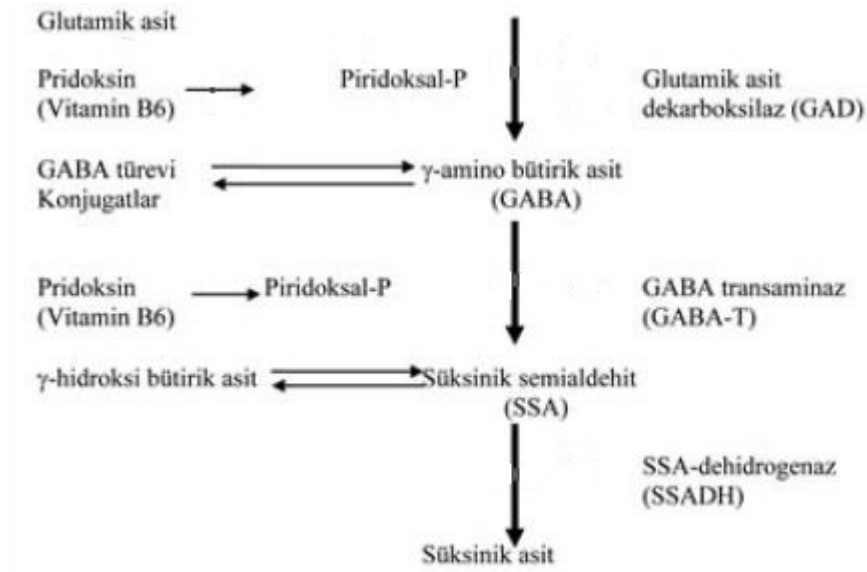
### **2.2.1. FHM nin Genetik Heterojenitesi**

FHM genetik olarak heterojendir (35, 84-87). Joutel ve arkadaşları 1993'te 19. kromozomun kısa kolunda ilk genin lokalizasyonunu yapmışlar (86), Ophoff ve arkadaşları ise nöronal P/Q tipi voltaj bağımlı -kalsiyum iyon kanallarının  $\alpha 1A$  subunitini kodlayan CACNA1A genini 1996'da tanımlamışlardır (35). CACNA1A; FHM li ailelerin yaklaşık % 50 sinde, kalıcı serebellar semptomları olan FHM li ailelerin ise tamamında mutasyona uğramıştır (37, 38, 84, 85). 1997'de ikinci bir gen; kromozom 1q bölgesinde haritalanmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar büyük bir amerikan ailesinde 1q31 bölgesinde lokalize olan önemli linkage markerları (88) ve 3 fransız ailesinde 1q21-q23 bölgesinde olan daha çok sentromerik linkage markerleri (87) bulmuşlardır.

### 3. GABA ve Fizyolojisi

GABA bir aminoasittir, merkezi sinir sisteminde ve retinada bilinen presinaptik inhibitör bir nörotransmitterdir. Santral sinir sistemindeki tüm sinapsların yaklaşık olarak %40'ının nörotransmisyonunda GABA'yı kullandığına inanılır (89, 90). GABA ağırlıklı olarak bölgesel internöronlardan salınırlar. GABA salgılayan internöronlar spinal kord dâhil tüm santral sinir sistemine dağılmıştır (91).

GABA ilk olarak 1883'te keşfedilmiş, beyin metabolizması ve işleyişi için en önemli nörotransmitterlerden birisidir. GABA akson terminallerinde sentezlenir. Glutamik asit dekarboksilaz enzimi GABA sentezi için gerekli olan enzimdir, sinir hücresinin gövdesinde üretilir ve aksonal transport yoluyla sinir hücresinin terminaline taşınır. Bu tepkimede kofaktör olarak pridoksal fosfat (Vitamin B6) kullanılır. Vitamin B6 dışında manganez, taurin ve lizin GABA sentezini ve etkisini artırır (92, 93).



Şekil 1. GABA Metabolizması

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 (93, 94).

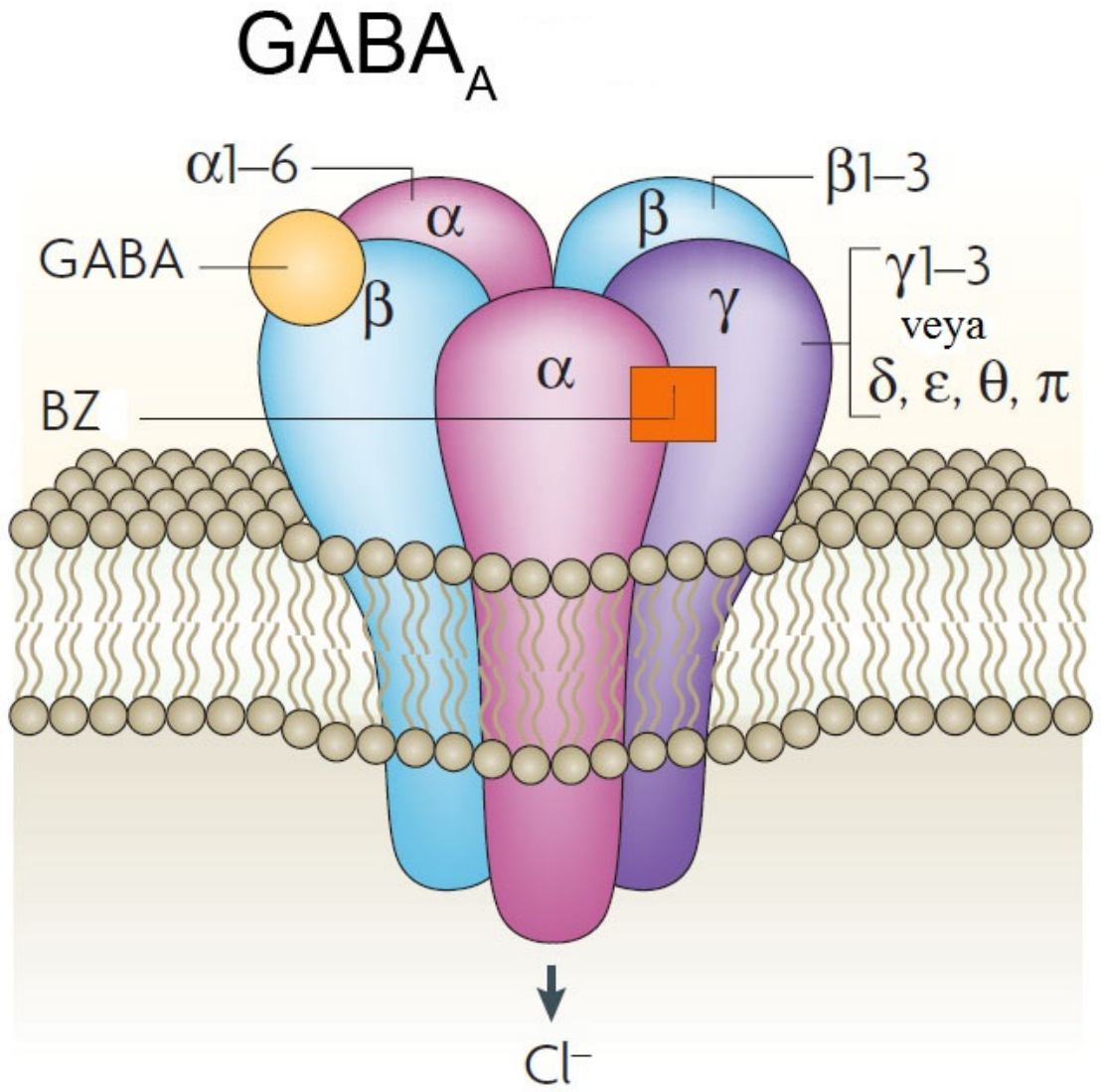
### 3.1. GABA A reseptörleri

İyonotropik reseptörlerdir ve pentamerik yapıya sahiptirler. Bu reseptörler Cl iyonuna karşı seçici geçirgendir ve selektif olarak pikrotoksin ve bikukulin ile bloke edilirler. Bu reseptörler merkezi sinir sisteminde genellikle beyin sapında, serebellumdaki purkinje hücrelerinde ve spinal kordda, periferik dokulardan ise adrenal bez, testis ve ince barsakta eksprese edilirler. GABA A reseptörü; klor iyon kanalına bağlıdır ve barbitüratlar, benzodiyazepinler ve etanol tarafından düzenlenir. 6 farklı peptid zincirinden oluşan subünitleri vardır (95).

#### 3.1.1. GABA A Heterojenitesi ve GABA A'nın Transmisyonu

GABA presinaptik nörondan sinaptik yarık içine salınır ve GABA A reseptörlerinin ekstraselüler yüzeyi üzerinde iki soydaş bölgeye bağlanır. İyon kanalı kapılı ligandların aktivasyonu; klorid iyonları için çok yüksek bir permeabilite ile sonuçlanır ve bu da membran hiperpolarizasyonu ve uyarılabilirliğinin inhibisyonuna neden olur (96). Hızlı inhibitör transmisyonuna ek olarak, GABA A'nın klorid etkisi postsinaptik nöronları depolarize edebilir ve böylece sistemde exitatör olarak rol alabilir. GABA reseptörlerinin aktivasyonu spesifik bir zaman penceresi içinde diğer depolarizan girişlerle kombine edildiği zaman, aktivasyon potansiyeli oluşumunu kolaylaştırabilir. Bu yüzden aynı sinaps üzerindeki GABAerjik girişler; intraselüler klorid konsantrasyonuna bağlı olarak değişik aksiyonlar gösterebilir (97, 98). Ayrıca GABA A reseptörleri sadece postsinaptik nöron düzeyinde değil aynı zamanda presinaptik olarak da düzenleme yapar (99).

GABA A reseptörleri; merkezi iyon kanalı çevresinde bir çiçek demeti formasyonu olan pentamerik bir hetero-oligomer olarak tanımlanır. Birçok altgrup sınıfları memeli genomunda tanımlanmıştır. ( $\alpha$ 1-6,  $\beta$ 1-3,  $\gamma$ 1-3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\rho$ 1-3 ve  $\theta$ ) (100);(101). Pentamerik oligomeri oluşturan potansiyel permütasyonlar çok önemlidir. Ancak bu subunitlerin hiçbiri GABA A subtipleriyle birlikte monte edilemez. Örneğin  $\delta$  ve  $\gamma$  subunitleri birbirini dışlar (102). Ayrıca  $\theta$  subuniti,  $\beta$  subunitlerinin yerini alabildiği gibi;  $\delta$ ,  $\epsilon$  ve  $\pi$  subunitlerinin de  $\gamma$  subuniti için bir yedek olduklarına inanılır. GABA A reseptörlerinin yapısı ve birleşimi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (103).



**Şekil 2.** GABA A Reseptörleri

### **3.1.1.1. GABAA subtiplerinin spesifik anatomik ekspresyonu**

GABA reseptör demeti aynı zamanda beyindeki her bir subunitin bölgesel dağılımına da bağlıdır (104); (105);(106). Ayrıca nöronlarda GABA A reseptörlerinin selüler ve subselüler lokalizasyonu; GABA A reseptör heterojenitesinin karmaşıklığına katkıda bulunur.  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\alpha$ -3 içeren subtipler; büyük oranda sinaptik olarak lokalize olurken, bu reseptörün subtipleri aynı zamanda sinapsların dışındada bulunmuştur. (107).  $\delta$  subuniti içeren reseptörler ise (i.e.,  $\alpha 4\beta\delta$ ,  $\alpha 1\beta\delta$ , and  $\alpha 6\beta\delta$ ) ağırlıklı olarak perisinaptik veya extrasinaptik olarak görülür (108);(109).  $\alpha 5$  içeren reseptörler de ağırlıklı olarak extrasinaptiktir. Ancak  $\alpha 5$  içeren reseptörlerin dendritlerde lokalize olup sinapslarda yüksek konsantrasyonda bulunduğuna dair güçlü fonksiyonel ve morfolojik kanıtlar vardır (110, 111).

### **3.1.1.2. GABA A reseptör aracılı iletimin 2 farklı modeli:fazik ve tonik inhibisyon**

GABA A aracılı iletim; geleneksel olarak presinaptik sinir bağlantılarından salınan GABA'nın yüksek konsantrasyonuyla (nM oranı) sinaptik reseptörlerin aktivasyonunu takip eden geçici fazik- postsinaptik inhibitör akımları ifade eder (112). Ancak extrasinaptik GABA A reseptörlerinin sürekli olarak düşük düzeydeki GABA konsantrasyonuyla aktive edildiği ve böylece kalıcı bir tonik inhibisyona aracılık ettiğiyle ilgili kanıtlar vardır. Tonik inhibisyonun keşfi günümüzde rölatif olsada yeni anlayışlar bu aktarımın önemini vurgulamaktadır (113) (114, 115);(116) (117).

Kemirgenlerin beyin parçalarındaki elektrofizyolojik kayıtlar; moleküler tabakanın hipokampal internöronları ve hipokampal dentat girus granül hücrelerinde olduğu gibi (118, 119); neokortikal 2-3 ve 5.tabakaların piramidal hücreleri (120); (121) ,ventrobazal talamik nükleusun yerini alan nöronlar (122);(123);(124) ve serebellar granuler hücreleri içeren (125) spesifik hücre tipleri ve birbirinden farklı bölgelerde tonik inhibisyon aktarımlı GABA A'nın varlığını göstermiştir. Tonik akımlarının oluşumu GABA A subtiplerinin spesifik olarak extrasinaptik ve bölgesel dağılımıyla korelasyon gösterir. Extrasinaptik reseptörlerin büyük bir kısmının  $\delta$  subuniti içerdiğine inanılır. Bu subunitin dentat girus,kortexin dış tabakaları(1-3)çok sayıda talamik röle nükleus ve serebellum da yüksek düzeyde exprese edildiği gösterilmiştir (126);(105);(127).  $\delta$  alt ünitesi; tercihen  $\alpha 4$  alt ünitesi ile ilişkilidir ve  $\alpha$ -4 ekspresyon paterni  $\delta$  subunitiyle paralellik gösterir.

### **3.1.1.3. Tonik ve fazik inhibisyonun fizyolojik önemi**

Fazik inhibisyon; sinaptik GABA A reseptörlerinin aktivasyonu ile aktarılan, milisaniyeler içinde pik yapıp düşen IPSC (inhibitör postsinaptik akımlar) ile karakterizedir (128). Bu geçici aktivasyon; basit difüzyon ve aktif transportla GABA A'nın sinaptik aralıktan hızlı bir şekilde ortadan kaldırılması nedeniyle oluşur (129). Bunun aksine extrasinaptik reseptörlerin kalıcı aktivasyonu, membran iletkenliğinin artmasıyla sonuçlanabilir (130);(114);(115).

Tonik iletkenlik; eksitatör sinyallerin zamansal ve mekânsal entegrasyonunu azaltmak için ortaya atılmıştı. Serebellar granuler hücrelerde eksitatör yollarla oluşan aktivasyon potansiyelinin sıklığı, tonik inhibisyonun farmakolojik blokajıyla değiştirilebilir. Bu hücre tiplerindeki tonik inhibisyon; GABA'nın veziküküllerden serbest salınımıyla uyarılmış, yüksek sıklıktaki aksiyon potansiyeliyle üretilmiş akımların 3 katından daha fazla bir ana inhibitör ileti oluşturur. Bu durum total inhibisyonun %90'ına katkıda bulunur. Tonik inhibisyonun büyüklüğü hücreler arasında farklılık gösterebilir.

Özet olarak hızlı ve geçici fazik inhibisyon, nöronal eksitabilitiyi inhibe eder. Bunun aksine daha düşük tip bir sinyalle olan tonik arka plan salınımının etkisi, aksiyon potansiyelini oluşturan eksitatör kapasiteyi azaltırlar.

### 3.1.2. Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında GABA Reseptörleri

Beyin fonksiyonları exitatör ve inhibitör norotransmisyon arasındaki hassas dengeye bağlıdır. GABAerjik nöronlar majör inhibitör kontrolü sağlar. Onlar; nöral ritimlerin şekillendirilmesi ve doruk noktasını zamanının kontrolüyle davranışların düzenlenmesinde anahtar bir rol oynar. GABAerjik nöronların kliniği GABA A reseptör alt tipleriyle uyumlu bir çeşitliliğe sahiptir.

Exitatör ve inhibitör aktivite arasındaki denge GABAerjik transmisyon lehine farmakolojik olarak değiştirildiği zaman; anksiyetenin düşmesi, sedasyon, amnezi, ataksi ve bilinç kaybı indüklenebilir. Diğer taraftan GABAerjik sistemdeki bir zayıflama ise uyarılma, anksiyete yerinde duramama, insomnia, abartılı reaktivite ve hatta epileptik nöbetlerle sonuçlanabilir. GABAerjik A defisiti özellikle insomnia, anksiyete bozuklukları, epilepsi ve şizofreni hastalarında gözle görülür derecede belirgindir (131-133). Bunlar aynı zamanda GABA A reseptör alt gruplarıyla bağlantılı çeşitli ailesel epilepsiler (134), alkol bağımlılığı (135, 136), davranış modundaki bozukluklar (137), depresyon (138), sosyal disfonksiyon, insomnia ve anksiyetenin yüksek düzeylerini içeren klinik tabloya sahip hastalıklarla GABA A reseptör eksikliği arasındaki hassas bir dengenin kanıtıdır.

#### 3.1.2.1. Anksiyete bozuklukları

Anksiyete bozuklukları toplumda yüksek bir prevalansa sahiptir ve 1. basamak sağlık yaklaşımının en yaygın nedenidir (139). Örneğin fenilen tetrazol klinik olarak kullanıldığında GABA A reseptör fonksiyonlarını bloke eder ve aşırı anksiyete, travmatik bir hafıza ve aşırı davranış kaçınmasına neden olur (140). Bunun aksine GABAerjik transmisyonun benzodiazepinler gibi ilaçlarla artırılması; anksiyete deneyimini engellemek için güçlü bir mekanizma ve itici bir güç sağlar.

Nörogörüntüleme; anksiyete bozukluklarındaki GABAerjik inhibisyonun rolüyle ilgili bir anlayışa karşı zıt veriler sunmuştur. C-Flumazenil kullanılan bir PET çalışmasında, GABA A reseptörüne bağlanan flumazenilde panik ataklı hastaların beyinlerinin tamamına yakınında büyük miktarda azalma olduğu gösterilmişti (141). En büyük azalma ise temporal korteks ve orbitofrontal korteks gibi anksiyetenin daha belirgin etkilediği bölgelerde görülmüştü. Radyoligand 123I- $\alpha$ -mazenil kullanılarak yapılan ilgili diğer çalışmalarda da bağlanma düzeyindeki benzer azalmalar

gösterilmiştir (142). Temporal loba bağlanan benzodiazepindeki lokalize azalma, aynı zamanda generalize anksiyete bozukluklarında rapor edilmiştir (143). Ayrıca magnetik rezonans spektroskopisi kullanılarak, panik ataklı hastalarda GABA düzeylerinin kortikal düzeylerindeki azalma gözlenmiştir (144).

Erkeklerdeki anksiyete, daha sıklıkla genetik yatkınlık ve tecrübe arasındaki bir ara yüzde oluşur. Anksiyete bozuklukları olan hastalarda görülen GABA A reseptör eksikliği bir hayvan modelinde tekrar canlandırılmıştır (145). GABA A reseptörünün  $\gamma 2$  subüniti, subsinaptik membrandaki reseptörlerin bir sunucusu olarak kabul edilir.  $\gamma 2$  subuniti genleri için heterozigot olan farelerde,  $\gamma 2$  subunitinin gen dozajı azaltılarak GABA A reseptörlerinin sinapslardaki kümelenmesi azaltılmıştır. Parsiyel bir reseptör kaybı; serebral korteks, amigdala, hipokampus gibi anksiyeteye cevap sürecini içeren çoğu önemli beyin bölgelerinde aşırı düzeyde mevcuttur. Böylece GABA A reseptör defisiti insanlarda anksiyete bozuklukları için bir predispozan faktör olarak düşünülmüştür (145).

### **3.1.2.2.Epilepsi**

Genetik kanıtlar GABA A reseptör disfonksiyonuyla epilepsi arasında direkt bir bağlantı sağlamıştır.  $\gamma$  subuniti nin extraselüler düğümünde lokalize AK289M mutasyonu, febril nöbetlerle karakterize generalize epilepsi ile ilişkiliydi (146). GABA A reseptörünün  $\gamma 2$  subunitinin bir başka mutasyonu olan arjinin kalıntılarıyla korunmuş glutamin (R43Q) mutasyonu; febril nöbetler ve çocukluk çağı absans epilepsi ile bağlantılıydı (147). Buna rağmen çocukluk çağı absans epilepsisi basit mendeliyen kalıtımla kalıtılmaz. İkinci bir nokta mutasyonu ise bu fenotipe sebep olacak kadar yeterli olarak nitelendirilemez. Ayrıca büyük olasılıkla non fonksiyonel bir allelede sonuçlanan  $\gamma 2$  subunitinin intron 6 kaynak bölgesindeki tek bir nükleotid değişikliği; febril nöbetler ve çocukluk çağı absans nöbetleriyle ilişkili bulunmuştu (148). Başka bir çalışmada ise  $\alpha 1$ -GABA A reseptörünün (A322D) mutasyonu; juvenil myoklonik epilepsili otozomal dominant bir ailede bulunmuştu (149). K289 M ve R43Q  $\gamma 2$  mutasyonlarının fonksiyonel sonuçları ise hala tartışmalıdır.(135)

### **3.1.2.3. Temporal lob epilepsi**

Temporal lob epilepside GABA A reseptör ekspresyonundaki temel değişiklikler, hayvan modellerinde ve hastalarda gözlenmiştir (131, 150, 151). CA1 hücrelerdeki yoğun kaybın GABA A reseptör fonksiyonlarındaki kayba eşlik etmesine rağmen; yaşayan nöronlarda reseptör boyanmasının artması, onların subselüler dağılımındaki spesifik alt tip değişiklikleriyle birlikte artmıştır (152). Günümüz fare modellerinde, temporal lob epilepsisinin hücresel patofizyolojisi büyük oranda yeniden yorumlanmıştır (153-155).  $\gamma 2$ , ve  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ -  $\alpha 5$  subunitlerinde bulunan immünreaktivite artışı; epileptik dentat giruslarda GABAerjik axonların potansiyel bir filizlenmesini işaret eder. Bu bulgular epileptik dentat giruslarda GABA erjik nöronların majör bir kaybına karşılık dengeleyici bir karşılık olarak nitelendirilebilir.

Sonuç olarak insan temporal lob epilepsisinde interiktal aktivite piramidal hücrelerdeki depolarize olan GABAerjik sinaptik olaylarla ilişkili bulunmuştur (156). Aslında uygun şartlar altında GABA depolarizasyon yapabilir ve aksiyon potansiyeli oluşumunu kolaylaştırabilir (97). GABA'nın sebep olduğu bu depolarizasyonun klorid gradientinde bir değişikliğe sebep olmadan belirli hücrelerde çok negatif dinlenme potansiyeline yol açmış olduğu görülür (157).

Bu yeni gelişmeler majör bir farmakolojik öneme sahiptir. Çünkü klinikte kullanılan antiepileptik ilaçların yaklaşık yarısının GABA erjik inhibitör etkiyi ya tamamen yada kısmi olarak etkilediği düşünülür (138).

### **3.1.2.4. Absens epilepsi**

Inhibitör nöronların birbirine bağlanmış ağları, santral sinir sistemi boyunca salınımları düzenler. Talamik retiküler nükleus (TRN) gibi çoğu talamokortikal salınımına katılan bir ağ; generalize absens epilepsinin karakteristik yüksek dalga nöbetleri ve uykudaki uzamalarını içerir. Yüksek dalga nöbetleri; uyku uzamalarının oluşumuna benzer şekilde olayların iyi çalışmış bir siklusuyla kaynaklanmış olmalıdır. Bu durumda TRN nöronları talamokortikal (TC) nöronları inhibe edilir, bu T-tipi kalsiyum kanallarında bir patlamaya neden olur ve TRN'nin reeksitasyonu ile sonuçlanır. TC nöronlarında T kanallarının deaktivasyonundaki TRN'nin önemi nedeniyle TRN nin absens nöbetleri için gerekli olduğunu düşünmek çok doğaldır.

Bir Anti-absens ilaç olan klonazepam; talamik ve talamokortikal bölgeledeki ritmik aktiviteyi baskılar. Günümüzde süpresyon lokusu tanımlanmıştır. Klonazepam; TC nöronlardaki GABA A  $\alpha 1$  reseptörleri üzerine etkili olduğu gibi TRN deki GABA A  $\alpha 3$  nöronları üzerine de etkilidir. İntra-TRN inhibisyonunu artıran GABA A reseptörlerinin genetik manipülasyonu; klonazepamın talamik bölgelerdeki salınımına neden olan hem etkili hemde gerekli etkiyi sağladığını göstermiştir. Bu sonuçlar; nöronal salınımlardaki inhibitör ağ kontrolleri ve anti-absens ilaç üretimi için moleküler bir hedef sağlar (158).

### **3.1.2.5.Şizofreni**

#### **a) Prefrontal kortekste GABAerjik defisit**

Kortikal GABAerjik sistemlerdeki değişiklikler; glutamik asit dekarboksilaz aktivitesinin azaldığı ve GABA'nın uptake ve salınımının azaldığı birkaç şizofrenik hastanın beyinde postmortem olarak rapor edilmiştir. Çarpıcı bir şekilde prefrontal kortekste GABAerjik avize nöronlarının axon terminallerinde, GAT-1 taşıyıcı GABA'nın %40 oranında azaldığı gösterilmiştir (159). Avize nöronları piramidal hücrelerin axonlarının iç segmentlerini inerve eder. Bu yüzden onlar bu hücrelerin eksitator outputunun düzenlenmesinde stratejik anlamda güçlü bir pozisyona sahiptir ve sonuç olarak, prefrontal kortekste nöronal aktivite paterni ve onların projeksiyon alanlarını etkiler (159). Gözlenen hastaların piramidal hücrelerinin iç akson segmentindeki GABA A- $\alpha 2$  up-regülasyonuna cevap olarak, şizofrenilerde GABAerjik transmisyonun spesifik sinaps eksikliğine değinilmiştir (160). GABA A reseptörlerin subunit varyasyonlarının oranlarındaki değişiklikler aynı zamanda şizofreniklerin prefrontal korteksinde bulunmuştur (161). Ek olarak, benzodiazepin ters agonistleri, psikojenik etkilere eşlik eder (162). Bu yüzden primat beyinde D4 dopamin reseptörleri (klozapine yüksek afinite gösteren D2 reseptör ailesinin bir üyesi); serebral korteks, hipokampus, talamik retiküler nükleus, globus pallidus gibi kritik beyin bölgelerindeki GABAerjik internöronları düzenler. Böylece klozapinin şizofrenideki faydalı etkileri kanıtlanmıştır (163). Sonuç olarak GABAerjik nöronlar; glutamaterjik eksitoksisite ve glukokortikoid hormonlar açısından özellikle kırılgan bulunmuştur. Bu durum şizofrenik beyinlerin singulat nükleuslarındaki glutamaterjik nöronların sayılarındaki belirgin artmayı açıklamıştır (164). GABAerjik inhibitör kontroldeki bir azalma, şizofreninin

semptomları için majör bir koşul olarak düşünülmüştür. GABAerjik bir disfonksiyon bu hastalığın seyrinde uzun ömürlü ve hatta ömür boyu sensitivite değişiklikleriyle kendini gösterebilir (165).

#### **b) Sensorimotor süreç**

Şizofreninin semptomatolojisi için GABA A reseptör subtiplerinin potansiyel durumu; bu hastalıkta majör bir faktör olarak kabul edilen dopaminerjik sistemin aşırı aktivitesi dikkate alınarak araştırılmıştır. Dopaminerjik sistem özellikle  $\alpha 3$ -GABA reseptörleriyle GABAerjik inhibitör kontrol altındadır (105, 106). Onların fonksiyonel rolü,  $\alpha 3$  subunit genlerin farelerdeki yokluğuyla keşfedilmiştir.  $\alpha 3$  subunit düzeyi düşen farelerde;  $\alpha 1, \alpha 2$ , ve  $\alpha 5$  subunitlerinin ekspresyonunda uyarlanabilir bir değişiklik olamadığı ve anksiyete ile ilgili davranışların normal olduğu gösterilmiştir. Ancak bu farelerde sensorimotor bilgi sürecindeki eksikliği gösteren akustik başlangıç refleksinin inhibisyon frekansında bir azalma da görülmüştü (166). Bu frekans inhibisyonundaki azalma, hiperdopaminerjik durumun sık görülen sebeplerindendir. D2 reseptör antagonisti olan haloperidol isimli bir antagonistle normale çevrilir. Frekans inhibisyonunda ki azalma sıklıkla şizofreniyi içeren psikiyatrik şartlara neden olur. Bu sonuçlar göstermiştir ki;  $\alpha 3$  selektif agonistleri, çeşitli psikiyatrik şartlardaki sensorimotor eksiklikler için etkili bir tedavi ortaya koyabilir (167). Ayrıca  $\alpha 3$  selektif agonistleri; klasik nöroleptiklerin extrapiramidal ve sedatif yan etkilerini azaltabileceğini de akla getirebilir.

Hipokampusün frekans inhibisyonunun modülasyonunda önemli bir rolü olduğuna inanılır.  $\alpha 5$  (H105R) nokta mutasyonu olan bir farede; hipokampüste GABA A reseptörlerini içeren  $\alpha 5$  subunitlerinin ekspresyonunda azalma vardır (168). Bu hayvanlarda inhibisyon frekansı azalması, spontan lökomotor aktivitenin artmasıyla birlikte (169). Böylece extrasinaptik olarak lokalize olan ve hipokampal piramidal hücrelerin tonik inhibisyonunu düzenlediği düşünülen, GABA reseptörü içeren  $\alpha 5$  subuniti; lökomotor explorasyon ve frekans inhibisyonu ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Şizofrenik beyinlerin postmortem analizinde; hipokampüste gelişimsel bölgenin yapısal anomalileri sürekli olarak ortaya çıkarılmıştır (165). Bazı anormallikler; şizofren hastalarında frekans inhibisyonunda ki eksikliği gösterdiği bilinen GABA A  $\alpha 5$  reseptörlerindeki bozuklukları da içerebilir. Selektif olarak geliştirilmiş GABAerjik

transmisyon; şizofrenilerde bilişsel ve algısal bozuklukları etkileyen nöronal senkronizasyon eksikliğinin restorasyonunda bir enstrüman olarak kullanılabilir (170).

### **3.1.2.6.Uyku bozuklukları**

Düşük dalga uykusunun oluşumu; talamokortikal sirkülasyondaki GABAerjik transmisyonun artırımını temel alarak psikolojik uykuya neden olan, ayırt edici bir özelliktir. Yapılan bir çalışmada GABAerjik eksiklik; GABA A  $\beta$ -3 reseptör reseptör subunitinde bir mutasyonun etkilediği hastalardaki kronik insomnia durumuyla bağlantılı olarak bulunmuştu (171). Bu hastalar bu mutasyon için heterozigottu. Ultra-hızlı perfüzyon teknikleri kullanılarak yapılan rekombinant human  $\alpha$ -1 $\beta$ -3(R192H) $\gamma$ -2S GABA A reseptörlerinin fonksiyonel analizi;  $\alpha$ -1 $\beta$ -3 $\gamma$ -2S GABA A reseptörleri ile karşılaştırılan desensitizasyon(duyarsızlaştırma) fazının daha düşük bir oranını ortaya çıkarmıştı. Ek olarak mevcut durumdaki deaktivasyon, mutasyona uğramış reseptörlerde daha hızlıydı. Bu bulgular; insomniaya katılan GABAerjik inhibisyonun azalma ihtimalini artırır. Sonuç olarak özellikle benzodiazepin bölge ligandlarında olan GABA A reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörlerinin kullanımının sıklığı; uyku gelişimi açısından GABAerjik inhibisyon ve uyku arasında ki bağlantı için ilave bir kanıttır.

Klasik benzodiazepin hipnotikleri; REM uykusunu baskılayarak uyku yapısını,  $\alpha$ 1 GABA A reseptörlerini diğerlerinden daha fazla etkileyerek EEG frekans profilini değiştirir (hızlı frekansları artırıp, düşük dalga uykusunu azaltır) (172). GABA A  $\alpha$ -2 reseptörlerinin diazem ile artırılması, uyku dönemindeki EEG de daha çok göze çarpan bir etkiye sahipmiş gibi görünür. GABA A  $\alpha$ -2 reseptörleri bir nokta mutasyonu ( $\alpha$ -2(H101R)) ile duyarsız hale geldiği zaman; diazem delta dalgalarının baskılanmasını indükler, Non-REM uykusundaki hızlı dalgaları artırır (>16,Hz) ve REM uykusundaki azalmış  $\theta$  dalgalarını güçlü bir şekilde artırır (173). Böylece  $\alpha$  2-GABA A reseptörleri wild-tip farelerdeki diazemin indüklediği majör elemanlardır. Benzodiazepinler; ancak  $\alpha$ -1 GABA A reseptörlerini içeren GABA A yolağıyla sedasyonu indükler. Böylece diazemin hipnotik etkisi ve onun EEG'deki etkisi moleküler düzeyde ayrıştırılabilir. Sedasyon; zolpidem gibi  $\alpha$ 1 reseptörlere öncelikli olarak afinite gösteren hipnotiklerin ana karakteristiği olarak düşünülmelidir.

İdeal olarak bir hipnotik ilaçtan, psikolojik uykunun karakteristiği olan EEG paternini desteklemesi beklenir. Benzodiazepinin indüklediği EEG değişiklikleri, bunların psikolojik uykudaki karakteristiğiyle uyuşmaz. Gelecekteki hipnotik ilaçlar öncelikli olarak uyku kalitesini geliştirmeyi amaçlayan EEG paternindeki değişiklikleri hedef almalıdır. Örneğin bir GABA-mimetik olan Gaboxadol (THIP); tercihen  $\alpha$ -4 $\beta$ -3 $\delta$  GABA A reseptör subtipleri üzerine invitro olarak etkilidir (174) ve in vivo olarak yavaş dalga uyku paternini artırır (175).

### 3.2. GABA B reseptörleri

GABA B reseptörleri metabotropik reseptörlerdir ve baklofen tarafından selektif olarak aktive edilirler. Bu reseptörler G protein aracılı işlev gösterirler ve hücrel yerleşimlerinden dolayı hem Ca kanallarını inhibe hem de K kanallarını aktive ederler. GABA B reseptörler presinaptik bölgede yerleşmiştir ve sinaptik yarıktaki genellikle çok sayıda GABA'nın presinaptik bölgeye taşıdığı zamanlarda devreye girer. GABA B reseptörleri ayrıca birçok eksitator ve inhibitör sinapslarda akson terminalinde de bulunur. A ve C den farklı olarak B reseptörleri heterodimer bir yapıya sahiptir ve herbiri 7 transmembran kısma sahip 2 alt birimden oluşur. Bu reseptörler G proteini bağımlı işlev oluştururlar. Reseptörün gönderdiği ikincil mesajcılar sonucu postsinaptik bölgede K kanalları açılır ve presinaptik Ca kanalları kapatılır (176).

### 3.3. GABA C reseptörleri

GABA A ve GABA C reseptörleri yapısal olarak birbirine çok benzer. GABA C 5 alt birimden oluşur ve bu alt birimler anyon spesifik bir kanal oluştururlar. GABA bu kanalın ekstraselüler kısmında bir bölgeye bağlanarak etki gösterir. A reseptörlerinin uyarılması ile presinaptik klor iyonu miktarı artar. Benzodiazepinlerin de bu reseptörün üzerinde bir bağlanma bölgesi bulunur. GABA C reseptörü, iyonotropik GABA reseptörlerinin bir alt tipidir. GABA C reseptörleri vertebralılarda retinal bipolar ve horizontal hücrelerde bulunur (177, 178).

#### 4. GENETİK POLİMORFİZM VE ÇESİTLERİ

Bir yaşam formundaki bireylerin DNA'larında sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülemeyecek oranlar da nadir sıklıkta görülen ve devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte olması durumu polimorfizm olarak adlandırılmaktadır. İnsanda polimorfik olan genetik özelliklere örnek verilmek istendiği zaman akla Y kromozomu heterokromatin boyutu, kan grupları, HLA, RFLP ve VNTR gibi durumlar gelebilir. Aynı genin değişik biçimlerine allel adı verilir. Allellerin kendi aralarındaki değişimi spesifik gene ve diğer birçok etkene bağlı olarak bariz şekilde fark edilen fenotipik bir etkiye sahip değildir veya önemli bir olayla sonuçlanmaz. Enzim ve protein değişkenlikleri üzerine yapılan araştırmalar; insandaki yapısal gen lokuslarının en az %30'unun polimorfik olduğunu göstermiştir (179).

Polimorfizmler günümüzde insan genetik çalışmalarında çok önemli anahtar bir role sahiptir. Bir genin farklı kalıtım kalıplarının öngörülebilmesi veya genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırt edilebilmesi son yıllarda DNA polimorfizm çalışmalarında ve bulunan polimorfizm sayısında bir patlama yaşanmasına neden olmuştur. Polimorfizmler bu bakımdan bir genetik işaretleyici gibi görev yapmaktadır ve ebeveynlik testi, suçluların tanımlanması, organ nakilleri için doku tiplmesi, yetişkin bireylerin diyabet ve kanser gibi toplumda sık görülen hastalıklara yatkınlıklarının düşük veya yüksek risk tarzında belirlenmesi, genetik hastalıkların heterozigot taşıyıcılarının tespiti, bir kromozomun özel bir bölgesindeki bir genin bağlantı analizi ile haritalanması gibi alanlarda sık bir şekilde kullanılmaktadır (180, 181).

Bir bireyin genomu genellikle kişilerde önemli bir hastalığa neden olmayan, her 200-300 nükleotidde 1-2 baz farklılığına sahiptir. Genomda meydana gelen bu değişikliklere DNA polimorfizmi adı verilir. Polimorfizmler genellikle genin proteine çevrilmeyen intron bölgelerinde gözlenir. Ancak bazı durumlarda bu değişim hastalığa neden olan bir genin proteine çevrilen exon bölgesinde veya çok yakınında da yer alabilir. Böyle bir durumun varlığında polimorfizm kavramı; bize hastalığın teşhisi için yol gösterebilir.

İnsan genomunda yer alan DNA polimorfizm örnekleri genel olarak üç grupta incelenir (182).

- a) Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP)
- b) Değişken sayıda ardışık tekrar dizi polimorfizmi (Variable Number of Tandem Repeats Polymorphism, VNTR)
- c) Basit dizi tekrarları (Simple Sequence Repeats, SSR)

**a) Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP)**

DNA sarmalı üzerinde, özgül restriksiyon endonükleaz enzimleri ile tanınan belli polimorfik bölgeler mevcuttur. Restriksiyon enzimleri ortama verildiğinde bu bölgelerde farklı uzunluklarda DNA dizileri meydana gelir ve DNA dizilerine RFLP adı verilir. Bu diziler, genellikle bir çok genetik çalışmada ve birçok hastalıkta kalıtsal marker olarak kullanılabilirler. Eğer yapılmak istenen inceleme tek bir nükleotidlik kısımdan ibaretse DNA da o bölgeye spesifik bir restriksiyon enzimi kullanılarak birbirinden farklı alleller tanımlanabilir. İnsersiyon ve delesyon sonucu oluşan polimorfizmler ise iki allele sahip oldukları için birden fazla enzimle tesbit edilebilirler (183).

**b) Değişken Sayıda Ardışık Tekrar Dizi Polimorfizmi (Variable Number of Tandem Repeats Polymorphism, VNTR)**

Bu polimorfizm örnekleri genellikle tekrarlayan dizilerden oluşan varyasyonlarla meydana gelir. DNA üzerinde ardışık tekrar eden diziler içinde yer alan, 30-60 baz çiftlik kısa dizilerden oluşur. Allel sayısı çok fazla olup, birçok restriksiyon enzimi tarafından tanımlanabilir. VNTR, restriksiyon enzimleri tarafından kesilmeden, sadece polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR) ile tespit edilebilmektedir. Tekrar azlığına veya çokluğuna göre analiz sonuçları değerlendirilir (182).

**c) Basit Dizi Tekrarları (Simple Sequence Repeats, SSR)**

DNA molekülünde yer alan bu basit dizi tekrarları çok küçük diziler olduğundan, yalnızca PCR analizi ile görülebilmektedir ve SSR örneklerinin basit diziler içinde yer alan tekrarlar olması nedeni ile polimorfik yapıya sahip oldukları düşünülür (182).

## 5. MATERYAL VE METOD

### 5.1. Araştırmanın Tanımlanması ve Yürütülmesi

#### Araştırmanın Tipi:

Bu çalışma 01.02.2013-01.06.2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı ve Palandöken Devlet Hastanesi Nöroloji polikliniklerine başvuran, klinik olarak auralı migren tanısı konulan hastalarda GABRA1 gen polimorfizminin saptanmasını amaçlayan açık uçlu bir araştırmadır. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan araştırma için onay alınmıştır.

#### 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 108 auralı migren hastası ve 107 sağlıklı kontrol grubu oluşturmuştur.

#### Araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri:

##### a) Dahil edilme kriterleri:

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

##### b) Dışlanma kriterleri:

- 1) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olmak
- 2) Migren dışında genetik bir hastalığı olan hastalar (hasta ve hasta yakınlarından alınan anamnez)

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

#### Araştırmanın yürütülmesi:

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

### **Gamma-aminobütirik asit tip A reseptör 1 (GABRA1) gen polimorfizmlerinin analizi:**

Çalışmamızda GABRA1 gen bölgesinde iki farklı tek nükleotid değişimi araştırılmıştır. GABRA1 geninde bulunan rs12658835 ve rs35166395 polimorfizmleri için Real-Time PCR yöntemi kullanılmıştır.

### **5.2. 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' ile analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında rs12658835, rs35166395 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.

### **5.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

#### **DNA izolasyonu:**

Kandan DNA izolasyon kiti (Qiagen)

Etanol (MERCK)

#### **Real-time PCR:**

Polimorfizm çalışmaları:

Type-it Fast SNP Probe PCR Kit ( Qiagen)

Snpsig Real-timePCR Genotyping Kit for rs12658835-rs35166395 (PrimerDesign)

Precision 2x qPCR MasterMix mini kit (Primer Design)

#### 5.4. 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)

#### 5.5. Kandan DNA İzolasyonu

Genomik DNA'nın tüm kandan elde edilmesinde Qiagen DNA-Mini Kit ile izolasyon prosedürü uygulanmıştır.

##### **Ön Hazırlıklar:**

İzolasyona başlamadan önce Buffer-1 (AW-1)'e 25 ml ethanol, Buffer-2 (AW-2)'ye 30 ml ethanol eklendi. Bu arada, bir pipet yardımıyla 5.5 ml proteaz solvent içeriği, cam şişe içerisindeki liyofize proteaz içerisine eklendi. (Elde edilen karışım 2 ay içerisinde tüketilecekse 2-8°C'de, değilse -20°C'de muhafaza edilir.) Örneklerden DNA izolasyon çalışmasına başlarken, ısı bloğu 56°C'ye ayarlanıp. Örnek sayısı kadar adet ependorf tüpleri ikiyeşerli gruplar halinde numaralandırıldı. Çalışmada kullanılacak örnek kadar spin kolon çıkarıldı. Örnekler vortexlenip, pipet uçları hazırlandı.

**İzolasyon:**

1. Kan örneklerin her birisinden 200 µl alınarak ependorflara aktarıldı.
2. Örneklerin üzerlerine 20'şer µl proteinaz K eklendi. Ve pipetaj yapıldı.
3. Örneklerin üzerlerine 200'er µl Buffer AL (Lysis Buffer) eklendi. Ependorfların kapakları kapatılıp, 15'er sn vortexlenip, spin santrifüj yapıldı.
4. Santrifüjlenen örnekler, ısı bloğunda (56°C'de), 15-20 dk inaktivasyona bırakıldı.
5. Isı bloğundan alınan örneklerin üzerlerine %100 ethanol'den (saf alkol) 200 µl ilave edildi. Vortex ve spin santrifüj yapıldı.
6. Daha sonra, ependorflardaki karışımların tamamı spin kolonlara dikkatli bir şekilde aktarıldı. Tüm spin kolonlar, 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
7. Bu sırada yeni boş toplama tüpleri dizildi. Spin kolonların alt kısımları atılıp, üstteki filtreler boş toplama tüplerine yerleştirildi.
8. Buffer AW-1'den 500 µl filtre kısımlarına eklenip, 8000 rpm'de 1 dk santrifüjlendi. Santrifüjden çıkan tüplerin alt kısımları atılıp, üstteki filtreler yeni boş toplama tüplerine yerleştirildi.
9. Filtre kısımlarının üzerlerine 500'er µl Buffer AW-2 eklendi. Tüm spin kolonlar, 14.000 rpm'de 3 dk santrifüj edildi.
10. Bu sırada yeni boş toplama tüpleri dizildi. Spin kolonların alt kısımları atılıp, üstteki filtreler boş spin kolonlara alındı. Tüm spin kolonlar, 14.000 rpm'de 1 dk daha santrifüj edildi.
11. Bu sırada yeni boş ependorflar hazırlanıp (1,5 µl), santrifüjden çıkarılan tüplerin altındaki toplama tüpleri atıldıktan sonra, yeni ependorflara filtre kısımları yerleştirildi. Tüplerin filtre kısımlarına 200 µl Elusyon Buffer (Buffer AE) ilave edildi.
12. Beş dakikalık bir bekleme süresinin ardından tüm ependorflar, (kapakları içe gelecek şekilde) santrifüje yerleştirilip, 8000 rpm'de 1 dk santrifüjlendi. Yapılan bu son santrifüj işleminden sonra bu kez üst (filtre) kısımları atılıp, alttaki sıvı içeren ependorfların kapakları kapatıldı. Örnekler spektrofotometrik ölçüm anına kadar 4°C'de muhafaza edildi.

### 5.6. Spektrofotometrede DNA Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü

İzole edilen DNA'lar 1/600 oranında dilüe edildi ve UV spektrofotometre cihazında DNA için spektrum aralığı 260 nm ve protein için 280 nm dalga boylarında absorbans değerleri ölçüldü. 260 nm dalga boyunda okunan absorbans değerlerinden, örneklerdeki DNA konsantrasyonu hesaplandı.

260 nm OD (optik dansite) ölçümünün 280 nm OD ölçümüne oranı, DNA'mızın protein ya da RNA ile kontamine olup olmadığı hakkında bilgi verir.  $A_{260}/A_{280}$  oranının 1,8 ile 2,0 arasında olması beklenir. OD değerinin 2,0'nin üzerinde olması RNA kontaminasyonuna, 1,8'in altında olması da protein kontaminasyonuna işaret eder. PCR sonuçlarının sağlıklı çıkması için DNA'ların saf olması gerekmektedir.

Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılmak üzere DNA'lar, DNA hidrasyon solüsyonu ile 50 ng/ µl olacak şekilde sulandırıldı. Her bir örnek için kontrol amaçlı 2 defa okuma yapılmış olup, bu yöntemle DNA örneklerinin saflığı kontrol edildi ve miktarı saptandı. DNA konsantrasyonu düşük bulunan örneklerde, istenilen değere ulaşıncaya kadar, kan örneklerinden DNA elde etme işlemleri tekrarlandı.

### 5.7. Real-Time PCR ile SNP Analizi

Elde edilen DNA'lardan GABRA1 geninde 2 adet SNP analizi yapılması planlandı.

rs12658835,rs35166395 kitleri PrimerDesign® Ltd., Southampton, UK tarafından GABRA1 (Real-time PCR Genotyping kit for GABRA1) adı altında tasarlanıp, valide edilmiştir.

#### Prosedür:

1. Master Mix, primer ve prop solüsyonları, RNase-free su, kontrol genomik DNA, Q solüsyon ve hasta/kontrol DNA'larının çözünmesi sağlandı. Solüsyonlar kullanmadan önce karıştırılıp homojenize olduğuna emin olundu.
2. Tablo 6'daki 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. Hasta ve kontrol DNA'sı her bir PCR tüpüne eklendi ve iyice karıştırıldı.
5. Rotor-Gene Q RT cihazı tablo 5 de ki değerlere göre programlandı.
6. Program bittiğinde anlatıldığı üzere sonuçların analizi yapıldı.

**Tablo 5.** rs12658835 ve rs35166395 için Real-Time PCR Programı

| Siklus   |           | Siklus dereceleri ve süreleri |
|----------|-----------|-------------------------------|
| Hold     | 1 tekrar  | 95°C 8 dakika                 |
| Siklus 1 | 10 tekrar | 1.adım 95°C 10 saniye         |
|          |           | 2.adım 60°C 60 saniye         |
| Siklus 2 | 40 tekrar | 1.adım 95°C 10 saniye         |
|          |           | 2.adım 68°C 60 saniye         |
|          |           | Okuma Orange(ROX),Yellow(VIC) |

**Tablo 6.** rs12658835 ve rs35166395 için PCR İçeriği

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| 2x Precision MasterMix            | 10µL |
| Primer/prob mix                   | 1µL  |
| RNAse/DNAse free H <sub>2</sub> O | 8µL  |
| DNA                               | 1µL  |

**Tablo 7.** Sonuçların Yorumlanması

| rs12658835 ve rs35166395 için floresans artışları | İşaretleme  |
|---------------------------------------------------|-------------|
| Sadece VIC® boyası floresansı                     | Mutant Tip  |
| Sadece ROX™ boyası floresansı                     | Wild Tip    |
| Her iki boya için floresans sinyal                | Heterozigot |

rs12658835 ve rs35166395 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. Heterozigotlarda 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.

## 5.8. Çalışma Örneği



### Allelic Discrimination Report

#### Experiment Information

|                         |                             |
|-------------------------|-----------------------------|
| Run Name                | oguzhan 126 2013-01-07 (1)  |
| Run Start               | 07.01.2013 11:28:13         |
| Run Finish              | 07.01.2013 12:59:49         |
| Operator                |                             |
| Notes                   |                             |
| Run On Software Version | Rotor-Gene 1.7.94           |
| Run Signature           | The Run Signature is valid. |
| Gain Yellow             | 5,                          |
| Gain Orange             | 5,                          |

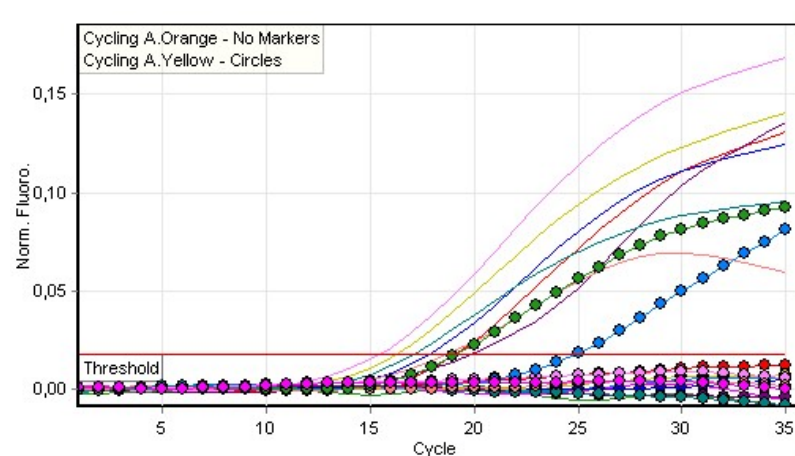
#### Allelic Discrimination Information

|                               |                            |
|-------------------------------|----------------------------|
| Digital Filter                | Light                      |
| Imported Analysis Settings    |                            |
| Left Threshold                | 1                          |
| No Template Control Threshold | 0%                         |
| Noise Slope Correction        | Yes                        |
| Normalisation Method          | Dynamic Tube Normalisation |
| Reaction Efficiency Threshold | Disabled                   |
| Start normalising from cycle  | 1                          |
| Threshold                     | .01779                     |

## Profile

| Cycle                     | Cycle Point                                                                        |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Hold @ 95°C, 8 min 0 secs |                                                                                    |
| Cycling (10 repeats)      | Step 1 @ 95°C, hold 10 secs                                                        |
|                           | Step 2 @ 60°C, hold 60 secs                                                        |
| Cycling 2 (35 repeats)    | Step 1 @ 95°C, hold 10 secs                                                        |
|                           | Step 2 @ 68°C, hold 60 secs, acquiring to Cycling A([Orange][3][3],[Yellow][2][2]) |

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



| No. | Colour                                                                              | Name | Genotype  | Cycling A.Orange | Cycling A.Yellow |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------|------------------|------------------|
| 1   |  | 1    | Wild Type | Reaction         | No Reaction      |
| 2   |  | 2    | Wild Type | Reaction         | No Reaction      |
| 3   |  | 3    | Wild Type | Reaction         | No Reaction      |
| 4   |  | 4    | Wild Type | Reaction         | No Reaction      |
| 5   |  | 5    | Wild Type | Reaction         | No Reaction      |
| 6   |  | 6    | Mutant    | No Reaction      | Reaction         |
| 7   |  | 7    | Wild Type | Reaction         | No Reaction      |
| 8   |  | WK   | Wild Type | Reaction         | No Reaction      |
| 9   |  | MK   | Mutant    | No Reaction      | Reaction         |
| 10  |  | NK   |           | No Reaction      | No Reaction      |

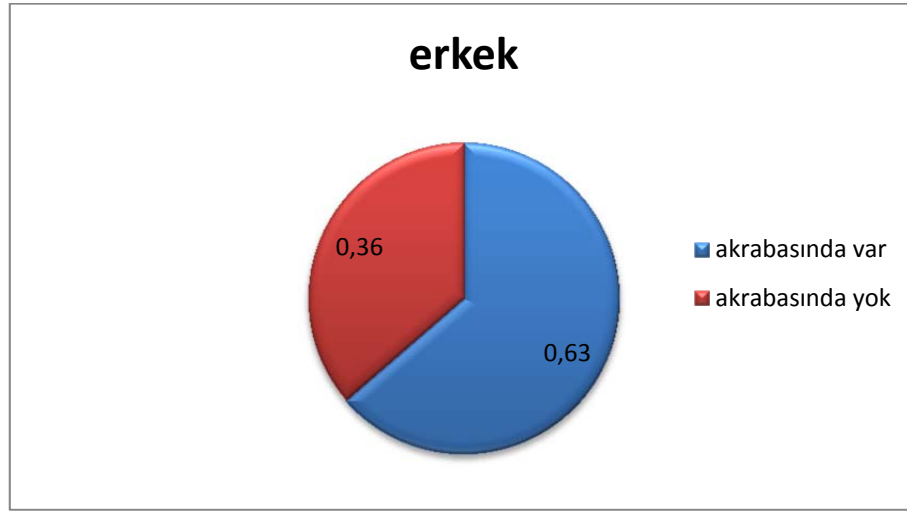
This report generated by Rotor-Gene  
Q Series Software 1.7 (Build 94)  
Copyright ©2008 Corbett Life  
Science, a QIAGEN Company. All  
rights reserved. ISO 9001:2000 (Reg.  
No. QEC21313)

## 6. BULGULAR

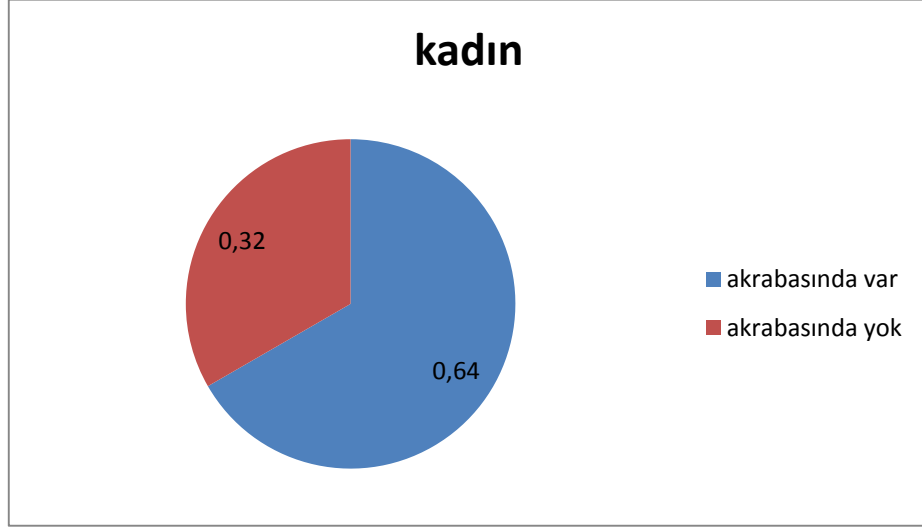
Çalışmamıza; klinik olarak auralı migren tanısı konmuş 108 hasta ve 107 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 215 kişi dahil edildi.

Auralı migreni olan hastaların 89'u (%82,4) kadın, 19'u (%17,6) erkekti. Kontrol gurubunda ise 85 (%79,4) kadın, 22 (%20,6) erkek bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol gurubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Auralı migreni olan bireylerin ailesinde cinsiyete göre bir farklılık olup olmadığı araştırıldı. Cinsiyetin akrabasında migren olup olmamasıyla ilişkisi istatistiksel olarak tespit edilmedi. (Şekil 3-4)



**Şekil 3.** Erkeklerde Auralı Migrende Akrabalık ve Cinsiyet İlişkisi



**Şekil 4.** Kadında Auralı Migrende Akrabalık ve Cinsiyet İlişkisi

Auralı Migreni olanların genel yaş ortalaması  $33,75 \pm 12,37$  iken kadınlarda  $35,02 \pm 12,26$  erkeklerde ise  $27,78 \pm 11,38$  idi. Pedigri analizinden elde edilen veriler ışığında ailesinde migren olan auralı migrenler 72 (%66,9) kişi idi. Kadın hastaların 60'ında (%67,4) ailesinde migren varken erkek hastaların 12'sinde (%29,3) ailesinde migreni olan vardı. Hastaların eğitim durumu yaş aralıkları ve meslekleri sorgulanıp Tablo 10 da ki veriler elde edildi. Bu değerler arasında istatistiksel bir fark yoktu. ( $p > 0,05$ )

Auralı migrenli hastaların cinsiyete göre klinik özellikleri incelendi. Bu çerçevede migren baş ağrısının şiddeti, ağrının karakteri, baş ağrısının lokalizasyonu, ağrının sıklığı, fiziksel aktiviteyle kötüleşip kötüleşmediği, eşlik eden semptomlar (bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, koku hassasiyeti) sorgulandı. Tablo 10 de gösterilen bu değerler arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. ( $p > 0,05$ )

Auralı migreni olan bireylerin klinik özelliklerinden olan migren baş ağrısının şiddeti, ağrının karakteri, baş ağrısının 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 %69,4'ü ağrının günlük aktivitelerini engellediğini, %30,6'sı ağrının günlük aktivitelerini

engellemediğini belirtti. Ailesinde migren olanlar dikkate alındığında bu bireylerin %79,2'si günlük aktivitesinin engellendiğini, %20,8'i günlük aktivitesinin engellenmediğini belirtti. Ailesinde migren olmayanlarda ise günlük aktivitesinin engellendiğini belirten 18 (%50) kişi varken 18 (%50) kişi günlük aktivitelerinin engellenmediğini belirtti. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı çıktı. ( $p=0,02$ ) Risk hesaplaması yapıldığında akrabasında migren olanların günlük aktivitesinin engellenmesi 2.06 kat artmış olarak tespit edildi. Bir diğer anlamlı çıkan parametrede hastalara fiziksel aktivite ile ağrı şiddetinde kötüleşme soruldu ve hastaların %67,6'sı var, %32,4'ü yok diye cevap verdi. Ailesinde migren hastalığı olanlar değerlendirildiğinde bu hastaların 79,2'si fiziksel aktiviteyle ağrı şiddetinde artma olduğunu %42,8'i ise olmadığını beyan etti. Ailesinde migren hastalığı olmayanlar değerlendirildiğinde ise hastaların %20,8'i hasta fiziksel aktiviteyle ağrı şiddetinde artma olduğunu %57,2'i ise olmadığını belirtti. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı çıktı. ( $p=0,02$ ). Diğer parametreler arasında istatistiksel bir fark yoktu. ( $p>0,05$ ) (Tablo 11)

**Tablo 8.** Auralı Migrenlilerin Cinsiyete Göre Sosyodemografik Özellikleri

|                                                  | TOPLAM (%)  | KADIN (%)   | ERKEK (%)   |
|--------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Çalışmaya Katılan Hasta Sayısı (%)               | 108 (%100)  | 89 (%82,4)  | 19 (%17,6)  |
| Çalışmaya Katılan Hastaların Ortalama Yaşı (yıl) | 33.75±12.37 | 35,02±12.26 | 27.78±11.38 |
| Ailesinde Migren Olan Hasta Sayısı               | 72 (%66,9)  | 60 (%67,4)  | 12 (%29,3)  |
| Ailesinde Migren Olmayan Hasta Sayısı            | 36 (%33,3)  | 29 (%16,7)  | 7 (%17,1)   |
| Eğitim(%)                                        |             |             |             |
| 1.Yok                                            |             |             |             |
| 2.İlkokul                                        | 60 (%55,6)  | 58 (%65,2)  | 2 (%10,5)   |
| 3.Ortaokul                                       | 13 (%12,0)  | 9 (%10,1)   | 4 (%21,1)   |
| 4.Lise                                           | 27 (%25,0)  | 16 (%18,0)  | 11 (%57,9)  |
| 5.Yüksekokul                                     | 8 (%7,4)    | 6 (%6,7)    | 2 (%10,5)   |
| Yaş Aralıkları(Yıl)                              |             |             |             |
| 1.18-29 yaş                                      | 43 (%39,8)  | 31 (%34,8)  | 12 (%63,2)  |
| 2.30-39 yaş                                      | 34 (%31,5)  | 31 (%34,8)  | 3 (%15,8)   |
| 3.40-49 yaş                                      | 23 (%21,3)  | 20 (%22,5)  | 3 (%15,8)   |
| 4.50 yaş ve üzeri                                | 8 (%7,4)    | 7 (%7,9)    | 1 (%5,3)    |
| Meslek                                           |             |             |             |
| 1.Ev Hanımı/İşsiz                                | 76 (%70,4)  | 76 (%85,4)  | ----        |
| 2.Öğrenci                                        | 18 (%16,7)  | 11(%12,4)   | 7 (%27,8)   |
| 3.Çalışan                                        | 14 (%13,0)  | 2 (%2,2)    | 12 (%63,2)  |

**Tablo 9.** Auralı Migrenlilerin Aile Öyküsüne Göre Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı

|                                   | TOPLAM (%) | Aile Öyküsü Var | Aile Öyküsü Yok |
|-----------------------------------|------------|-----------------|-----------------|
| Çalışmaya Katılan Kişi Sayısı (%) | 108 (%100) | 72              | 36              |
| Eğitim düzeyi (%)                 |            |                 |                 |
| 1.Yok                             | -          | -               | -               |
| 2.İlkokul                         | 60 (%55,6) | 43 (%59,7)      | 17 (%47,2)      |
| 3.Ortaokul                        | 13 (%12,0) | 9 (%12,5)       | 4 (%11,1)       |
| 4.Lise                            | 27 (%25,0) | 15 (%20,8)      | 12 (%33,3)      |
| 5.Yüksekokul                      | 8 (%7,4)   | 5 (%6,9)        | 3 (%8,3)        |
| Meslek                            |            |                 |                 |
| 1.Ev Hanımı/İşsiz                 | 76 (%70,4) | 50 (%69,4)      | 26 (%72,2)      |
| 2.Öğrenci                         | 18 (%16,7) | 12 (%16,7)      | 6 (%16,7)       |
| 3.Çalışan                         | 14 (%13,0) | 10 (%11,1)      | 4 (%11,1)       |
| Medeni Durum                      |            |                 |                 |
| 1.Evli                            | 74 (%68,5) | 49 (%68,1)      | 25 (%69,4)      |
| 2.Evli değil                      | 34 (%31,5) | 23 (%31,9)      | 11 (%30,6)      |
| Sigara Alışkanlığı                |            |                 |                 |
| 1.Var                             | 21(%19,4)  | 12(%16,7)       | 9 (%25,0)       |
| 2.Yok                             | 87 (%80,6) | 60 (%83,3)      | 27 (%75,0)      |

Çalışmamıza katılan hastaların incelenen sosyodemografik özellikleri (yaş, eğitim, meslek, medeni durum, sigara alışkanlığı) ailesinde migren olanlarla olmayanlar açısından değerlendirildi. Tablo 9 deki gösterilen verilerde istatistiksel bir fark bulunamadı. ( $p>0.05$ )

**Tablo 10.** Auralı Migrenlilerin Cinsiyete Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı

|                                 | TOPLAM (%)  | KADIN (%)    | ERKEK (%)    |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| Migren Baş Ağrısı Lokalizasyonu |             |              |              |
| 1. Tek taraflı                  | 83 (% 76,9) | 68 (% 76,4)  | 15 (% 78,9)  |
| 2. Çift taraflı                 | 25 (% 23,1) | 21 (% 23,6)  | 4 (% 21,1 )  |
| Migren Baş Ağrısı Karakteri     |             |              |              |
| 1. Pulsatif ( zonklayıcı)       | 94 (% 87,0) | 79 (% 88,8)  | 15 (% 78,9)  |
| 2. Diğer nitelikte              | 14 (% 13,0) | 10 (% 11,2)  | 4 (% 21,1)   |
| Migren Baş Ağrısı Şiddeti       |             |              |              |
| Orta                            | 9 (% 8,3 )  | 4 (% 4,5 )   | 5 (% 26,3 )  |
| Şiddetli                        | 24 (% 22,4) | 22 (% 24,7 ) | 2 (% 10,5 )  |
| Günlük Aktiviteleri Engeller    | 75 (% 69,4) | 63 (% 70,8 ) | 12 (% 63,2 ) |
| Migren Baş Ağrısı Sıklığı       |             |              |              |
| Hergün                          | 20 (%18,5)  | 19(%21,3)    | 1 (%5,3)     |
| Ayda 15 den fazla               | 17 (%15,7)  | 15(%16,9)    | 2 (%10,5)    |
| Ayda 1-15 arası                 | 71 (%65,7)  | 55(%61,8)    | 16 (%84,2)   |
| Fiziksel aktivite ile kötüleşme |             |              |              |
| Var                             | 73 (% 67,6) | 61 (%68,5)   | 12 (%63,2)   |
| Yok                             | 35 (% 32,4) | 28 (%31,5)   | 7 (%36,8)    |
| Eşlik eden semptomlar           |             |              |              |
| 1. Bulantı                      | 81 (%75,0)  | 73 (%82,0)   | 8 (%42,1)    |
| 2. Kusma                        | 42 (%38,9)  | 34 (%38,2)   | 8 (%42,1)    |
| 3. Fotofobi                     | 85 (%78,7)  | 72 (%80,9)   | 13 (%68,4)   |
| 5. Koku Hassasiyet              | 74 (%68,5)  | 67 (%75,3)   | 7 (%36,8)    |
| 6. Ses                          | 97 (%89,8)  | 81 (%91,0)   | 16 (%84,2)   |

**Tablo 11.** Auralı Migrenlilerin Aile Öyküsüne Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı

|                                   | Toplam<br>N(%) | Ailesinde var<br>N(%) | Ailesinde yok<br>N(%) | P değeri     |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Başağrısı Şiddeti                 |                |                       |                       |              |
| 1.Günlük aktiviteleri engeller    | 75(%69,4)      | 57(%79,2)             | 18(%50,0)             | <b>0.002</b> |
| 2.Günlük aktiviteleri engellenmez | 33(%30,6)      | 15(%20,8)             | 18(%50,0)             |              |
| Başağrısı Karakteri               |                |                       |                       |              |
| 1.Pulsatif( zonklayıcı)           | 94(%87,0)      | 63(%87,5)             | 31(%86,1)             | 0.839        |
| 2.Diğer nitelikte                 | 14(%13,0)      | 9(%12,5)              | 5(%13,9)              |              |
| Başağrısı Lokalizasyonu           |                |                       |                       |              |
| 1.Tek taraflı                     | 83(%76,9)      | 56(%77,8)             | 27 (%75,0)            | 0.810        |
| 2.Çift taraflı                    | 25(%23,1)      | 16(%22,2)             | 9 (%25,0)             |              |
| Migren Başağrısı sıklığı          |                |                       |                       |              |
| 1.Ayda 15 veya daha fazla         | 20(%31,9)      | 17(%23,6)             | 3(%8,3)               | 0.153        |
| 2.Ayda 1-15 arası                 | 17(%32,0)      | 11(%15,3)             | 6(%16,7)              |              |
| 3.Ayda 1 veya daha az             | 71(%35,1)      | 44(%61,1)             | 27(%75,0)             |              |
| Fiziksel aktivite ile kötüleşme   |                |                       |                       |              |
| 1.Var                             | 73 (%32,4)     | 57(%79,2)             | 18(%20,8)             | <b>0.002</b> |
| 2.Yok                             | 35 (%67,6)     | 15(%42,8)             | 20(%57,2)             |              |
| Eşlik Eden Semptomlar             |                |                       |                       |              |
| 1-Bulantı                         | 81(%75)        | 54(%66,6)             | 27(%33,4)             | 0.73         |
| 2-Kusma                           | 42(%38,9)      | 32(%76,1)             | 10(%23,9)             | 0.09         |
| 3-Fotofobi                        | 85(%78,7)      | 53(%62,3)             | 32(%37,7)             | 0,06         |
| 4-Koku Hassasiyeti                | 74(%68,5)      | 48(%64,9)             | 26(%35,1)             | 0,55         |
| 5-Ses Hassasiyeti                 | 97(%89,8)      | 62(%63,9)             | 35(%36,1)             | 0,07         |

Auralı migreni olan bireyler, tetikleyici faktörlerden olan mental gerginlik ve stres, uyku düzensizliği, gürültü, açlık, parlak ışık, menstürasyon, hava değişikliği (sıcak-soğuk), herhangi bir yiyecek yada içeceğin ağrıyı tetiklemesi yönünden sorgulandı. Alınan cevaplar cinsiyet durumuna göre gruplandırılıp incelendi. Bu veriler arasında anlamlı fark olan durum tespit edilmedi. ( $p>0.05$ ) (Tablo 12 )

**Tablo 12.** Auralı Migrenlilerde Tetikleyici Faktörlerin Cinsiyete Göre Etkili Olma Yüzdeleri

|                                | Genel % | Kadın % | Erkek % | P değeri(*) |
|--------------------------------|---------|---------|---------|-------------|
| Mental gerginlik ve stres      | 91,68   | 92,55   | 84      | 0.72        |
| Uyku düzensizliği              | 69,64   | 72,01   | 60,52   | 0.26        |
| Gürültü                        | 79,46   | 82,63   | 65,4    | 0.38        |
| Açlık                          | 62,5    | 63,04   | 60      | 0.35        |
| Parlak ışığı                   | 62,5    | 63,04   | 60      | 0.18        |
| Hava değişikliği (Sıcak-Soğuk) | 65,47   | 68,74   | 50,7    | 0.91        |
| Yiyecek/İçecek                 | 21,58   | 20,12   | 25,2    | 0.38        |

(\*)P< 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı sayılmaktadır.

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

1. Derece: anne, baba, çocuklar, kardeşler
2. Derece: amca, dayı, hala, teyze, büyükanne, büyükbaba
3. Derece: kuzenler ve daha uzak akrabalar

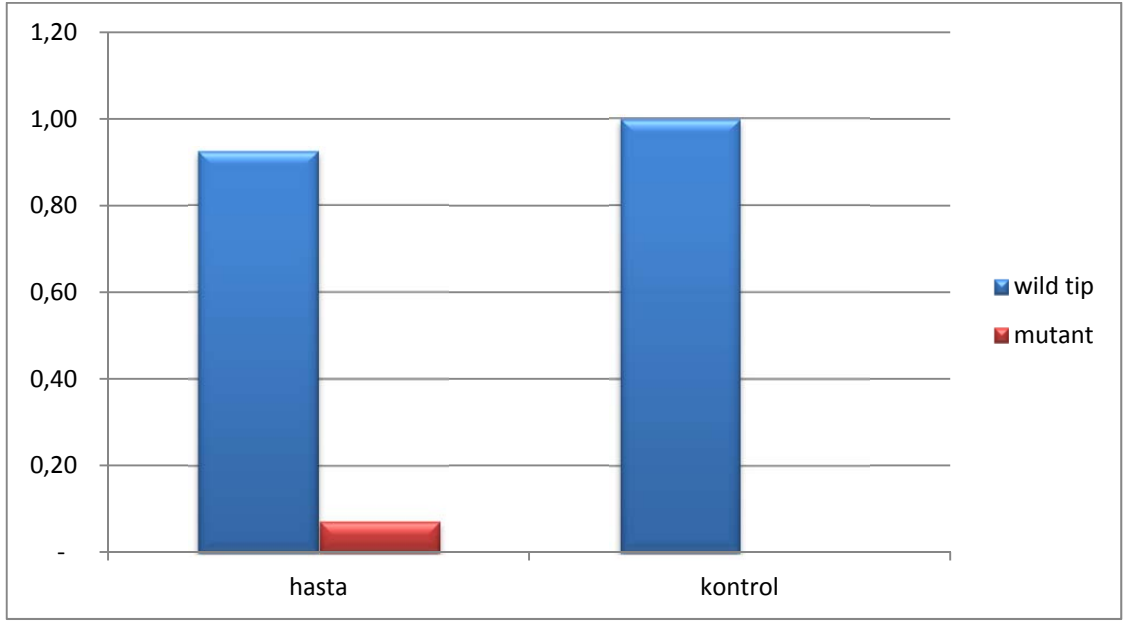
olarak belirlendi ve hastalardan elde edilen verilerle Tablo 13 oluşturuldu. Oluşturulan grupta istatistiksel bir fark saptanmadı. ( $p>0.05$ )

**Tablo 13.** Auralı Migrenin Akrabalık Derecesi ve Cinsiyetle Değerlendirilmesi

|                                 |                                   | Genel    | Auralı Migreni olan Kadınların | Auralı Migreni olan Erkeklerin |
|---------------------------------|-----------------------------------|----------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>1.derece yakınlıkta olan</b> | 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                        |
| <b>2.derece yakınlıkta olan</b> | 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                        |
| <b>3.derece yakınlıkta olan</b> | 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                        |

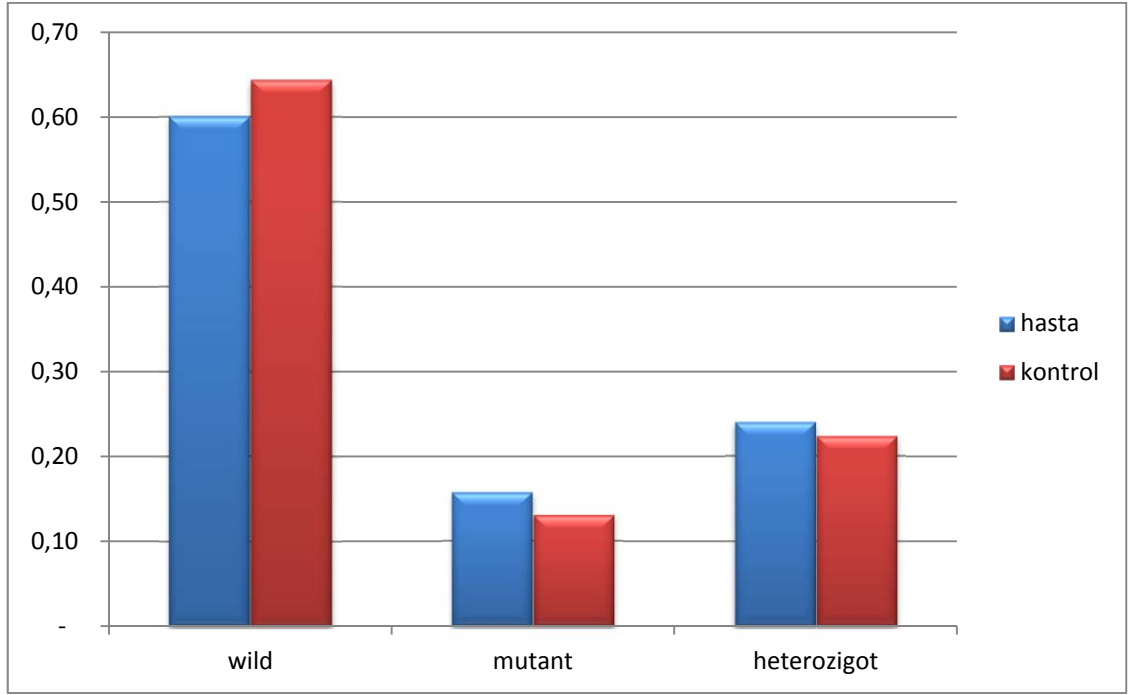
Auralı migrenli bireylerden ve kontrol gurubundan alınan kan örneklerinden elde edilen DNA’larda GABRA1 geninde rs12658835 ve rs35166395 polimorfizmleri araştırıldı. rs12658835 incelemesinde hasta gurubunda 8 (%7) mutant genotip, 100 (%93) homozigot wild genotip tespit edildi. Kontrol gurubunda ise tüm bireyler wild tip homozigot genotipe sahipti. Hasta ve kontrol gurubu kıyaslandığında p değeri 0.007 çıkarak hasta grubu tarafına anlamlı bulundu.( $p<0.05$ )(Şekil 5)

rs35166395 için yapılan incelemede hasta grubunda 65 (%60) wild tip genotip 17(%16) mutant tip genotip 26(%24) heterozigot tip genotip tesbit edildi. Kontrol gruplarında ise 69(%65) wild tip genotip 14(%13) mutant tip genotip 24(%22) heterozigot tip genotip tesbit edildi. Hasta ve kontrol gurubu kıyaslandığında istatistiksel bir fark yoktu. ( $p>0.05$ ) (Şekil 6)



**Şekil 5.** rs12658835 Polimorfizm Değerlendirmesi

| rs12658835 | Hasta | Kontrol |
|------------|-------|---------|
| Wild Tip   | %93   | %100    |
| Mutant Tip | %7    | 0       |



**Şekil 6.** rs35166395 Polimorfizm Değerlendirmesi

| rs35166395      | Hasta | Kontrol |
|-----------------|-------|---------|
| Wild Tip        | % 60  | % 65    |
| Mutant Tip      | % 16  | % 13    |
| Heterozigot Tip | % 24  | % 22    |

## 7. TARTIŞMA

Migren kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür ve hemen her yaş grubunda başlama potansiyeli olsa da ağırlıklı olarak genç ve orta yaşlı bireyler de daha sık ortaya çıkar (184). Toplam 108 kişi olan auralı migren hasta grubumuzun %82,4'ü kadın, %17,6'sı erkekti ve hastaların yaş ortalaması  $33.75 \pm 12.37$  idi. Hastaların %39,8'i 18-29 yaş arası, %31,5'i 30-39 yaş arası, %21,3'ü 40-49 arası %7,4'ü de 50 yaş ve üzeriydi ve yaş dağılım oranları literatür ile benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda migrenin eğitim düzeyi düşük olanlarda ve iş statüsü düşük olanlarda daha sık görüldüğü tesbit edilmiştir (185). Bizim hastalarımızın eğitim durumuna bakıldığında %55,6'sı ilkokul, %12'si ortaokul %25'i lise ve %7,4'ü yüksekokul mezunu idi. Ayrıca hastaların %70,4'ü ev hanımı/işsiz, %16,7'si öğrenci ve %13,0'ü çalışan grubundaydı.

Migren ataklarına otonomik bulguların eşlik ettiği ve migren ataklarının başlamasında hipotalamus ve korteksin spesifik duysal alanlarının önemli rol oynadığı öne sürülmüştür. Çalışmamıza alınan 81 hastada (%75,0) bulantı, 42 hastada (%38,9) kusma, 85 hastada (%78,7) fotofobi, 74 hastada (%68,5) kokuya hassasiyet, 97 hastada (%89,8) sese hassasiyet gibi otonomik bulgular tesbit edilmiştir. Migren ataklarının sıklığı hem farklı hastalar arasında hem de tek bir hastanın ayrı ayrı atakları arasında büyük ölçüde farklılıklar arz etmektedir. Hastalarda migren ataklarının ortalama sıklığı ayda 1-2 ataktır fakat yılda <1 ile >50 atak arasında olacak şekilde hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir (184). Çalışmamızdaki migrenlilerinin son 1 yıldaki atak sıklıklarına bakıldığında %18,5'i her gün, %15,7'si ayda 15'ten fazla, %65,7'si ayda 1-15 arası sıklıkta atak geçirmekteydi.

Migrenin kalıtsal bir hastalık olduğunu gösteren günümüze kadar bir çok kanıt sunulmuştur. Büyük popülasyonlarda yapılan deneyler göstermiştir ki; migrenlilerin ailelerindeki migren hastalığındaki rölatif risk, migren olmayan kontrol gruplarına göre 3 kat artmıştır (186). Büyük nasyonel ikiz bireylere ait kayıtlar; monozigotik ve dizigotik ikizlerde migrenle ilgili büyük bir uyum olduğunu kanıtlamıştır (48). Bunun dışında auralı migrende genetik etkileşimin aurasız migrenden daha güçlü olduğunu gösteren 2 tane popülasyon bazlı çalışma yayınlanmıştır (80, 81). Ancak daha sonra

yapılan çalışmalarda hem auralı hemde aurasız migren için aday gen varvasyonları tanımlanmıştır. Geçmişte inkomplet penetrans ve yüksek varyasyon gösteren expresivite durumları birçok araştırmada büyük şaşkınlıklara yol açmasına rağmen; çoğu migren taşıyıcısının yaygın formlarındaki segregasyon analizleri sonucu herhangi bir mendeliyen patern tanımlanamamıştır.

Migren genetiği üzerine yapılan çalışmalar; auralı ve aurasız migren gruplarının kendine ait kompleks özellikleri yüzünden oldukça karmaşıktır. Her iki hasta grubunda kusma olmadan mide bulantısı, ışık ve sese karşı duyarlılık, 4 saat veya daha fazla süren ciddi tekrarlayan baş ağrıları görülür. Ancak auralı migren hastalarında fokal nörolojik disfonksiyonun geçici epizodlarını içeren ataklar görülebilir. Daha yaygın olarak auralı migren; 5 ile 60 dakika sürebilen, her iki görme alanının özdeş kısmında görme kaybını takip eden, bimodal ışıldama veya yıldız görüntüsüyle karakterizedir. Daha az yaygın olarak auralı migren hastalarında konuşma bozuklukları, tek taraflı extremitte zayıflığı, halsizliği takip eden tek taraflı parestezi epizodları görülebilir. İşte bu noktada auralı ve aurasız migren için şüphelenilen genlerin birbiriyle aynı mı yoksa farklı mı oldukları konusunda tam da net bir ayırım yoktur. Ancak günümüzde uygun tedavi için benzer yaklaşımları içeren hem ayrı hem de ortak karakteristik özellikler ile ilgili çok önemli klinik çalışmalar vardır (187).

Kallela ve arkadaşları tarafından 2001 yılında, 4 veya daha fazla migren hastasının bulunduğu 210 aile üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %3,2'sinde baş ağrısı olmadan aura, % 11'inde sadece auralı migren, %23,5'inde sadece aurasız migren, %40,6'sında hem auralı hemde aurasız migren ve %20,3'ünde IHS kriterleriyle uyuşmayan aura benzeri semptomlar bulunmuştur (188). Aynı zamanda auralı migren hastalarında, auranın adölesan ve 20'li yaşlarda arttığı, 30'lu ve 40'lı yaşlarda ise azalma eğiliminde olduğuyla ilgili çalışmalar vardır (187). Bu yüzden kategoriler tam olarak belirlenmemiştir. Auralı ve aurasız migren birlikteliği bu 2 sendromun muhtemel çakışmasını göstermiştir. Ancak 2002 yılında Russell ve arkadaşları tarafından Danimarka'da ikizler üzerine yapılan bir çalışmada, auralı ve aurasız migren birlikteliği olan çok sayıdaki ikiz hastada yapılan gözlemlerde; genel popülasyonda beklenen prevalansdan farklı bir değişiklik olmadığı ve genetik olarak bu iki bozukluğun birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir (189). Diğer bir yandan auralı ve aurasız migren

için 4q bölgesinde küçük bir alanda benzer çalışmalar rapor edilmiş, tek bir gendeki değişimlerin auralı veya aurasız olarak sonuçlanabileceği veya genlerin bir birine çok yakın yerleşimli olarak birlikte exprese olabileceği gösterilmiştir (190, 191). Bu durumun makul bir izahı ise belirli genlerden bazıları sadece baş ağrısından, bazıları sadece auradan, bazıları da her ikisinden sorumludur. Bu yüzden migren genetiği oldukça kompleks ve heterojendir.

Migren etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Bugün için migren fizyopatolojisinde genetik ve çevresel faktörler, intra ve ekstrakranial vasküler değişiklikler, hipotalamik disfonksiyon, nörotransmitterler, trigeminovasküler anormallikler ve nörojenik inflamasyonun ortak rol oynadığı kabul edilmektedir. Migren baş ağrısı genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli nöronal-vasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkar. Stres, uykusuzluk, yiyecekler, nitrogliserin gibi ilaçlar vb. bazı dış etkenlerin atakları başlattığı, noradrenerjik ve serotonerjik sinir liflerini uyarak intrakranial damarların vazodilatasyonuna, trigeminal siniri uyarak inflamatuvar nöropeptidlerin salınmasına, sonuçta vazodilatasyon, inflamasyon ve ağrının oluşmasına yol açtığı düşünülmektedir (192).

Migren yüksek oranda günlük hayatı kısıtlayıcı yaygın ve masraflı bir nörolojik hastalıktır. Migren hastalarının yaklaşık % 30'unda; genellikle 5-20 dakika süren; motor, sensorial ve vizüel semptomları içeren bir 'Aura' dönemi görülür (193). Aura oluşumunun altındaki mekanizmanın kortikal kan akımındaki değişiklikler olduğuna inanılmış ve kortikal yayılan depresyon (Cortical Spreading Depression-CSD ) formları üzerinde geniş çalışmalar yapılmıştır. Nöronal teorinin temel özelliği 'Kortikal Yayılan Depresyon'dur. Bir nöro-gliyal depolarizasyon olan CSD'nin temelinde ekstrasellüler ve intrasellüler alanlar arasındaki iyon dağılımının değişimi yatmaktadır. Deneysel çalışmalarda, santral sinir sistemindeki gri maddede mevcut elektrolit dengesi değiştirildiğinde yayılan depresyonun daha kolay veya kendiliğinden oluştuğu gösterilmiştir (194). CSD'nin oluştuğu hemisferde bu elektrolit değişimleri gözlenir ve astrositler bu değişimlerin oluşumunda önemli rol oynarlar (195). Astrositler; gap junctionlar vasıtasıyla gerçekleşen intrasellüler kalsiyum artışına aracılık ederler. Bu astrositik kalsiyum akımları muhtemelen CSD'nin indüklenmesinden sorumludur (196). Bu nedenle auralı migren tedavisinin gelişimi açısından CSD farmakolojisinin detaylı

bir şekilde anlaşılması çok önemlidir (197). CSD kimyasal, elektriksel ve mekanik bir stimülasyonla tetiklenebilir. CSD; korteks boyunca yayılan nöronal membran rezistansında azalmayı gösteren veya kısa süreli bir depresyonu takip eden glial depolarizasyon ve geçici bir kısa nöronal dalga ile sonuçlanır. Günümüz çalışmaları; topiramat ve valproat gibi ilaçların deney hayvanlarında CSD'nin tetiklenmesini inhibe ederek, auralı ve aurasız migren ataklarının ciddiyeti ve sıklığında bir azalmaya sebep olduğunu göstermiştir (198-200). Topiramate; voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını ve sodyum iyon kanallarını düzenleyerek GABA inhibisyonunu potansiyalize ettiği gibi, NMDA ve AMPA reseptörlerini içeren excitatör glutamat transmisyonunun blokajını da stimüle eder (201, 202). Valproate ise trigeminovasküler sistemde daha fazla rol oynayan GABAerjik transmisyonla ilgili sodyum kanalları üzerinde rol oynayan bir ilaçtır (203, 204). Holand ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; CSD'nin farmakolojisini daha iyi anlama bakımından; kediler ve fareler de CSD ile ilgili hiperemiyi indüklemek için mekanik bir stimülasyon kullanarak; glutamat, AMPA, GABA-A ve GABA-B reseptörleri üzerinde deneyler yapılmış, hem GABA A hem de GABA B reseptör agonistlerinin kedilerde daha az olmakla birlikte farelerde nöronal ateşleme ve hiperemi dalgasını inhibe ettikleri gösterilmişti. Buldukları daha önemli bulgu ise GABA A agonistlerinin yayılım hızını inhibe ettiği gibi kan akım değişikliklerinin yayılımını da etkileyebilmesi olmuştu (205).

Joachim ve arkadaşları auralı ve aurasız migrenli yetişkin hastalarda, kortikal inhibisyon durumundaki değişiklikleri gözlemlemek için yaptıkları çalışmada; sağlıklı kontrol ve migrenli adultlarda görsel olası bir varyasyon paradigması kullanarak ve dinlenme koşulları esnasında kortikal preaktivasyon koşulları ve motor cevabın süreç sonrası koşulları altındaki kortikal inhibisyonunu ölçerek transkranial manyetik stimülasyon sonrası kortikal sessiz periyod (Cortical Silent Period-CSP) incelemesi yaptılar. Bu çalışma sonucunda CSP'nin auralı migreni olan bireylerde azaldığını ve bu azalmanın GABAerjik inhibisyon ile ilgili olduğunu buldular (206). Transkranial manyetik stimülasyon sonrası CSP (207); GABA nörotransmitteri tarafından kontrol edilen bir kortikal inhibisyon ölçümüdür (208).

GABA; beynin korteksindeki ağ etkileşimleri ve nöron uyarımını kontrol eden majör bir santral sinir sistemi nörotransmitteridir, iyonotrofik GABA A - GABA C ve

metabotrofik GABA B reseptörleri aracılığıyla işlev görür. Bu üç reseptör içinde günümüzdeki bulgular; özellikle eksitasyon/inhibisyon dengesi için GABA A reseptör heterojenitesinin önemi ve epilepsiyle ilişkili olması nedeniyle GABA üzerine yoğunlaşmıştır (209). Özellikle GABA A;  $\alpha(\alpha1-\alpha6)$ ,  $\beta(\beta1-\beta3)$ ,  $\gamma(\gamma1-\gamma3)$   $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ , ve  $\rho$  ( $\rho1-\rho3$ ) gen ailesi subunitlerini kodlayan proteinlerin çeşitli kombinasyonlarından oluşan pentamerik klorid iyon kanallarından oluşmuştur. GABA A  $\alpha1-\beta2-\gamma2$  subunit kombinasyonu özellikle bütün beyin bölgelerinde en çok bulunan reseptördür (210). Bu subunitleri kodlayan genlerin disfonksiyonu; iyon kanal kapılarını, ekspresyonu ve hücre yüzeyindeki GABA A reseptör trafiğini etkiler. Bu genlerin aynı zamanda beyindeki nöronal aktivitenin düzenlenmesi için gerekli önemli ilaç hedeflerini de etkilediğine inanılır (211). Benzodiazepinler, gabapentin, fenobarbital, topiramid gibi antiepileptik ilaçların hepsi GABA A reseptörü üzerinden etkilidir (212).

GABA genleri üzerinde Plummer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; migrenli hastalarda GABA genlerinde down regülasyon gösterilmiştir (95). Bu durum migren tedavisinde GABA reseptör agonistlerinin kullanılması fikrini ortaya atar ve ilgili ilaçların GABA A reseptör bağlanması migren sürecini etkileyebilir (203). Bir GABA B reseptör agonisti olan baklofenin migrenli bireylerde migrenin başlamasını önleyebildiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (213). Tüm bu araştırmalar göz önüne alındığında her iki reseptör tipinin de migren patofizyolojisinde rol oynadığını söylemek doğru bir yaklaşımdır ve migren tedavisinin her iki reseptörü kapsayacak şekilde düzenlenmesi gerektiği sonucu çıkarılabilir. Ancak önceden GABA reseptör agonistleri ile migrenli bireylerde yapılmış çalışmalarda başarıya ulaşamamış yada beklenildiği düzeyde başarı sağlayamamış örnekler de bulunmaktadır. Mesela bir GABA analogu olan Gabapentin migrenli bireylerde kullanılmış ancak hastaların sadece %46,4 ünde beklenen tedavi başarısına ulaşmıştır (214). Yinede bu ve benzeri sonuçlar bütün migren hastalarının GABA hedefli tedaviden fayda bulabileceğini ve bunun üzerine detaylı bir şekilde gidilmesi gerektiğini göstermektedir. Plummer ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise migrenli bireylerde iki GABA reseptör geninde ekspresyon değişiklikleri tanımlanmıştır. Bu çalışmada özellikle GABRA3 ve GABBR2 genlerindeki ekspresyon değişikliklerinin migrenin patofizyolojisinde rol oynayabileceği, bu genlerin migrenli bireylerde biyomarker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Eğer yapılan tahliller sonucu böyle bireyler

tespit edilebilirse bu hastalarda GABA agonistlerinin denenmesi hastalar açısından çok yararlı olabilir (95).

GABA üzerinde sadece santral sinir sistemi nörotransmitter etkileşimleri etkili değildir. Ovarian hormonlar kadınların santral sinir sisteminde önemli bir etkiye sahiptir. Onlar nörolojik hastalıkların patogeneğinde de çok sayıda nörotransmitteri düzenlerler. Migren kadın yaşamı boyunca ovarian hormon değişikliklerinden etkilenir ve kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görülür (215). Migren genellikle menarş esnasında, gebeliğin 2. ve 3. trimestrları esnasında başlar ve uzun süren menopozdan sonrada sıklıkla tekrarlar (216, 217). Menapoz kliniğine başvuran kadınların %24-29'u migren hastalığına sahiptir (218).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; kadınlarda migrenin en önemli tetikleyicisi menstrual siklusun luteal fazında östrojenin doğal düşüşüdür. Eğer östrojen çekilmesi migreni tetikleyebiliyorsa o zaman hormon stabilitesinin etkisi birçok migren atağıyla ilgili olabilir. Perimenapoz esnasında öngörülemeyen iniş çıkışlar gösteren östrojen düzeyleri; aurasız migrenin dahada kötüleşmesi ve akıbetinde vazomotor semptom ve düzensiz periyodlarla birlikte (219).

GABAerjik nöronlar ovarian steroidler tarafından güçlü bir şekilde düzenlenir. Östrojen glutamik dekarboksilazı artırarak GABA salınımını ve GABA reseptör sayısını artırabilir (220). Östrojenin aynı zamanda GABA reseptörlerini potasyum kanallarından ayırma özelliği de vardır. Bu ayrılmalar tipik olarak GABA tarafından indüklenen nöronal membranın hiperpolarizasyonunu inhibe eder ve nöron cevabının hassasiyetini artırır. Bir progesteron olan allopregnanolone; farelerin spinal kord nöronlarında GABA A reseptörlerinin aşılma zamanını artırır ve böylece bu nöronların nöroinhibitör etkilerini artırır (221).

Kortikal GABA düzeyleri menstrüel siklusun değişik fazlarında çok çeşitli farklılıklar gösterebilir. Sinaptik GABA A reseptörlerinin hipokampüste fazik inhibisyona extrasinaptik reseptörlerin ise dentat girusta tonik inhibisyona aracılık ettiği, farelerde hipokampusün spesifik olarak alt cisminde nöronal exitabiltede östrojen siklusu alakalı değişikliklerin extrasinaptik  $\delta$ - GABA A reseptörleriyle olan ilişkisi Wu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.(222)

Tüm bu migren ve ovarian hormonlar arasındaki ilişki göz önüne alındığında jinekolojik migren hastalarında; NSAID, COX inhibitörleri, triptanlar, SSRI ve hormon tedavisi dışında bir GABA molekülünün taklidi olarak kullanılan gabapentin ilacında kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır (223).

Son yıllarda GABA ile ilişkili ortaya çıkan hastalıklardan biride Fragile X Sendromudur. Hiperaktivite, sese karşı hipersensitivite, abartılı korku, otizmin en sık genetik sebebi olan Fragile X Sendromlu hastalarda yaygın görülen davranış bozukluklarıdır. FMR1 üzerine yapılan çalışmalar göstermiştir ki; serebral korteks, korpus striatum, amigdala gibi beyin bölgelerinde görülen GABAerjik tranmisyonadaki azalmalar Fragile X sendromundaki davranış bozukluklarının ana sebebidir. Bu sebeple GABAerjik sistem bazı Fragile X sendromu fenotiplerinde tedavi için bir hedef olarak gösterilebilir. Serrano ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada bir GABA A reseptör agonisti olan THIP (gabaxodol)'in amigdalada nöronal uyarılabilirlikteki eksikliği düzeltebileceği ve bazı davranış bozukluklarını onarabileceğini göstermiştir. Ayrıca gabaxodol'un Fragile X'e bağlı mental retardasyonlu hastalarda hiper aktivitenin ve sese bağlı hassasiyetin azalmasında etkisi olabileceğini kanıtlamışlardır. Fakat gabaxodol; korku veya ürkek davranışlar üzerine herhangi bir etki göstermemiştir. Bu durum göstermiştir ki; GABAerjik transmisyonu artırmak spesifik davranış fenotiplerini düzeltebilir ve özellikle GABAerjik sistemdeki tonik inhibisyonu hedef almak, Fragile X sendromunda ki davranışsal bulguların azalmasında önemli bir rol oynayabilir (224).

2009 yılında Kumari ve arkadaşları; epilepsi hastası olan kuzey Hindistanlı bireylerde farmakorezistans ve nöbetlerdeki şüpheleri aydınlatma adına GABRA 1 ve GABRG 2 genlerindeki mevcut single nükleotit polimorfizmlerinin rolünü bulabilmek için PCR-RFLP yöntemiyle bir çalışma yaptılar. Bu çalışma sonucunda GABRA 1 geninde homozigot mutasyonu olan epilepsili hastalarla multidrug rezistans arasında güçlü bir ilişkinin varlığını gösterdiler (225). Antiepileptik ilaç tedavisinde çok sayıda gelişme olmasına rağmen, epilepsi yüksek doz uygulaması gerçekleştirilen çoklu tedaviye uygun hastaların önemli bir bölümünde hala kontrol edilememektedir. İlaça cevap verme açısından bireyler arasında farklılıkların olduğu çok sayıda örnek söz konusudur. Genler arası ilişkiler; çoğu ortak karmaşık hastalıkların veya şartların oluşumunun altında yatan temel süreç olarak düşünülmektedir. Antiepileptik ilaç direnci

hakkında gerçekleştirilen gen ilişkisine yönelik çalışmalar, potansiyel olarak temel etkiye sahip olan bireysel genetik çeşitlilik üzerine yoğunlaşmaktadır. Ama bu çalışmaların hiç biri antiepileptik ilaç direncine yönelik, güçlü ve tek gen etkisi için bir kanıt bulamamışlardır. Bunun nedeni, sadece veya kısmen olmak üzere diğer genlerle olan etkileşimlerinden kaynaklı gen etkilerini tespit etmede parametrik istatistik yöntemlerin kısıtlarından kaynaklanmaktadır.

2011 yılında kim ve arkadaşları tarafından yapılan, antiepileptik ilaç direncinin, herbirinin bir diğeri üzerine düşük seviyede etkileşimi olan birkaç genetik çeşitlilikteki çok genli düzensizlik olduğu hipotezinin çalışıldığı bir çalışmada, yeni bir istatistik yöntem olan çok faktörlü boyut indirgeme analizi (Multifactor Dimensionality Reduction-MDR) kullanılarak antiepileptik ilaç direncinin altında yatan epistatik etkileşimlerin farmakogenetik kanıtının bulunması amaçlanmıştır. MDR yöntemi, antiepileptik ilaç direnci riskinin genler arası etkileşim sonucunda artıp artmadığını tespit etmek için kullanılmıştır (226).

MDR yöntemi ile genler arası etkileşimler; Moore ve arkadaşları tarafından ortaya konulan dört aşamalı süreç kullanılarak analiz edilmiştir (227). İlk olarak, şüphelenilen SNP'ler Moore ve White tarafından geliştirilen Tuned Relief (TuRF) filtreleme algoritması kullanılarak muhtemel adaylar havuzundan çıkarılmıştır. Şüphelenilen özelliklerin fazla olduğu durumlarda ağırlığı düşük olan özellikler havuzdan çıkarılmakta ve geriye kalanlar ile yeniden tahmin yapılabilmektedir. Bu süreç ile genler arası iki, üç ve dört yönlü ilişki ve etkileşimin değerlendirilmesi amaçlandığı için dört tane SNP grubu seçilmiştir. Bu seçim yöntemi ile genler arası yüksek düzey etkileşimler düşünüldüğünde (örneğin  $>4$ ) ve göreceli olarak küçük veri setlerindeki çok farklı SNP kombinasyonları olasılığı düşünüldüğünde verinin aşırı uyumlulaştırılması ihtimali düşürülmüş olacaktır. Böylelikle, her bir analiz için seçilen dört SNP'nin TuRF değerleri ya pozitif ya da sıfıra yakın olduğu yani olay ve kontrol grupları içerisinde daha benzer gen tiplerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Negatif değerlere sahip SNP'ler bu filtre sürecinde elimine edilmiş ve bu yüzden MDR analiz süreci içerisinde yer almamışlardır. İkinci olarak, MDR oluşum algoritması kullanılarak bütün olası ikili, üçlü ve dörtlü polimorfizm kombinasyonları oluşturulmuştur. Üçüncü olarak, MDR aracılığıyla multilokus gen tipleri havuzu kullanılarak, iki seviyeli (yüksek

ve düşük riskli) yeni bir multilokus değişkeni tanımlanmıştır. Sonuç olarak genler arası etkileşimlerin daha kolay bir şekilde belirlenebilmesi için veri seti yeniden kodlanmış olmaktadır. Daha sonra en iyi iki, üç ve dört faktörlü modelin bir boyutlu MDR kodlu (yüksek ve düşük riskli) her bir değişkeninin Dengelenmiş Test Doğruluğu (Balanced Testing Accuracy)'nu tahmin etmek için 10 katlı çapraz değerlendirme çerçevesinde temel Bayes sınıflandırması kullanılmıştır (228). Testin doğruluğunu maksimize eden en iyi model seçilmiştir. Elde edilen bu modelin diğer bağımsız veri setine uygulanabilecek en iyi model olduğuna karar verilmiştir. Ayrıca, aynı en iyi modelin bulunduğu veri setinin 10 katından daha fazla bölümlü olanının çapraz değerlendirme sonuçlarının tutarlı olduğu ifade edilmiştir.  $H_0$  ilişkinin olmadığı sıfır hipotezi altında, beklenen ve gözlenen test istatistiklerinin doğruluğunu karşılaştırmak için 1000 katlı permütasyon testi kullanılarak değerlendirme yapılmıştır.  $H_0$  hipotezi ile tutarlı 1000 veri seti üzerine tüm analiz tekrarlanarak, çoklu sınama doğrulanmıştır ve I.tip hata 0,001 önem düzeyinde modeller test edilmiştir. Sonuç olarak, Moore ve diğerleri tarafından tasvir edildiği gibi, genler arası etkileşim modellerinin istatistiksel yorumunu yapmak için etkileşim bilgi ölçümleri ve bağımlılığın yapısını görselleştirmek için etkileşim grafikleri kullanılmıştır. Gerçekleştirilen uygulamada üç lokuslu gen tipleri test edilen 25 SNP arasındaki yüksek dereceden etkileşimin boyutlarını indirgemek için ikili veri gibi yeniden kodlanmıştır. Heterozigot ve küçük allel homozigot'a 1 ve büyük allel homozigot'a da 0 denilmiştir. TuRF algoritması kullanılarak en iyi 4 SNP modeli seçilmiş ve bu 4 SNP modelinin tüm olası kombinasyonlarını değerlendiren MDR analizi yapılmıştır. Permütasyon testi ile elde edilen testin doğruluğu, çapraz değerlendirme tutarlılığı ve istatistiksel önem düzeyi elde edilmiştir. Sonuç olarak, gen tipleri kombinasyonlarının her bir multilokus boyutları boyunca doğrusal olmadığı ve genler arası etkileşimin ve baskılamanın varlığı çalışma sonucunda ortaya konulmuştur. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmanın sonucu olarak GABRA 1 genindeki rs12658835 ve rs35166395 SNP leri yukarıda detayları açıklanan MDR analizi yöntemiyle antiepileptik ilaç direncinde yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur (226).

Bizim yaptığımız çalışmada, auralı migrenli hastalarda GABRA 1 geni ilişkisi açısından anlamlı çıkan SNP'ler de aynı şekilde şüpheli bulunarak seçilmiş; gen polimorfizminin araştırılması ve bulunacak olan sonuçlarla hastalık arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmamızda auralı migrenli bireylerden ve kontrol

grubundan alınan kan örneklerinden elde edilen DNA'larda GABRA1 geninde rs12658835 ve rs35166395 polimorfizmleri araştırıldı. rs12658835 incelemesinde hasta grubunun %7'sinde mutant genotip, %93'ünde homozigot wild genotip tespit edildi. Kontrol grubunda ise tüm bireyler wild tip homozigot genotipe sahipti. Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında p değeri 0.007 çıkarak hasta grubu tarafına anlamlı bulundu. ( $p < 0.05$ ) rs35166395 için yapılan incelemede hasta grubunda %60 wild tip genotip, %16 mutant tip genotip ve %24 heterozigot tip genotip tesbit edildi. Kontrol gruplarında ise %65 wild tip genotip, %13 mutant tip genotip, %22 heterozigot tip genotip tesbit edildi. Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel bir fark bulunamadı. ( $p > 0.05$ ) Bu durumda rs35166395 numaralı polimorfik yapının auralı migren hastalarında fenotiple ilişkili olmadığı söylenebilir. Bunun yanı sıra rs12658835 numaralı polimorfik yapının auralı migrenle ilişkili olduğu söylenebilir. Proteinlerin katlantı bölgelerini veya hedef bölgeye ilişkisini sağlayan domainleri etkileyen SNP'ler fenotipik etkilenmeye yol açarlar. Burada rs12658835 numaralı SNP'nin protein fonksiyonunu etkileyen bir bölgede lokalizasyonu kuvvetle muhtemeldir.

## KAYNAKÇA

1. Altunkaynak Y. Başağrısı sınıflama komitesi. Başağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflaması. Türk Nöroloji Derneği yayınları Denizli. 2005; 2. Basım 2.sayı.
2. Headache classification committee of the IHS. Classification and diagnostic criteria for pain disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalgia. 1988; Sup. 7:1-96
3. Headache classification committee of the International Headache Society. Classification of the headache disorders. Cephalgia. 2004; 2.edition:Sup.1: -156.
4. Bousser MG, Massiou H, Serrurier D. Clinical-Pharmacology and Migrain Symptoms. Clinical Pharmacology : Current Topics and Perspectives. 1990;204:83-93.
5. Evans RW, Mathew NT. Handbook of Headache. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005.
6. Reddy DS. The pathophysiological and pharmacological basis of current drug treatment of migraine headache. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013;6:271-88.
7. Eising E, de Vries B, Ferrari MD, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM. Pearls and pitfalls in genetic studies of migraine. Cephalgia. 2013;33:614-25.
8. Ducros A. [Genetics of migraine]. Pathol Biol (Paris). 2000;48:658-62.
9. Kojic Z, Stojanovic D. Pathophysiology of migraine--from molecular to personalized medicine. Med Pregl. 2013;66:53-7.
10. Ward TN. Migraine diagnosis and pathophysiology. Continuum (Minneapolis). 2012;18:753-63.
11. S.D.Silberstein JRS, F.G.Freitag Wolff's Headache and other head pain. Oxford University Press, New York, Toronto. 2001;pp: 121-237. .
12. Teive HA, Kowacs PA, Maranhao Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC. Leao's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle. Neurology. 2005;65:1455-9.
13. Brigo F, Storti M, Tezzon F, Manganotti P, Nardone R. Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. Neurol Sci. 2012.
14. Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. Curr Opin Neurol. 2012;25:252-62.

15. Depre M, Macleod C, Palcza J, Behm M, de Lepeleire I, Han T, et al. Lack of hemodynamic interaction between CGRP-receptor antagonist telcagepant (MK-0974) and sumatriptan: Results from a randomized study in patients with migraine. Cephalalgia. 2013.
16. Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias. Continuum (Minneap Minn). 2012;18:883-95.
17. D'Andrea G, D'Arrigo A, Dalle Carbonare M, Leon A. Pathogenesis of migraine: role of neuromodulators. Headache. 2012;52:1155-63.
18. Olesen J. Are headache disorders caused by neurobiological mechanisms? Curr Opin Neurol. 2006;19:277-80.
19. 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;41:475-81.
20. Fidan I, Yuksel S, Ymir T, Irkeç C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. J Neuroimmunol. 2006;171:184-8.
21. Ayalp SŞ, Ş. Aksungar-Benli, F. Karşıdağ, S. Aurasız migrende trombosit serotonin düzeylerinin değerlendirilmesi. Ağrı. 2012;24:117-22.
22. Sprenger T, Goadsby PJ. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. BMC Med. 2009;7:71.
23. Mathew PG, Dun EC, Luo JJ. A cyclic pain: the pathophysiology and treatment of menstrual migraine. Obstet Gynecol Surv. 2013;68:130-40.
24. Paschoal JK, Lin J, Pinho RS, Andreoni S, Minett TS, de Souza Vitalle MS, et al. Psychiatric symptoms may contribute to poor quality of life in adolescents with migraine. Pediatr Int. 2013.
25. Weatherall MW. The migraine theories of Liveing and Latham: a reappraisal. Brain. 2012;135:2560-8.
26. Blau JN. Syncope, vomiting, and migraine. Lancet. 1988;2:626.
27. Eskin M, Akyol A, Celik EY, Gultekin BK. Social problem-solving, perceived stress, depression and life-satisfaction in patients suffering from tension type and migraine headaches. Scand J Psychol. 2013.

28. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurol.* 2002;1:285-93.
29. Bruyn GW. Intracranial arteriovenous malformation and migraine. *Cephalalgia.* 1984;4:191-207.
30. Pavlakis SG, Phillips PC, Dimauro S, Devivo DC, Rowland LP. Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic-Acidosis, and Strokelike Episodes - a Distinctive Clinical Syndrome. *Annals of Neurology.* 1984;16:481-8.
31. Montagna P, Gallassi R, Medori R, Govoni E, Zeviani M, Dimauro S, et al. Melas Syndrome - Characteristic Migrainous and Epileptic Features and Maternal Transmission. *Neurology.* 1988;38:751-4.
32. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Cervera R, Piette JC, et al. Antiphospholipid syndrome - Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis and Rheumatism.* 2002;46:1019-27.
33. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, Chabriat H, Bompais B, Michel A, et al. New Phenotype of the Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy Mapped to Chromosome-19 - Migraine as the Prominent Clinical-Feature. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 1995;59:579-85.
34. Chabriat H, Vahedi K, Ibazizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, et al. Clinical Spectrum of Cadasil - a Study of 7 Families. *Lancet.* 1995;346:934-9.
35. 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 Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell.* 1996;87:543-52.
36. Ducros A. Familial and sporadic hemiplegic migraine. *Revue Neurologique.* 2008;164:216-24.
37. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine: a clinical comparison of families linked and unlinked to chromosome 19. *DMG RG. Cephalalgia.* 1996;16:153-5.
38. 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. *N Engl J Med.* 2001;345:17-24.

39. Haan J, Terwindt GM, Ophoff RA, Bos PL, Frants RR, Ferrari MD, et al. Is familial hemiplegic migraine a hereditary form of basilar migraine? *Cephalalgia*. 1995;15:477-81.
40. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, Vergouwe MN, van Eijk R, Frants RR, et al. Variable clinical expression of mutations in the P/Q-type calcium channel gene in familial hemiplegic migraine. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Neurology*. 1998;50:1105-10.
41. Fitzsimons RB, Wolfenden WH. Migraine coma. Meningitic migraine with cerebral oedema associated with a new form of autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain*. 1985;108 ( Pt 3):555-77.
42. Echenne B, Ducros A, Rivier F, Joutel A, Humbertclaude V, Roubertie A, et al. Recurrent episodes of coma: an unusual phenotype of familial hemiplegic migraine with linkage to chromosome 1. *Neuropediatrics*. 1999;30:214-7.
43. Elliott MA, Peroutka SJ, Welch S, May EF. Familial hemiplegic migraine, nystagmus, and cerebellar atrophy. *Ann Neurol*. 1996;39:100-6.
44. Young GF, Leon-Barth CA, Green J. Familial hemiplegic migraine, retinal degeneration, deafness, and nystagmus. *Arch Neurol*. 1970;23:201-9.
45. Russell MB, Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia*. 1993;13:245-8.
46. Ziegler DK, Hassanein RS, Harris D, Stewart R. Headache in a non-clinic twin population. *Headache*. 1975;14:213-8.
47. 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;45:242-6.
48. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol*. 1999;46:606-11.
49. Waters WE. Migraine: intelligence, social class, and familial prevalence. *Br Med J*. 1971;2:77-81.
50. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia*. 1997;17:488-91; discussion 7.

51. Kusumi M, Ishizaki K, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms: susceptibility to migraine without aura. *Eur Neurol.* 2003;49:218-22.
52. Lea RA, Ovcarić M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Med.* 2004;2:3.
53. 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;56:1273-7.
54. Corominas R, Ribases M, Camina M, Cuenca-Leon E, Pardo J, Boronat S, et al. Two-stage case-control association study of dopamine-related genes and migraine. *BMC Med Genet.* 2009;10:95.
55. Todt U, Netzer C, Toliat M, Heinze A, Goebel I, Nurnberg P, et al. New genetic evidence for involvement of the dopamine system in migraine with aura. *Hum Genet.* 2009;125:265-79.
56. Rainero I, Grimaldi LM, Salani G, Valfre W, Rivoiro C, Savi L, et al. Association between the tumor necrosis factor- $\alpha$  -308 G/A gene polymorphism and migraine. *Neurology.* 2004;62:141-3.
57. Rainero I, Fasano E, Rubino E, Rivoiro C, Valfre W, Gallone S, et al. Association between migraine and HLA-DRB1 gene polymorphisms. *J Headache Pain.* 2005;6:185-7.
58. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. *Neurogenetics.* 2004;5:129-33.
59. Oterino A, Pascual J, Ruiz de Alegria C, Valle N, Castillo J, Bravo Y, et al. Association of migraine and ESR1 G325C polymorphism. *Neuroreport.* 2006;17:61-4.
60. Kaunisto MA, Kallela M, Hamalainen E, Kilpikari R, Havanka H, Harno H, et al. Testing of variants of the MTHFR and ESR1 genes in 1798 Finnish individuals fails to confirm the association with migraine with aura. *Cephalalgia.* 2006;26:1462-72.
61. Corominas R, Ribases M, Cuenca-Leon E, Cormand B, Macaya A. Lack of association of hormone receptor polymorphisms with migraine. *Eur J Neurol.* 2009;16:413-5.

62. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, Griffiths LR. No role for estrogen receptor 1 gene intron 1 Pvu II and exon 4 C325G polymorphisms in migraine susceptibility. *BMC Med Genet.* 2006;7:12.
63. Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Role of the oestrogen receptor (ESR1 PvuII and ESR1 325 C->G) and progesterone receptor (PROGINS) polymorphisms in genetic susceptibility to migraine in a North Indian population. *Cephalalgia.* 2010;30:311-20.
64. 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.
65. Fernandez F, Colson N, Quinlan S, MacMillan J, Lea RA, Griffiths LR. Association between migraine and a functional polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase locus. *Neurogenetics.* 2009;10:199-208.
66. Fernandez F, Lea RA, Colson NJ, Bellis C, Quinlan S, Griffiths LR. Association between a 19 bp deletion polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase (DBH) locus and migraine with aura. *J Neurol Sci.* 2006;251:118-23.
67. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. Investigation of hormone receptor genes in migraine. *Neurogenetics.* 2005;6:17-23.
68. 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;51:781-6.
69. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology.* 1997;49:201-6.
70. 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. *Neurol Sci.* 2003;23:301-5.
71. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, Marzocchi N, Pierangeli G, Pini LA, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol.* 2006;13:1009-13.
72. Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a north Indian population. *J Neurol Sci.* 2009;277:133-7.

73. Ogilvie AD, Russell MB, Dhall P, Battersby S, Ulrich V, Smith CA, et al. Altered allelic distributions of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia*. 1998;18:23-6.
74. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol*. 2000;43:133-6.
75. McCarthy LC, Hosford DA, Riley JH, Bird MI, White NJ, Hewett DR, et al. Single-nucleotide polymorphism alleles in the insulin receptor gene are associated with typical migraine. *Genomics*. 2001;78:135-49.
76. Netzer C, Freudenberg J, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Goebel I, McCarthy LC, et al. Replication study of the insulin receptor gene in migraine with aura. *Genomics*. 2008;91:503-7.
77. Park JW, Lee KS, Kim JS, Kim YI, Shin HE. Genetic Contribution of Catechol-O-methyltransferase Polymorphism in Patients with Migraine without Aura. *J Clin Neurol*. 2007;3:24-30.
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. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995;311:541-4.
80. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol*. 1997;41:166-72.
81. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Inheritance of migraine investigated by complex segregation analysis. *Hum Genet*. 1995;96:726-30.
82. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology*. 1999;53:995-9.
83. Gambaro G, Anglani F, D'Angelo A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet*. 2000;355:308-11.
84. Joutel A, Ducros A, Vahedi K, Labauge P, Delrieu O, Pinsard N, et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Am J Hum Genet*. 1994;55:1166-72.

85. Ophoff RA, van Eijk R, Sandkuijl LA, Terwindt GM, Grubben CP, Haan J, et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics*. 1994;22:21-6.
86. Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet*. 1993;5:40-5.
87. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, Cecillon M, Ferreira A, Bernard E, et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Annals of Neurology*. 1997;42:885-90.
88. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology*. 1997;49:1231-8.
89. C. B. Neurotransmitters and CNS disease, anxiety. *Lancet Neurol*. 1982;6:1034.
90. 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. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000;3:87.
91. Katzung BG MS, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung BG, editor. China: The McGraw-Hill Companies; 2009.
92. 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.
93. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. *N Engl J Med*. 1997;336:1575-86.
94. Kapoor A, Vijai J, Ravishankar HM, Satishchandra P, Radhakrishnan K, Anand A. Absence of GABRA1 Ala322Asp mutation in juvenile myoclonic epilepsy families from India. *J Genet*. 2003;82:17-21.
95. 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;490:32-6.
96. Maconochie DJ, Zempel JM, Steinbach JH. How quickly can GABAA receptors open? *Neuron*. 1994;12:61-71.

97. Gullledge AT, Stuart GJ. Excitatory actions of GABA in the cortex. *Neuron*. 2003;37:299-309.
98. Marty A, Llano I. Excitatory effects of GABA in established brain networks. *Trends in Neurosciences*. 2005;28:284-9.
99. Kullmann DM, Ruiz A, Rusakov DM, Scott R, Semyanov A, Walker MC. Presynaptic, extrasynaptic and axonal GABAA receptors in the CNS: where and why? *Prog Biophys Mol Biol*. 2005;87:33-46.
100. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: Classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacological Reviews*. 1998;50:291-313.
101. Whiting PJ, Bonnert TP, McKernan RM, Farrar S, Le Bourdelles B, Heavens RP, et al. Molecular and functional diversity of the expanding GABA-A receptor gene family. *Molecular and Functional Diversity of Ion Channels and Receptors*. 1999;868:645-53.
102. Sieghart W, Fuchs K, Tretter V, Ebert V, Jechlinger M, Hoyer H, et al. Structure and subunit composition of GABA(A) receptors. *Neurochem Int*. 1999;34:379-85.
103. Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, et al. Importance of a novel GABAA receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature*. 1989;338:582-5.
104. Wisden W, Morris BJ, Darlison MG, Hunt SP, Barnard EA. Distinct Gabaa Receptor Alpha-Subunit Messenger-Rnas Show Differential Patterns of Expression in Bovine Brain. *Neuron*. 1988;1:937-47.
105. Fritschy JM, Mohler H. GABAA-receptor heterogeneity in the adult rat brain: differential regional and cellular distribution of seven major subunits. *J Comp Neurol*. 1995;359:154-94.
106. Pirker S, Schwarzer C, Wieselthaler A, Sieghart W, Sperk G. GABA(A) receptors: Immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. *Neuroscience*. 2000;101:815-50.
107. Somogyi P, Takagi H, Richards JG, Mohler H. Subcellular-Localization of Benzodiazepine Gabaa Receptors in the Cerebellum of Rat, Cat, and Monkey Using Monoclonal-Antibodies. *Journal of Neuroscience*. 1989;9:2197-209.

108. Nusser Z, Sieghart W, Somogyi P. Segregation of different GABA(A) receptors to synaptic and extrasynaptic membranes of cerebellar granule cells. *Journal of Neuroscience*. 1998;18:1693-703.
109. Fritschy JM, Brunig I. Formation and plasticity of GABAergic synapses: physiological mechanisms and pathophysiological implications. *Pharmacology & Therapeutics*. 2003;98:299-323.
110. Serwanski DR, Miralles CP, Christie SB, Mehta AK, Li XJ, De Bias AL. Synaptic and nonsynaptic localization of GABA(A) receptors containing the alpha 5 subunit in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*. 2006;499:458-70.
111. Ali AB, Thomson AM. Synaptic alpha 5 subunit-containing GABA(A) receptors mediate IPSPs elicited by dendrite-preferring cells in rat neocortex. *Cerebral Cortex*. 2008;18:1260-71.
112. Maconochie DJ, Zempel JM, Steinbach JH. How Quickly Can Gaba(a) Receptors Open. *Neuron*. 1994;12:61-71.
113. Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, Silver RA. Tonically active GABA(A) receptors: modulating gain and maintaining the tone. *Trends in Neurosciences*. 2004;27:262-9.
114. Cavelier P, Hamann M, Rossi D, Mobbs P, Attwell D. Tonic excitation and inhibition of neurons: ambient transmitter sources and computational consequences. *Prog Biophys Mol Biol*. 2005;87:3-16.
115. Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:215-29.
116. Walker MC, Semyanov A. Regulation of excitability by extrasynaptic GABA(A) receptors. *Results Probl Cell Differ*. 2008;44:29-48.
117. Mody I. Aspects of the homeostatic plasticity of GABAA receptor-mediated inhibition. *J Physiol*. 2005;562:37-46.
118. Glykys J, Mann EO, Mody I. Which GABA(A) receptor subunits are necessary for tonic inhibition in the hippocampus? *J Neurosci*. 2008;28:1421-6.
119. Drasbek KR, Hoestgaard-Jensen K, Jensen K. Modulation of extrasynaptic THIP conductances by GABAA-receptor modulators in mouse neocortex. *J Neurophysiol*. 2007;97:2293-300.

120. Yamada J, Furukawa T, Ueno S, Yamamoto S, Fukuda A. Molecular basis for the GABAA receptor-mediated tonic inhibition in rat somatosensory cortex. *Cereb Cortex*. 2007;17:1782-7.
121. Vardya I, Drasbek KR, Dosa Z, Jensen K. Cell type-specific GABA A receptor-mediated tonic inhibition in mouse neocortex. *J Neurophysiol*. 2008;100:526-32.
122. Porcello DM, Huntsman MM, Mihalek RM, Homanics GE, Huguenard JR. Intact synaptic GABAergic inhibition and altered neurosteroid modulation of thalamic relay neurons in mice lacking delta subunit. *J Neurophysiol*. 2003;89:1378-86.
123. Belelli D, Peden DR, Rosahl TW, Wafford KA, Lambert JJ. Extrasynaptic GABAA receptors of thalamocortical neurons: a molecular target for hypnotics. *J Neurosci*. 2005;25:11513-20.
124. Jia F, Pignataro L, Schofield CM, Yue M, Harrison NL, Goldstein PA. An extrasynaptic GABAA receptor mediates tonic inhibition in thalamic VB neurons. *J Neurophysiol*. 2005;94:4491-501.
125. Brickley SG, Cull-Candy SG, Farrant M. Development of a tonic form of synaptic inhibition in rat cerebellar granule cells resulting from persistent activation of GABAA receptors. *J Physiol*. 1996;497 ( Pt 3):753-9.
126. Wisden W, Morris BJ, Darlison MG, Hunt SP, Barnard EA. Distinct GABAA receptor alpha subunit mRNAs show differential patterns of expression in bovine brain. *Neuron*. 1988;1:937-47.
127. Peng Z, Hauer B, Mihalek RM, Homanics GE, Sieghart W, Olsen RW, et al. GABA(A) receptor changes in delta subunit-deficient mice: altered expression of alpha4 and gamma2 subunits in the forebrain. *J Comp Neurol*. 2002;446:179-97.
128. Mody I, De Koninck Y, Otis TS, Soltesz I. Bridging the cleft at GABA synapses in the brain. *Trends Neurosci*. 1994;17:517-25.
129. Grabauskas G. Time course of GABA in the synaptic clefts of inhibitory synapses in the rostral nucleus of the solitary tract. *Neurosci Lett*. 2005;373:10-5.
130. Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, Silver RA. Tonically active GABA A receptors: modulating gain and maintaining the tone. *Trends Neurosci*. 2004;27:262-9.
131. Olsen RW, DeLorey TM, Gordey M, Kang MH. GABA receptor function and epilepsy. *Adv Neurol*. 1999;79:499-510.

132. Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;300:2-8.
133. Mohler H, Fritschy JM, Vogt K, Crestani F, Rudolph U. Pathophysiology and pharmacology of GABA(A) receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2005:225-47.
134. Bianchi MT, Song L, Zhang H, Macdonald RL. Two different mechanisms of disinhibition produced by GABAA receptor mutations linked to epilepsy in humans. *J Neurosci*. 2002;22:5321-7.
135. Loh EW, Ball D. Role of the GABA(A)beta2, GABA(A)alpha6, GABA(A)alpha1 and GABA(A)gamma2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochem Int*. 2000;37:413-23.
136. Parsian A, Zhang ZH. Human chromosomes 11p15 and 4p12 and alcohol dependence: possible association with the GABRB1 gene. *Am J Med Genet*. 1999;88:533-8.
137. Taylor M, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Sharp T. GABA and mood disorders. *Psychol Med*. 2003;33:387-93.
138. Feusner J, Ritchie T, Lawford B, Young RM, Kann B, Noble EP. GABA(A) receptor beta 3 subunit gene and psychiatric morbidity in a post-traumatic stress disorder population. *Psychiatry Res*. 2001;104:109-17.
139. Weiller E, Bissierbe JC, Maier W, Lecrubier Y. Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings - A report from the WHO study on Psychological Problems in General Health Care. *British Journal of Psychiatry*. 1998;173:18-23.
140. Kalueff A ND. Role of GABA in memory and anxiety. *Depress Anxiety*. 1997;4:100-10.
141. Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder - Preliminary results from a quantitative PET study. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55:715-20.
142. Malizia AL. What do brain imaging studies tell us about anxiety disorders? *J Psychopharmacol*. 1999;13:372-8.
143. Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A, et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry*. 1997;2:463-71.

144. Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OA, et al. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1h-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:556-61.
145. Crestani F, Lorez M, Baer K, Essrich C, Benke D, Laurent JP, et al. Decreased GABAA-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues. *Nat Neurosci*. 1999;2:833-9.
146. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet*. 2001;28:46-8.
147. 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. *Nat Genet*. 2001;28:49-52.
148. Kananura C, Haug K, Sander T, Runge U, Gu W, Hallmann K, et al. A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol*. 2002;59:1137-41.
149. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002;31:184-9.
150. Coulter DA. Epilepsy-associated plasticity in gamma-aminobutyric acid receptor expression, function, and inhibitory synaptic properties. *Int Rev Neurobiol*. 2001;45:237-52.
151. Snead OC, 3rd, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Absence epilepsy: advances in experimental animal models. *Adv Neurol*. 1999;79:253-78.
152. Loup F, Wieser HG, Yonekawa Y, Aguzzi A, Fritschy JM. Selective alterations in GABAA receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*. 2000;20:5401-19.
153. Riban V, Bouilleret V, Pham-Le BT, Fritschy JM, Marescaux C, Depaulis A. Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*. 2002;112:101-11.
154. Bouilleret V, Loup F, Kiener T, Marescaux C, Fritschy JM. Early loss of interneurons and delayed subunit-specific changes in GABA(A)-receptor expression in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*. 2000;10:305-24.

155. Arabadzisz D, Antal K, Parpan F, Emri Z, Fritschy JM. Epileptogenesis and chronic seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy are associated with distinct EEG patterns and selective neurochemical alterations in the contralateral hippocampus. *Exp Neurol*. 2005;194:76-90.
156. Cohen I, Navarro V, Clemenceau S, Baulac M, Miles R. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science*. 2002;298:1418-21.
157. Stein V, Nicoll RA. GABA generates excitement. *Neuron*. 2003;37:375-8.
158. Sohal VS, Keist R, Rudolph U, Huguenard JR. Dynamic GABA(A) receptor subtype-specific modulation of the synchrony and duration of thalamic oscillations. *J Neurosci*. 2003;23:3649-57.
159. Woo TU, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA. A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:5341-6.
160. Volk DW, Pierri JN, Fritschy JM, Auh S, Sampson AR, Lewis DA. Reciprocal alterations in pre- and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. *Cereb Cortex*. 2002;12:1063-70.
161. Huntsman MM, Tran BV, Potkin SG, Bunney WE, Jr., Jones EG. Altered ratios of alternatively spliced long and short gamma2 subunit mRNAs of the gamma-amino butyrate type A receptor in prefrontal cortex of schizophrenics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:15066-71.
162. Sarter M, Bruno JP, Berntson GG. Psychotogenic properties of benzodiazepine receptor inverse agonists. *Psychopharmacology*. 2001;156:1-13.
163. Mrzljak L, Bergson C, Pappy M, Huff R, Levenson R, Goldman-Rakic PS. Localization of dopamine D4 receptors in GABAergic neurons of the primate brain. *Nature*. 1996;381:245-8.
164. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: New evidence. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2001;41:237-60.
165. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6:312-24.

166. Yee BK, Keist R, von Boehmer L, Studer R, Benke D, Hagenbuch N, et al. A schizophrenia-related sensorimotor deficit links alpha 3-containing GABAA receptors to a dopamine hyperfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:17154-9.
167. DeliniStula A, BerdahTordjman D. Antipsychotic effects of bretazenil, a partial benzodiazepine agonist in acute schizophrenia - A study group report. *Journal of Psychiatric Research*. 1996;30:239-50.
168. Crestani F, Keist R, Fritschy JM, Benke D, Vogt K, Prut L, et al. Trace fear conditioning involves hippocampal alpha(5) GABA(A) receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99:8980-5.
169. Hauser J, Rudolph U, Keist R, Mohler H, Feldon J, Yee BK. Hippocampal alpha 5 subunit-containing GABA(A) receptors modulate the expression of prepulse inhibition. *Molecular Psychiatry*. 2005;10:201-7.
170. Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, et al. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:17288-93.
171. Buhr A, Bianchi MT, Baur R, Courtet P, Pignay V, Boulenger JP, et al. Functional characterization of the new human GABA(A) receptor mutation beta3(R192H). *Hum Genet*. 2002;111:154-60.
172. Tobler I, Kopp C, Deboer T, Rudolph U. Diazepam-induced changes in sleep: role of the alpha 1 GABA(A) receptor subtype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:6464-9.
173. Kopp C, Rudolph U, Low K, Tobler I. Modulation of rhythmic brain activity by diazepam: GABA(A) receptor subtype and state specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:3674-9.
174. Brown N, Kerby J, Bonnert TP, Whiting PJ, Wafford KA. Pharmacological characterization of a novel cell line expressing human alpha(4)beta(3)delta GABA(A) receptors. *Br J Pharmacol*. 2002;136:965-74.
175. Lancel M, Steiger A. Sleep and its modulation by drugs that affect GABA(A) receptor function. *Angewandte Chemie-International Edition*. 1999;38:2853-64.
176. Tunçel ÖK. GABA Fizyolojisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Biyokimya. 2010;5:50-5.

177. Feigenspan A, Wassle H, Bormann J. Pharmacology of GABA receptor Cl<sup>-</sup> channels in rat retinal bipolar cells. *Nature*. 1993;361:159-62.
178. Lukasiewicz PD. GABAC receptors in the vertebrate retina. *Mol Neurobiol*. 1996;12:181-94.
179. AKIN H. Tıbbi Genetik Terimleri Sözlüğü "Tıp Terimleri Sözlüğü Sendrom III. Logos Tıp Yayınları. 2003:1:-24.
180. Shen P, Buchholz M, Sung R, Roxas A, Franco C, Yang WH, et al. Population genetic implications from DNA polymorphism in random human genomic sequences. *Hum Mutat*. 2002;20:209-17.
181. KRUGLYAK L, . The use of a genetic map of biallelic markers in linkage studies. *Nature Gen*. 1997;17(1):21-24.
182. SOLAK M, BAGCI, H., SENGL, AZ., ÖZTAS, S. Moleküler Genetik ve Rekombinant DNA Teknolojisi. Afyon, Teknik Hazırlık Baskı. 2000.
183. ÖNER C. Genetik Kavramlar. Ankara, Palme Yayıncılık. 2002;. 6. Baskı:578-9.
184. Andrew J Dowson CL. The diagnosis of migraine and the other primer headaches. In: Andrew J Dowson answered. Your Questions migraine and other headaches (1st ed), London. Churchill Livingstone. 2003:60-77.
185. Lipton RB, Stewart WF, von Korff M. Burden of migraine: societal costs and therapeutic opportunities. *Neurology*. 1997;48:S4-9.
186. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissman MM, Kidd KK. Migraine and depression: association and familial transmission. *J Psychiatr Res*. 1988;22:119-29.
187. Cutrer FM, Smith JH. Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache*. 2013;53:401-12.
188. Kallela M, Wessman M, Havanka H, Palotie A, Farkkila M. Familial migraine with and without aura: clinical characteristics and co-occurrence. *Eur J Neurol*. 2001;8:441-9.
189. 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.
190. Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, Marttila P, Sobel E, Hartiala J, et al. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet*. 2002;70:652-62.

191. Bjornsson A, Gudmundsson G, Gudfinnsson E, Hrafnisdottir M, Benedikz J, Skuladottir S, et al. Localization of a gene for migraine without aura to chromosome 4q21. *Am J Hum Genet.* 2003;73:986-93.
192. Swanson WJ DW, Capoblanco JD., Bradley GW, Daroff BR., Fenichel MG MD. Headache and Other Craniofacial Pain. *Neurology in Clinical Practice* 2000;3.
193. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia.* 1992;12:221-8; discussion 186.
194. Welch KM, Barkley GL, Tepley N, Ramadan NM. Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology.* 1993;43:S21-5.
195. Lian XY, Stringer JL. Astrocytes contribute to regulation of extracellular calcium and potassium in the rat cerebral cortex during spreading depression. *Brain Res.* 2004;1012:177-84.
196. Faria LC, Mody I. Protective effect of ifenprodil against spreading depression in the mouse entorhinal cortex. *J Neurophysiol.* 2004;92:2610-4.
197. AAP L. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7: 359–90.
198. 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. *J Neurol.* 2004;251:943-50.
199. Schurks M, Diener HC, Goadsby P. Update on the prophylaxis of migraine. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10:20-9.
200. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol.* 2006;59:652-61.
201. Chong MS, Libretto SE. The rationale and use of topiramate for treating neuropathic pain. *Clin J Pain.* 2003;19:59-68.
202. 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:S3-9.
203. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia.* 1997;17:93-100.

204. Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. GABA receptors modulate trigeminovascular nociceptive neurotransmission in the trigeminocervical complex. *Br J Pharmacol.* 2001;134:896-904.
205. 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.* 2010;30:519-27.
206. Maier J, Sebastian I, Weisbrod M, Freitag CM, Resch F, Bender S. Cortical inhibition at rest and under a focused attention challenge in adults with migraine with and without aura. *Cephalalgia.* 2011;31:914-24.
207. Hoshiyama M, Kakigi R. Shortening of the cortical silent period following transcranial magnetic brain stimulation during an experimental paradigm for generating contingent negative variation (CNV). *Clin Neurophysiol.* 1999;110:1394-8.
208. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res.* 1996;109:127-35.
209. Fritschy JM. Epilepsy, E/I Balance and GABA(A) Receptor Plasticity. *Front Mol Neurosci.* 2008;1:5.
210. Reid CA, Berkovic SF, Petrou S. Mechanisms of human inherited epilepsies. *Prog Neurobiol.* 2009;87:41-57.
211. Chou IC, Lee CC, Tsai CH, Tsai Y, Wan L, Hsu YA, et al. Association of GABRG2 polymorphisms with idiopathic generalized epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2007;36:40-4.
212. Moshe SL. Mechanisms of action of anticonvulsant agents. *Neurology.* 2000;55:S32-40; discussion S54-8.
213. Hering-Hanit R. Baclofen for prevention of migraine. *Cephalalgia.* 1999;19:589-91.
214. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache.* 2001;41:119-28.
215. Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache 1999 (menstrual migraine). *Neurology.* 1999;53:S3-13.
216. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41:646-57.

217. Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*. 2003;23:197-205.
218. MacGregor EA. Migraine, the menopause and hormone replacement therapy: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007;33:245-9.
219. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol*. 2004;3:354-61.
220. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a "sex hormone": novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol*. 2000;21:95-101.
221. Twyman RE, Macdonald RL. Neurosteroid regulation of GABAA receptor single-channel kinetic properties of mouse spinal cord neurons in culture. *J Physiol*. 1992;456:215-45.
222. Wu X, Gangisetty O, Carver CM, Reddy DS. Estrous Cycle Regulation of Extrasynaptic delta-Containing GABAA Receptor-Mediated Tonic Inhibition and Limbic Epileptogenesis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;346:146-60.
223. Sturdee DW, Pines A, International Menopause Society Writing G, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011;14:302-20.
224. Olmos-Serrano JL, Corbin JG, Burns MP. The GABA(A) receptor agonist THIP ameliorates specific behavioral deficits in the mouse model of fragile X syndrome. *Dev Neurosci*. 2011;33:395-403.
225. Ritu Kumari RL, J. Kalita , U.K. Misra , Balraj Mittal Association of alpha subunit of GABAA receptor subtype gene polymorphisms with epilepsy susceptibility and drug resistance in north Indian population. *seizure*. 2009;19:237-41.
226. Kim MK, Moore JH, Kim JK, Cho KH, Cho YW, Kim YS, et al. Evidence for epistatic interactions in antiepileptic drug resistance. *J Hum Genet*. 2011;56:71-6.
227. Moore JH, Gilbert JC, Tsai CT, Chiang FT, Holden T, Barney N, et al. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility. *J Theor Biol*. 2006;241:252-61.

228. Velez DR, White BC, Motsinger AA, Bush WS, Ritchie MD, Williams SM, et al. A balanced accuracy function for epistasis modeling in imbalanced datasets using multifactor dimensionality reduction. *Genet Epidemiol.* 2007;31:306-15.

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**GAMA-AMİNOBÜTİRİK ASİT A RESEPTÖR 1 (GABRA1) GEN  
POLİMORFİZMLERİNİN AURALI MİGREN İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Oğuzhan YARALI

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 21.11.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 12.09.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 12.09.2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Abdulgani TATAR

Jüri üyesi : Doç. Dr. Abdulgani TATAR

Jüri üyesi : Prof. Dr. İbrahim İYİGÜN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Şener TAŞDEMİR

Doç. Dr. Abdulgani TATAR  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı



EYLÜL-2013  
ERZURUM