



The gen polimorphisms of GABRA1 relation with migraine with aura

Gama-aminobütirik asit a reseptör 1 (GABRA1) gen polimorfizmlerinin auralı migren ile ilişkisi

Oğuzhan Yaralı¹, Ebru Marzioğlu Özdemir², Filiz Özen¹, Metin Eser¹, Mehmet Kanter³,
Çiğdem Yüce Kahraman², Gökhan Özdemir⁴, Abdulgani Tatar⁵

ABSTRACT

Purpose: GABA is a major central neurotransmitter that controls neuronal excitability and network interactions in the cerebral cortex. **Method:** A study performed on the GABA genes, showed a significant down regulation of GABA genes in the patients with migraine. This finding led to the thought that the course of migraine can be influenced with the use of GABA receptor agonists and the binding of the drug to the GABA A receptor. **Results:** In our study in which 108 patients with migraine with aura and 107 healthy subjects in control groups are evaluated, the SPNs that are found to be significant in terms of relationship with GABRA 1 gene are selected by being found suspicious and it is aimed to investigate the relationship between between the obtained results and the disease. In addition, the factors such as the distribution of the clinical traits of the patients with migraine with aura based on sex and familial characteristics, percentages of effectiveness of triggering factors based on sex are assessed statistically. **Conclusion:** It can be decided that rs12658835, which is one of the SNPs related to GABRA 1 gene, might casue predisposition to migraine and that rs35166395 is common in our society while it can not be associated with the migraine with aura.

Key words: Migraine, polimorphism, GABRA1

ÖZET

Amaç: GABA; beynin serebral korteksindeki ağ etkileşimleri ve nöron uyarısını kontrol eden majör bir santral sinir sistemi nörotransmitteridir. **Yöntem:** 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. **Bulgular:** Nöroloji servisine başvuran 108 auralı migren ve 107 sağlıklı kontrol grubunun ele alındığı çalışmamızda; auralı migrenli hastalarda GABRA 1 geni ilişkisi açısından anlamlı çıkan SNP'ler de aynı şekilde şüpheli bulunarak seçilmiş, gen polimorfizminin araştırılması ve bu-lunacak olan sonuçlarla hastalık arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca; auralı migrenlilerin cinsiyet ve aile özelliklerine göre klinik özelliklerinin dağılımı, tetikleyici faktörlerin cinsiyete göre etkili olma yüzdeleri gibi faktörler istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. **Sonuç:** GABRA 1 geni ile ilgili SNP'lerden rs12658835'in auralı migrene yatkınlık oluşturduğu, rs35166395'in ise toplumumuzda yaygın olduğu fakat auralı migren ile ilişkilendirilemeyeceği sonucuna varılabilir.

Anahtar kelimeler: Migren, polimorfizm, GABRA1

Giriş

Migren; birkaç gün veya bir kaç saat süren kısıtlayıcı ve tekrarlayıcı bozukluklardan oluşan primer bir baş ağrısıdır. Tekrarlayan migren atakları; arteriovenöz malformasyonlar (1), mitokondrial ansefalopatiler (2, 3), antifosfolipid antikör hastalığı (4), lökoensefalopati ve subkortikal infarktlı arteriopati ve bazı serebralarteriopati (5, 6) gibi birçok serebral hastalığın klinik bir parçası olabilir. Aynı zamanda bu ataklar serebral infarktüs, serebral-venöztromboz, servikal arter diseksiyonu gibi çeşitli akut vasküler olaylarla da tetiklenebilir (7). Aurasız migren genel populasyonda auralı migrenden daha sık oranda görülür (6-10% ve 3-6%). Son zamanlarda auralı migrenin nadir görülen bir tipi olan ve monogenik mendeliyen kalıtımın bir formu olan ailesel hemiplejik migren üzerine odaklanılmıştır (8). 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 (9, 10). Bilateral motor ve sensörial semptomlar hastaların ¼ ünde rapor edilmiştir (11, 12). 1-2 saat süren aura fazını başağrısı takip eder, ortalama başlangıç yaşı migrenin diğer tiplerinden daha düşüktür (11 yaşından daha az) (12, 13). Ayrıca birkaç konfüzyon atağı ve hatta uzamış hemipleji, ateş ve menenjitli komanın hastaların 1/3 ünde hayatlarında en az 1 kere görüldüğü rapor edilmiştir (11, 14, 15). Sonuç olarak bazı hastalar ataklar arasında çoğunlukla nistagmus ve ataksi gibi kalıcı nörolojik belirtiler gösterebilir (10, 11, 16, 17).

Migren genetiği çalışmalarındaki genetik epidemiyolojik incelemelerde genetik faktörlerin varlığı önemlidir (18). Bu amaçla ikizler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. İkizler üzerinde şimdiye kadar yapılan bütün çalışmalar çevre-

sel 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. Ailesel vakalardaki migren oranları %34 ile %90 oranında tahmin edilmiş ve X'e bağımlı kalıtım dışında mümkün olan transmisyon paternleri öne sürülmüştür (7).

Non-mendeliyen hastalıklarda mutasyonlara sebep olan hastalıkların tanımlanmasında değişik metodlar 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-mendeliyen hastalıklarda biraz kusurludur. Çok detaylı metodolojik düşüncelere sahip olmayan ortak çalışmalar homojen populasyonda işe yarayabilir (19). Bu çalışmalar sağlıklı kontrol gruplarıyla hastalar arasında polimorfik genetik bir belirleyicinin allellerinin sıklığını karşılaştırır. 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 (19). Bunun aksine günümüz genetiği mendeliyen hastalıklara sebep olan genlerin tanımlanması için güçlü araçlar sağlamıştır.

Tablo 1. Auralı migrenlilerin cinsiyete göre sosyodemografik özellikler

	Toplam	Kadın	Erkek
n (%)	108 (100)	89 (82.4)	19 (17.6)
Yaş	33.75±12.37	35.02±12.26	27.78±11.38
Ailesinde migren +	72 (%66.9)	60 (%67.4)	12 (%29.3)
Ailesinde Migren -	36 (%33.3)	29 (%16.7)	7 (%17.1)
Eğitim (%)			
Yok	60 (%55.6)	58 (%65.2)	2 (%10.5)
İlkokul	13 (%12.0)	9 (%10.1)	4 (%21.1)
Ortaokul	27 (%25.0)	16 (%18.0)	11 (%57.9)
Lise	8 (%7.4)	6 (%6.7)	2 (%10.5)
Yüksekokul			
Yaş aralığı (yıl)			
18-29	43 (%39.8)	31 (%34.8)	12 (%63.2)
30-39	34 (%31.5)	31 (%34.8)	3 (%15.8)
40-49	23 (%21.3)	20 (%22.5)	3 (%15.8)
50- üzeri	8 (%7.4)	7 (%7.9)	1 (%5.3)
Meslek			
Ev Hanımı/İşsiz	76 (%70.4)	76 (%85.4)
Öğrenci	18 (%16.7)	11 (%12.4)	7 (%27.8)
Çalışan	14 (%13.0)	2 (%2.2)	12 (%63.2)

Tablo 2. Auralı migrenlilerin cinsiyete göre klinik özelliklerinin dağılımı

	Toplam	Kadın	Erkek
Migren lokalizasyonu			
Tek taraflı	83 (% 76.9)	68 (% 76.4)	15 (% 78.9)
Çift taraflı	25 (% 23.1)	21 (% 23.6)	4 (% 21.1)
Migren karakteri			
Pulsatif (zonklayıcı)	94 (% 87.0)	79 (% 88.8)	15 (% 78.9)
Diğer nitelikte	14 (% 13.0)	10 (% 11.2)	4 (% 21.1)
Migren 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 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			
Bulantı	81 (%75.0)	73 (%82.0)	8 (%42.1)
Kusma	42 (%38.9)	34 (%38.2)	8 (%42.1)
Fotofobi	85 (%78.7)	72 (%80.9)	13 (%68.4)
Koku hassasiyet	74 (%68.5)	67 (%75.3)	7 (%36.8)
Ses hassasiyet	97 (%89.8)	81 (%91.0)	16 (%84.2)

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 01.02.2013-01.06.2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim 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. 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 istatistiksel olarak auralı migren hastalarının sosyal-cinsiyet durumuyla uyumlu gönüllü kişilerden oluşan 107 kişilik sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Migren hastalığının cinsiyet, sosyodemografik durum, klinik, aile hikayesi gibi parametreleri göz önünde tutularak bir anket formu hazırlanmış ve hasta-kontrol grubuyla yüz yüze görüşülerek bu anket formlarının doldurulmasıyla istatistiksel veriler elde edilmiştir. Elde edilen DNA'lardan GABRA1 geninde 2 adet SNP analizi yapılması planlanmıştır. rs12658835,rs35166395 kitleri PrimerDesign® Ltd., Southampton, UK tarafından GABRA1 (Real-time PCR Genotyping kit for GABRA1) adı altında tasarlanıp, valide edilmiştir.

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'sExact 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.

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 grubunda ise 85 (%79.4) kadın, 22 (%20.6) erkek bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu 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. Auralı migreni olanların genel yaş ortalaması 33.75 ± 12.37 iken kadınlarda 35.02 ± 12.26 erkeklerde ise 27.78 ± 11.38 idi. Pedigri analizinden elde edilen veriler ışığında ailesinde migren olan auralı migrenli hastaların sayısı 72 (%66.9) 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 sorgulandı Tablo 1 deki veriler elde edildi. Bu değerler arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 3. Auralı migrenlilerin aile öyküsüne göre klinik özelliklerinin dağılımı

	Toplam n (%)	Ailesinde var n (%)	Ailesinde yok n (%)
Baş ağrısı şiddeti 18(%50.0)			
Günlük aktiviteleri engeller	75(%69.4)	57(%79.2)	18(%50.0)
Günlük aktiviteleri engellenmez	33(%30.6)	15(%20.8)	18(%50.0)
Baş ağrısı Karakteri			
Pulsatif(zonklayıcı)	94(%87.0)	63(%87.5)	31(%86.1)
Diğer nitelikte	14(%13.0)	9(%12.5)	5(%13.9)
Baş ağrısı Lokalizasyonu			
Tek taraflı	83(%76.9)	56(%77.8)	27 (%75.0)
Çift taraflı	25(%23.1)	16(%22.2)	9 (%25.0)
Migren Baş ağrısı sıklığı			
Ayda 15 veya daha fazla	20(%31.9)	17(%23.6)	3(%8.3)
Ayda 1-15 arası	17(%32.0)	11(%15.3)	6(%16.7)
Ayda 1 veya daha az	71(%35.1)	44(%61.1)	27(%75.0)
Fiziksel aktivite ile kötüleşme			
Var	73 (%32.4)	57(%79.2)	18(%20.8)
Yok	35 (%67.6)	15(%42.8)	20(%57.2)
Eşlik Eden Semptomlar			
Bulantı	81(%75)	54(%66.6)	27(%33.4)
Kusma	42(%38.9)	32(%76.1)	10(%23.9)
Fotofobi	85(%78.7)	53(%62.3)	32(%37.7)
Koku Hassasiyeti	74(%68.5)	48(%64.9)	26(%35.1)
Ses Hassasiyeti	97(%89.8)	62(%63.9)	35(%36.1)

Auralı migrenli hastaların cinsiyete göre klinik özellikleri incelendi. Bu çerçevede migren baş ağrısının şiddeti, ağrının karakteri, baş ağrısının lokalizasyonu, ağrının sıklığı, fiziksel aktiviteyle artıp artmadığı, eşlik eden semptomlar (bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, koku hassasiyeti) sorgulandı. Tablo 2 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 artıp artmadığı, eşlik eden semptomlar 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 ifade etti. 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, diğer 18 (%50) kişi günlük aktivitelerinin engellenmediğini ifade etti. 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 artma olup olmadığı soruldu ve hastaların %67.6'sıvar, %32.4'ü yok şeklinde cevap verdi. Ailesinde migren hastalığı olanlar değerlendirildiğinde ise bu hastaların 79.2'si fiziksel aktiviteyle ağrı şiddetinde artma olduğunu %42.8'i olmadığını beyan etti. Ailesinde migren hastalığı olmayanlar değerlendirildiğinde ise hastaların%20.8'i fiziksel aktiviteyle ağrı şiddetinde artma olduğunu %57.2'i

Tablo 4. Auralı migrenlilerde tetikleyici faktörlerin cinsiyete göre etkili olma yüzdeleri

	Genel %	Kadın %	Erkek %	p
Mental gerginlik ve stres	91.68	92.55	84	ns
Uyku düzensizliği	69.94	72.01	60.52	ns
Gürültü	79.46	82.63	65.4	ns
Açlık	62.5	63.04	60	ns
Parlak ışığı	62.5	63.04	60	ns
Hava değişikliği (Sıcak-Soğuk)	65.47	68.74	50.7	ns
Yiyecek/İçecek	21.58	20.12	25.2	ns

Tablo 5. Auralı migrenin akrabalık derecesi ve cinsiyetle değerlendirilmesi

	Genel	Kadınların	Erkeklerin
1.derece			
Kadın akraba	0.9±1.3	1.01±1.3	0.5±0.6
Erkek akraba	0.4±0.8	0.5±0.8	0.2±0.5
2.derece			
Kadın akraba	0.2±0.5	0.2±0.5	0.3±0.7
Erkek akraba	0.1±0.4	0.1±0.4	0.2±0.5
3.derece			
Kadın akraba	0.03±0.2	0.03±0.2	0.05±0.2
Erkek akraba	0.05±0.2	0.04±0.2	0.1±0.2

Tablo 6. rs12658835 ve rs35166395' in istatistiksel değerlendirilmesi

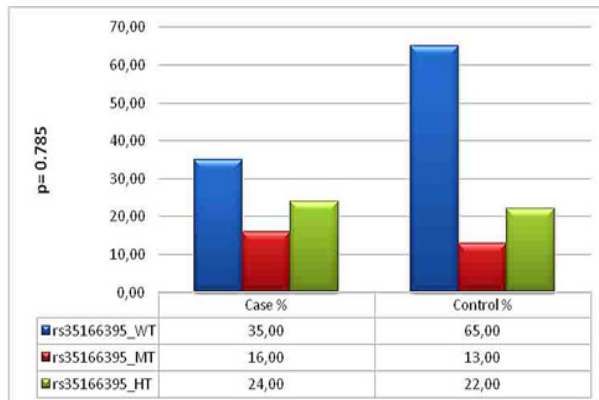
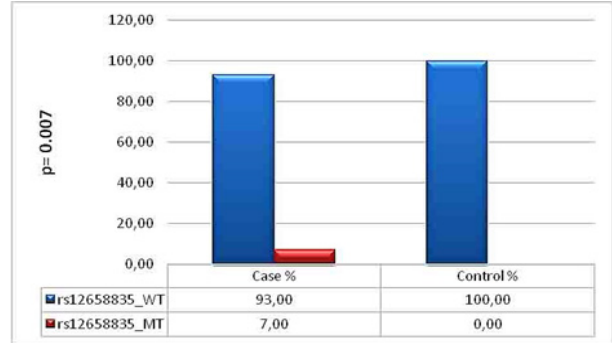
	Vaka	Kontrol	Total
rs12658835			
Wild tip	100	107	207
Mutant tip	8	0	8
Total	108	107	215
rs35166395			
Wild tip	65	69	134
Mutant tip	17	14	31
Heterozigot tip	26	24	50
Total	108	107	215

	Ort.	Std. sapma
rs12658835		
Vaka	1.0741	0.26311
Kontrol	1.0000	0.00000
rs35166395		
Vaka	1,6389	0,84785
Kontrol	1.5794	0.83595

ise olmadığını beyan etti. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$). Diğer parametreler arasında ise istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Auralı migreni olan bireyler, tetikleyici faktörlerden olan mental gerginlik ve stres, uyku düzensizliği, gürültü, açıklık, parlak ışık, menstürasyon, hava değişikliği (sıcak-soğuk), herhangi bir yiyecek yada içeceğin ağrıyı tetiklemesi yönünden sorgulandı. Alınan cevaplar cinsiyet durumuna göre gruplandırılıp incelendi. 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

**Şekil 2.** rs35166395 Polimorfizm Değerlendirmesi**Şekil 1.** rs12658835 Polimorfizm Değerlendirmesi

daha uzak akrabalar olarak belirlendi ve hastalardan elde edilen verilerle Tablo 5 oluşturuldu. Oluşturulan grupta istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Auralı migrenli bireylerden ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden elde edilen DNA'larda GABRA1 geninde rs12658835 ve rs35166395 polimorfizmleri araştırıldı. rs12658835 incelemesinde hasta grubunda 8 (%7) mutant genotip, 100 (%93) 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 ($p<0.05$) (Şekil 1).

rs35166395 için yapılan incelemede hasta grubunda 65 (%60) wild tip genotip 17 (%16) mutant tip genotip 26 (%24) heterozigot tip genotip tespit edildi. Kontrol grubunda ise 69 (%65) wild tip genotip 14 (%13) mutant tip genotip 24 (%22) heterozigot tip genotip tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 2).

Tartışma

Migrenin kalıtsal bir hastalık olduğunu gösteren günümüze kadar birçok kanıt sunulmuştur. Büyük popülasyonlarda yapılan deneyler göstermiştir ki; migrenlilerin ailelerindeki migren hastalığındaki rölatif risk, migren olmayan kontrol gruplarına göre 3 kat artmıştır (20). Farklı ülkelerde ulusal çapta yapılan ve ikiz bireylere ait kayıtlar; monozigotik ve dizigotik ikizlerde migrenle ilgili büyük bir uyum olduğunu kanıtlamıştır (21). Bunun dışında auralı migrende genetik etkileşimin aurasız migrenden daha güçlü olduğunu gösteren 2 tane popülasyon bazlı çalışma yayınlanmıştır (22,23). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda hem auralı hemde aurasız migren için aday gen varyasyonları tanımlanmıştır. Geçmişte inkomplet penetrans ve yüksek varyasyon gösteren ekspresivite gibi durumlar birçok araştırmada büyük bir

şaşkınlığa 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 ekstremite 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 tamda 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 (24).

GABA genleri üzerinde Plummer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; migrenli hastalarda GABA genlerinde down regülasyon gösterilmiştir (25). Bu durum migren tedavisinde GABA reseptör agonistlerinin kullanılması fikrini ortaya koyar ve ilgili ilaçların GABA A reseptör bağlanması migren sürecini etkileyebilir (26). Plummer ve ark. 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 kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Eğer yapılan tahliller sonucu böyle bireyler tespit edilebilirse bu hastalarda GABA agonistlerinin denemesi hastalar açısından çok yararlı olabilir (25).

Bizim yaptığımız çalışmada, auralı migrenli hastalarda GABRA 1 geni ilişkisi açısından anlamlı çıkan Single Nükleotid Protein (SNP)'ler de aynı şekilde şüpheli bulunarak seçilmiş; gen polimorfizminin araştırılması ve bulunacak olan sonuçlarla hastalık arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda auralı migrenli bireylerden ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden elde edilen DNA'larda GABRA1 geninde rs12658835 ve rs35166395 polimorfizm araştırması yapıldı. 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) hasta grubu olarak anlamlı bulundu. rs35166395 için yapılan incelemede hasta grubunda %60 wild tip genotip, %16 mutant tip genotip ve %24 heterozigot tip genotip tespit edildi. Kontrol gruplarında ise %65 wild tip genotip, %13 mutant tip genotip, %22 heterozigot tip genotip tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel bir fark bulunmadı (p>0.05). Bu durumun rs35166395 numaralı polimorfik yapının auralı migren hastalarında fenotiple ilişkili olmadığı söylenebilir. Bunun yanısıra 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.

Kaynaklar

1. Bruyn GW. Intracranial arteriovenous malformation and migraine. *Cephalalgia* 1984;4:191-207.
2. Pavlakis SG, Phillips PC, Dimauro S, Devivo DC, Rowland LP. Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes - a Distinctive Clinical Syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481-8.
3. Montagna P, Gallassi R, Medori R, et al. Melas Syndrome -Characteristic Migrainous and Epileptic Features and Maternal Transmission. *Neurology* 1988;38:751-4.
4. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome - Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthr Rheumat* 2002;46:1019-27.
5. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al. New Phenotype of the Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy Mapped to Chromosome-19 - Migraine as the Prominent Clinical-Feature. *J Neurol Neurosurg Psych* 1995;59:579-85.
6. Chabriat H, Vahedi K, Ibazizen MT, et al. Clinical Spectrum of Cadasil - a Study of 7 Families. *Lancet* 1995;346:934-9.
7. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurol* 2002;1:285-93.
8. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-52.
9. Ducros A. Familial and sporadic hemiplegic migraine. *Revue Neurologique* 2008;164:216-24.
10. 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.

11. Ducros A, Denier C, Joutel A, 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.
12. Haan J, Terwindt GM, Ophoff RA, et al. Is familial hemiplegic migraine a hereditary form of basilar migraine? *Cephalalgia* 1995;15:477-81.
13. Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, 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.
14. 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.
15. Echenne B, Ducros A, Rivier F, et al. Recurrent episodes of coma: an unusual phenotype of familial hemiplegic migraine with linkage to chromosome 1. *Neuropediatrics*. 1999;30:214-7.
16. Elliott MA, Peroutka SJ, Welch S, May EF. Familial hemiplegic migraine, nystagmus, and cerebellar atrophy. *Ann Neurol* 1996;39:100-6.
17. Young GF, Leon-Barth CA, Green J. Familial hemiplegic migraine, retinal degeneration, deafness, and nystagmus. *Arch Neurol* 1970;23:201-9.
18. Russell MB, Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1993;13:245-8
19. Gambaro G, Anglani F, D'Angelo A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 2000;355:308-11.
20. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissman MM, Kidd KK. Migraine and depression: association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1988;22:119-29.
21. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 1999;46:606-11
22. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol* 1997;41:166-72.
23. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Inheritance of migraine investigated by complex segregation analysis. *Hum Genet* 1995;96:726-30.
24. Cutrer FM, Smith JH. Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache* 2013;53:401-12.
25. Plummer PN, Colson NJ, Lewohl JM, et al. Significant differences in gene expression of GABA receptors in peripheral blood leukocytes of migraineurs. *Gene* 2011;490:32-6.
26. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17:93-100.