



Migren Hastalarında Endotelial Nitrik Oksit Sentaz ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizmleri

Endothelial Nitric Oxide Synthase and Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphisms in Migraine Patients

Tammam SİPAHİ¹, Babürhan GÜLDİKEN², Levent KABAYEL³, Orkide PALABIYIK¹, Hülya ÖZKAN³, Tülay OKMAN KILIÇ⁴, Necdet SÜT⁵, Nilda TURGUT⁶

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

³Edirne Devlet Hastanesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

⁴Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

⁵Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

⁶Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada migren ile endotelial nitrik oksit sentaz (*eNOS*) geni intron 4' de, 27 bazlık tekrarlardan oluşan Ardışık Kopya Sayısı Tekrarları (VNTR) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (*ADE*) genindeki insersiyon/delesyon polimorfizmlerinin ilişkisi araştırıldı.

Yöntemler: Çalışmaya 105 migren başağrısı olan ve 97 sağlıklı kadın birey alındı. Migren hastaları aural ve aurasız olmak üzere iki gruba ayrılırken, migren atak sıklığı ve şiddeti kaydedildi. *eNOS* VNTR (*eNOS* 4a/b) ve *ADE* insersiyon/delesyon polimorfizmleri (*ADE* I/D) polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: *eNOS* 4 a/b gen polimorfizminin alel ve genotip sıklıkları migren ile kontrol grubu arasında farklılık göstermedi. *ADE* I/D gen polimorfizminin migren grubunda genotipik dağılımı kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulundu. DD ve ID genotiplerinin II genotipine göre migren olasılığını 2,571 (%95 CI- 1,138-5,811) ile 4,453 (%95 CI- 2,006-9,883) oranında artırdığı saptandı. Aynı risk artışı aural migren alt grubunda her iki genotip için sürerken, aurasız migren grubunda sadece ID genotipi için korundu (OR- 3,750, %95 CI- 1,493-9,420). Migren sıklığı ve şiddeti ile gen polimorfizmleri arasında ilişki gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamız *ADE* I/D gen polimorfizmi ile migren ilişkisini desteklemiştir. Ancak *eNOS* 4 a/b gen polimorfizmi ile migren arasında ilişki gösterilememiştir. (*Nöropsikiyatri Arşivi* 2013; 50: 274-278)

Anahtar kelimeler: Migren, genetik polimorfizm, nitrik oksit sentaz, anjiyotensin dönüştürücü enzim

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Introduction: In this study, we investigated the association of migraine with the Variable Number of Tandem Repeats (VNTR), repeated as 27 base pair, gene polymorphism in intron 4 of the endothelial nitric oxide synthase (*eNOS*) and the insertion/deletion of angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms.

Methods: One hundred and five migraine and ninety seven healthy female control subjects were enrolled in the study. The patients were subdivided as migraine with aura and without aura, and the frequency and severity of migraine headaches were recorded. The *eNOS* VNTR (*eNOS* 4 a/b) and ACE insertion/deletion gene polymorphisms (ACE I/D) were assessed by polymerase chain reactions.

Results: The allele and genotype frequencies of *eNOS* 4 a/b gene polymorphism showed no difference between the migraine and control groups. The genotypic distribution of the ACE I/D gene polymorphism in the migraine group significantly differed from that in the control group. The DD and ID genotype increased the risk of migraine as much as 2.571 (95% CI-1.138-5.811) and 4.453 (95% CI-2.006-9.883) compared to the II genotype. The same increased risk sustained for both genotypes in the migraine with aura subgroup, but only the ID genotype remained as the risk factor in the migraine without aura subgroup (OR- 3.750, 95% CI- 1.493-9.420). No association of gene polymorphisms with migraine frequency and severity was observed.

Conclusion: Our findings support the relationship between migraine and the ACE I/D gene polymorphism. However, no association was found between migraine and the *eNOS* 4 a/b gene polymorphism. (*Archives of Neuropsychiatry* 2013; 50: 274-278)

Key words: Migraine, genetic polymorphism, nitric oxide synthase, angiotensin converting enzyme

Conflict of interest: The authors report ed no conflict of interest related to this article

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Dr. Tammam Sipahi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Gsm: +90 555 390 46 37 E-posta: tammam@trakya.edu.tr **Received/Geliş tarihi:** 09.05.2012 **Accepted/Kabul tarihi:** 10.06.2012

© Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing. / © Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Migren tipi baş ağrısı toplumun yaklaşık %12-18'ni etkileyen, önemli işgücü kaybına yol açan bir hastalıktır. Etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Ailesel sıklığı nedeniyle genetik etkenler, sigara dumanı, parfüm kokusu, açık hava gibi tetikleyici faktörler nedeniyle de çevresel etkenlerin etiyojide rol oynadığı düşünülmektedir. Migrenin karmaşık bir genetik zemini vardır ve bugün için sorumlu tutulabilecek gen sayısı ve genetik yatkınlık alelleri netleşmemiştir (1,2). Familial hemiplejik migrende *CACNA1A* genindeki mutasyona bağlı olarak P/Q tipi kalsiyum kanallarının disfonksiyonu gösterilmiştir (3). Pek çok gen polimorfizmleri de migren ve migren alt tipleri ile ilişkisi yönünden araştırılmakta ve bu araştırmaların sonucunda farklı sonuçlar bildirilmektedir (4,5,6,7). Migrene genetik yatkınlığı olan bireylerde trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile nörojenik inflamasyon ve sonucunda ağrı yanıtının ortaya çıkışı muhtemel patofizyolojik mekanizma olarak kabul görmektedir. Nitrik oksit (NO) bu süreçte düz kasların gevşemesi ile vazodilatasyona yol açmakta ve baş ağrısı başlangıcında önemli bir yer tutmaktadır (8). Ağrı fazında NO düzeyi trombositlerde artmakta ve ekzojen NO baş ağrısını kötüleştirir (9). Nitrik oksitin trigeminal nöronlarda nörojenik inflamasyonun önemli bir mediatörü olan kalsitonin geni ile ilişkili peptid düzeylerini de artırdığı gösterilmiştir (10).

Nitrik oksit sentaz enzimi L-arjinin ve oksijen molekülünden NO sentezlenmesinde rol oynar. Bu enzimi kodlayan genlerin polimorfizmlerinin bazal NO düzeylerini etkilediği gösterilmiştir (11). Bir çalışmada *NOS* gen polimorfizminin aural migren için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirirken (12), diğer çalışmalar bu ilişkiyi desteklememiştir (13,14).

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) vasküler reaktiviteyi düzenleyen bir sistem olup, *ADE* ve anjiyotensin 1 gen polimorfizmlerinin migren ile ilişkisi belirsizdir (15, 16, 17). Ancak *ADE* inhibitörü lisinopril (18) ve anjiyotensin 1 reseptör blokleri olmesartanın (19) migren profilaksisinde etkinliğinin gösterilmesi RAS sistemi ile migren arasında olası bir ilişkiyi düşündürmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim DD genotipinin vasküler tonusu artırdığı, düz kas hipertrofisi, düşük bradikinin düzeyi ve hiperkoagülebiliteye yol açtığı olduğu bildirilmiştir (19, 20, 21).

Biz çalışmamızda migren ve alt türleri ile *eNOS 4 a/b* ve *ADE I/D* gen polimorfizmleri arasında ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya 105 migreni olan ve 97 sağlıklı kadın olgu alındı. Tüm migren hastaları Nöroloji Polikliniklerinde nöroloji uzmanları tarafından değerlendirildi. Migren tanısı II. Baş ağrısı Bozuklukları Uluslararası Sınıflandırma Kriterlerine göre konuldu (22). Tüm hastaların nörolojik muayeneleri normaldi. Kontrol grubu gönüllü sağlıklı kişiler, sağlık personeli ve kadın doğum servisinde doğum yapmış olgulardan oluşturuldu. Migren olgularının baş ağrısı sıklığı bir ayda atak sayısı olarak kaydedildi, ağrı şiddeti ise görsel analog ölçek üzerinde belirlendi. Hasta ve kontrol grubunda olgularda hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, ailede migren öyküsü sorgulandı ve kaydedildi.

Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmış ve olgulardan bilgilendirilmiş onay formları alınmıştır.

DNA İzolasyonu

İçinde antikoagülan olarak ethylenediamine-tetraacetic acid (EDTA) bulunan tüplere 2 ml periferik kan toplandı. DNA, EDTA içeren kandan DNA izolasyon kiti (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche USA) ile izole edildi.

DNA saflığı ve miktarı spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm'deki absorbans değerlerine göre belirlendi. DNA'lar %0,8 agaroz jel elektroforezinde yürütülerek EtBr ile boyandıktan sonra UV ışığı altında incelendi.

eNOS 4 a/b Gen Polimorfizminin Genotipleme

eNOS geni 21 kilo baz uzunluğunda 7q35-36 kromozomunda lokalizedir. *eNOS* intron 4 VNTR tekrarlanan bölgesi, 4 veya 5 kez tekrarlanmaktadır. Bu bölgenin 5 tekrarı (b), 4 tekrarı ise (a) olarak genotiplendirilir.

eNOS 4 a/b polimorfizminin değerlendirilmesinde F:5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTT-3' ve R:5'-TCTCTTAGTGTGTGGTAC-3' primerleri kullanıldı (23). Her bir primerden 0,5 nmol, 0,2 mM dNTP, 2,5 mM MgCl₂, 1X Taq Buffer (75 mM Tris-HCl pH 8,8, 20 mM (NH₄)₂SO₄, %0,01 Tween 20), 0,75 ünite Taq DNA polimeraz ve 100 ng genomik DNA eklenerek toplam 15 µl olacak şekilde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yapıldı. PZR protokolü 94°C'de 1 dakika başlangıç denatürasyonu ile başladı, bunu 38 döngüden oluşan; 25 saniye 95°C'de denatürasyon, 35 saniye 56°C'de bağlanma, 40 saniye 72°C'de uzama takip etti ve sonunda 72°C'de 5 dakika son uzama aşaması ile tamamlandı (23). Ürünler EtBr içeren %2,5'lik agaroz jel elektroforezinde 110 volt'ta yürütüldü. UV ışığı altında incelendi ve polimorfizmler tanımlandı (Şekil 1).

ADE (I/D) gen polimorfizminin genotipleme

ADE geni 17. kromozomda (17q23,3), 21 kb uzunluğunda, 26 ekson ve 25 introndan oluşur. *ADE (I/D)* gen polimorfizmi 16. intronda tekrarlanan Alu dizisinin (274 baz çifti) varlığıyla (İnsersiyon) veya yokluğuyla (Delesyon) ile karakterizedir.

Hasta ve kontrollerden izole edilen DNA'larla, *ADE (I/D)* polimorfizmini (rs4646994) belirlemek için PZR yöntemi kullanıldı. 15 µl'lik PZR hacmi içinde; 1X Taq Buffer, 2,5 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP, 0,75 ünite Taq DNA polimeraz, her primerden 0,5 nmol (F:5'-CTGGAGACCACTCCCATCTTCT-3' ve R:5'-GACGTGGCCATCACATTCGTCA GAT-3') ve 100 ng DNA kullanıldı (24).

PZR protokolü; başlangıç denatürasyonu 94°C'de 5 dakika, 30 döngü için; 94°C'de 1 dakika denatürasyon, 58°C'de 1 dakika bağlanma ve 72°C'de 1 dakika uzama, son olarak 72°C'de 7 dakika uzama aşamaları uygulandı (24). Ürünler EtBr içeren %2'lik agaroz jel elektroforezinde 110 volt'ta yürütüldü. UV ışığı altında incelendi ve polimorfizmler tanımlandı (Şekil 2).

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama±standart sapma ya da yüzde olarak ifade edildi. Gruplardan elde edilen değerlerin normal dağılımlara uygunluğu tek örneklem Kolmogrov-Smirnov testi ile analiz edildi. Grupların klinik özelliklerinin kıyaslanmasında Student-t testi kullanıldı. Alel sıklığı her iki grup genotiplerinden hesaplanarak Hardy Weinberg Denkliği testi ile analiz edildi. İki grupta genotip ve alel farklılıkları Ki-kare testi ile karşılaştırılarak odds oranı ve %95 güven aralığı değerleri hesaplandı. Genotip ve alel gruplarının klinik özellikler ile ilişkisi Pearson korelasyon testi ile test edildi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel Analizler için SPSS 19.0 ve Stata 12.0 programları kullanıldı.

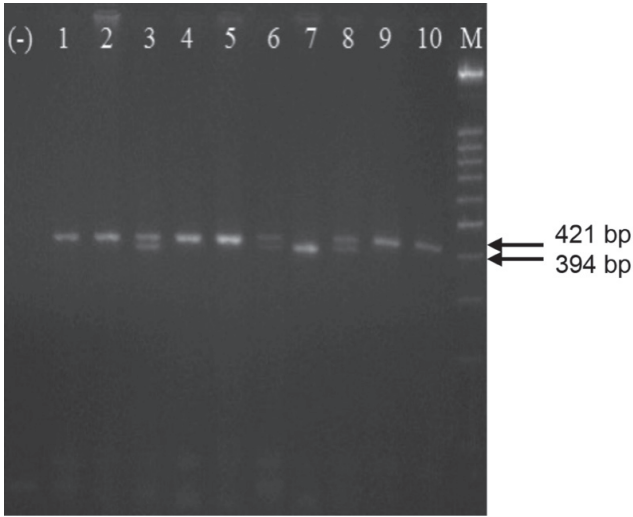
Sonuçlar

Çalışmaya alınan migren ve sağlıklı kontrol olgularının özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Her iki grup yaş açısından eşleşmiştir. Hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı her iki grupta farklılık göstermemiştir.

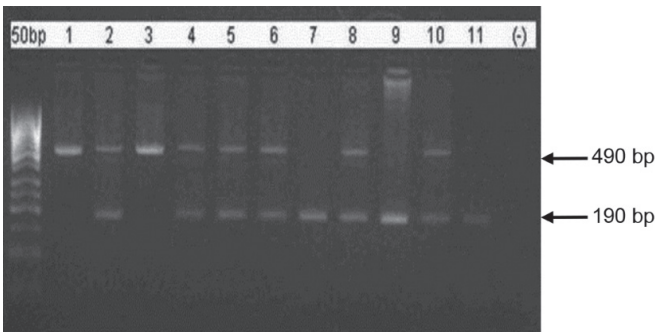
ADE ve *eNOS* polimorfizmlerinin genotip ve alel sıklığı sırasıyla Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir. *ADE* genotip dağılımları migren grubunda kontrollere göre belirgin farklılık göstermiştir ($p < 0,001$). Anjiyotensin dönüştürücü enzim DD ve ID genotipleri migren riskini II genotipine göre sırasıyla yaklaşık 2,5 ve 4,5 kat artırmaktadır (Tablo 2). Aynı artmış risk oranları auralı migren grubunda da görülürken aurasız migren grubunda sadece ID genotipi II genotipine göre 3,75 kat risk oluşturmaktadır. Alel dağılımları migren ve kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 2).

Endotelial NOS genotip ve alel dağılımları migren ve sağlıklı grupta benzer bulunmuştur (Tablo 3).

Genotip ve alel grupları ile hipertansiyon, diyabet, sigara, ailede migren öyküsü, migren atak sıklığı ve şiddeti arasında bir ilişki gözlenmedi (tümü için $p > 0,05$).



Şekil 1. eNOS 4 a/b polimorfizmini gösteren ve EtBr ile boyanan %2.5 agaroz gel görüntüsü. bb (421 bp): 1, 2, 4, 5, 9 ve 10, ba (421 bp ve 394 bp): 3, 6 ve 8, aa (394 bp): 7, M: 100 bç'lik DNA markeri ve (-): DNA içermeyen negatif kontrol.



Şekil 2. PZR ürünlerinin ADE (I/D) polimorfizmini gösteren ve EtBr ile boyanan %2 agaroz gel görüntüsü. DD (190 bp): 7, 9 ve 11, ID (490 bp ve 190 bp): 2, 4, 5, 6, 8 ve 10, II (490 bp): 1 ve 3, 50 bp: 50 baz çiftlik DNA markeri ve (-): DNA içermeyen negatif kontrol.

Tartışma

İnsanın genetik yapısı etnik ve ırksal özelliğine göre değişebilmektedir. Bu nedenle farklı ülkelerde yapılan, farklı etnik ve ırk yapısına sahip bireyleri içeren gen polimorfizm çalışmaları aynı sonuçları vermeyebilmektedir. Biz çalışmamızda olgu grupları olarak Trakya, Edirne bölgesinde yaşayan bireyleri inceledik. Edirne bölgesi henüz fazla göç almamış ve yoğun nüfus değişikliğine uğramamış bölge olarak demografik özelliğini koruyan bir bölgedir. Çalışmamızda migren hastalarında iki farklı gen polimorfizmi inceledik ve *ADE* gen polimorfizminin DD ve ID genotiplerinin migren grubunda II genotipine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirledik. Alt-grup incelemesinde auralı migren grubunda aynı genotiplerin anlamlı farklılığı devam ederken aurasız migren grubunda sadece ID genotipi II genotipine göre migren riskini artıran genotip olarak dikkati çekti. Tersten ifade edilecek olursa tüm gruplarda II genotipi migren için koruyucu bir genotip olarak ortaya çıktı. *eNOS* gen polimorfizmi ise migren ve alt gruplarında sağlıklı kontrol grubundan farklılık göstermedi.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmini migren hastalarında araştıran hem yurtiçi hem yurtdışı çalışmalar mevcuttur. Yakın zamanda yayınlanan Alaşehirli ve ark.nın (25) çalışmalarında *ADE* gen polimorfizminin Gaziantep bölgesinde yaşayan migren hastalarında ve sağlıklılarda farklı olmadığı görülmektedir. İstanbul bölgesinde yapılan başka bir çalışma ise bizim çalışmamız ile uyumlu olarak II genotipinin migren grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu ve DD genotipli bireylerde *ADE* aktivitesinin yüksek olduğunu saptamıştır (26). Benzer olarak Japonlarda auralı migren grubunda DD ve ID genotipleri risk faktörü olarak saptanmıştır (15). Bir çalışmada ise alt grup incelemesi yapıldığında sadece aurasız migren grubunda DD genotipinin risk oluşturduğu saptanmıştır (16). Bu çalışmada ilaveten migren atak sıklığının DD genotiplilerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Biz çalışmamızda genotipler ile migren atak sıklığı ve süresi ile ilişki saptamadık. Çalışmamızdan farklı olarak Norveçlilerde yapılan bir çalışma ise migren ile *ADE* gen polimorfizmi arasında bir ilişki göstermemektedir (17). Tüm bu bilgilere zıt olarak Lin ve ark. (27) ise erkek migrenli hastalarda DD genotipinin daha seyrek ve migren için koruyucu özellikte olduğunu bildirmektedirler.

Dolaşımda olan *ADE* anjiyotensin I'in anjiyotensin II dönüşümünü sağlar, bradikinin ortaya çıkışına yol açar. Potent vazokonstriktör olan anjiyotensin II ve vazodilatatör bradikinin vasküler yeniden şekillenmede (remodeling) rol oynar. Dokuda ve dolaşımda olan *ADE* düzeyleri ve aktivitesi sıkı bir genetik kontrol altındadır. *ADE* gen delesyon polimorfizminde

Tablo1: Migren hastaları ve kontrol bireylerinin özellikleri

	Migren (n=105)	Kontrol (n=97)	p
Yaş	38,07±9,78	35,69±7,35	0,053
Hipertansiyon (%)	18,1	15,6	0,776
Diabetes mellitus (%)	3,0	5,3	0,487
Sigara (%)	34,3	15,0	0,004
Ailede migren (%)	52	18,5	0,004

Tablo 2. Anjiyotensin dönüştürücü enzim alel ve genotip sıklığı ile Odd oranları

	D	I	p	DD	ID	II	p	OO (%95 GA)
Migren grubu (%)	61,4	38,6	0,06	34,3	54,3	11,4	0,001 ^a	DD vs.ID 2,571 (1,138-5,811) ID vs II 4,453 (2,006-9,883)
Kontrol grubu (%)	52,5	47,5		36,1	33	30,9		DD vs.ID 0,585 (0,266-1,289) DD vs II 3,429 (1,033-11,375) ID vs II 5,859 (1,824-18,824)
Auralı migren grubu (%)	63,3	36,7	0,36	35,6	55,6	8,9	0,006 ^b 0,777 ^c	DD vs.ID 0,571 (0,274-1,193) DD vs II 2,143 (0,825-5,563) ID vs II 3,750 (1,493-9,420)
Aurasız migren grubu (%)	60,0	40,0		33,3	53,3	13,3	0,014 ^d	

^a Migren - kontrol grupları
^b Auralı migren - kontrol grupları
^c Auralı migren - aurasız migren grupları
^d Aurasız migren - kontrol grupları
OO Odds oranı
GA Güven aralığı

Tablo 3. Endotelial nitrik oksit sentaz alel ve genotip sıklığı

	a	b	p	aa	ab	bb	p
Migren grubu (%)	17,6	82,4	0,22	5,7	23,8	70,5	0,106 ^a
Kontrol grubu (%)	17,0	83,0		1,0	31,9	67,1	
Auralı migren grubu (%)	15,6	84,4	80,9	6,7	17,8	75,5	0,49 ^b 0,446 ^c
Aurasız migren grubu (%)	19,1	80,9		5,0	28,3	66,7	0,293 ^d

^a Migren - kontrol grupları
^b Auralı migren - kontrol grupları
^c Auralı migren - aurasız migren grupları
^d Aurasız migren - kontrol grupları

dolaşımdaki ADE aktivitesi artmıştır (28). D alel ve DD genotipinin laküner infarktlar ve koroner arter hastalığı ile pozitif ilişkisini destekleyen çalışmalar yayınlanmıştır (29,30). Bu ilişkinin hiperkoagulabiliteye (19), azalmış bradikinin düzeyine, artmış vasküler tonüse ve düz kas hipertrofisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (20,21). Anjiyotensin dönüştürücü enzim ile migren patogenezi arasında ilişki henüz net değildir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim opiat peptidlerin degradasyonunda katabolik bir rol oynadığı (31) ve migren hastalarında ADE aktivitesinin sirkadian değişikliklerinin daha az olduğu belirlenmiştir (32).

Çalışmamız ülkemizde eNOS polimorfizmi ile migren ilişkisini araştıran ilk çalışma olup aralarında bir ilişki göstermemiştir. Endotelial NOS endotel hücrelerinden nitrik oksit sentezini sağlayan enzimdir. Nöronal (nNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS) olmak üzere iki farklı izotipi daha vardır. Yapılan çalışmaların pek çoğu hem iNOS hem de eNOS gen polimorfizmlerinin migren ile ilişkili olmadığını göstermiştir (13,14). Ancak bir çalışmada iNOS gen polimorfizminde (a) alelinin auralı migren grubunda aurasızlara göre daha sık olduğunu bildirilmiştir (33). Benzer şekilde Borroni ve ark.

(12) Asp/Asp genotipinin auralı migren riskini aurasız migrene göre 3 kat artırdığı yönünde sonuç bildirmişlerdir. Endotelial NOS'un aspartat genetik varyasyonunda eNOS aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (34).

Çalışmamızda olgu gruplarının az sayıda olgudan oluşması, sadece kadın hastaları içermesi çalışmamızın sınırlayıcı yanlarıdır. Sonuçlarımız bir bölgesel veri özelliğini taşımaktadır ve diğer çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar ile birlikte bir meta-analizde değerlendirildiğinde daha anlamlı bir sonuca gidilmesine olanak sağlayacaktır. Gen polimorfizmlerinin migren ile ilişkisinin ortaya konmasının tedaviye yönelik planlamayı ve ilaç seçimini etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Gardner K. The genetic basis of migraine: Howmuch do we know? Can J Neurol Sci 1999; 26:37-43.
2. Montagna P. Molecular genetics of migraine headaches: A review. Cephalalgia 2000; 20:3-14.

3. Raskin NH, Gren MW. Migren ve Diğer Başağrıları, Lewis P, Rowland editör, B. Baslo, C. Gürses çeviri editörleri, Merritt's Neurology içinde, 11. baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri, 2008; s. 981-990.
4. Schürks M, Rist PM, Kurth T. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2010; 30:1306-1328.
5. Schürks M, Rist PM, Kurth T. 5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2010; 30:1296-1305.
6. Schürks M, Rist PM, Kurth T. STIN2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses. *J Headache Pain* 2010; 11:317-326.
7. Schürks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2010; 50:588-599.
8. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels. *Br J Pharmacol* 2002; 137:62-68.
9. Neeb L, Reuter U. Nitric oxide in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6:258-264.
10. Bellamy J, Bowen EJ, Russo AF, Durham PL. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. *Eur J Neurosci* 2006; 23:2057-2066.
11. Veldman BA, Spiering W, Doevendans PA, Vervoort G, Kroon AA, de Leeuw PW, Smits P. The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *J Hypertens* 2002; 20:2023-2027.
12. Borroni B, Rao R, Liberini P, Venturelli E, Cossandi M, Archetti S, Caimi L, Padovani A. Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura. *Headache* 2006; 46:1575-1579.
13. Toriello M, Oterino A, Pascual J, Castillo J, Colás R, Alonso-Arranz A, Ruiz-Alegria C, Quintela E, Montón F, Ruiz-Lavilla N. Lack of Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Polymorphisms and Migraine. *Headache* 2008; 48:1115-1119.
14. Gonçalves FM, Martins-Oliveira A, Speciali JG, Luizon MR, Izidoro-Toledo TC, Silva PS, Dach F, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes associated with aura in patients with migraine. *DNA Cell Biol* 2011; 30:363-369.
15. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K, Kusumi M, Takeshima T, Nakashima K. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett* 2005; 374:129-131.
16. Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A, Maniscalchi T, Follone G, Giubilato A, Tarantello M, Licata G. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 2000; 43:133-136.
17. Tronvik E, Stovner LJ, Bovim G, White LR, Gladwin AJ, Owen K, Schrader H. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in migraine patients. *BMC Neurol* 2008; 8:4.
18. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor Randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001; 322:19-22.
19. Charles JA, Jotkowitz S, Byrd LH. Prevention of migraine with olmesartan in patients with hypertension/prehypertension. *Headache* 2006; 46:503-507.
20. Erdös EG, Skidgel RA. The angiotensin I-converting enzyme. *Lab Invest* 1987; 56:345-348.
21. Dzau VJ. Theodore cooper Lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37:1047-1052.
22. Headache Classification Sub-Committee of the International Headache Society. International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalgia* 2004; 24:1-160.
23. Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, McCredle RM, Wilcken DE. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nat Med* 1996; 2:41-45.
24. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992; 20:1433.
25. Alaşehirli B, Gür M, Akçalı A, Geyik S, Bülbül B, Sayar D, Yılmaz M, Neyal A, Neyal M. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in migraine patients. *Turk Norol Derg* 2009; 15:161-165.
26. Kara I, Ozkok E, Aydın M, Orhan N, Cetinkaya Y, Gencer M, Kilic G, Tireli H. Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development. *Cephalalgia* 2007; 27:235-243.
27. Lin JJ, Wang PJ, Chen CH, Yueh KC, Lin SZ, Harn HJ. Homozygous deletion genotype of angiotensin converting enzyme confers protection against migraine in man. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14:120-125.
28. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343-1346.
29. Markus HS, Barley J, Lunt R, Bland JM, Jeffery S, Carter ND, Brown MM. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke* 1995; 26:1329-1333.
30. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359:641-644.
31. Skidgel RA, Erdös EG. Angiotensin converting enzyme (ACE) and neprilysin hydrolyze neuropeptides: a brief history, the beginning and follow-ups to early studies. *Peptides* 2004; 25:521-525.
32. Martelletti P, Cugini P, Letizia C, Di Palma L, Battisti P, Granata M, Scavo D, Giacobazzo M. Chronopathology for angiotensin converting enzyme circadian rhythm in migraine. *Chronobiologia* 1990; 17:59-64.
33. de O S Mansur T, Gonçalves FM, Martins-Oliveira A, Speciali JG, Dach F, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with migraine and aura. *Mol Cell Biochem* 2012; 364:303-308.
34. Fairchild TA, Fulton D, Fontana JT, Gratton JP, McCabe TJ, Sessa WC. Acidic hydrolysis as a mechanism for the cleavage of the Glu(298)Asp variant of human endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 2001; 276:26674-26679.