

# Migrenli Olgularda Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyon Sıklığı

## The Frequency of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A and Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Mutations in Migraine Patients

Ruhsen Öcal<sup>1</sup>, Ufuk Can<sup>2</sup>, Hasibe Verdi<sup>3</sup>, F. Belgin Ataç<sup>3</sup>, Namık Özbek<sup>4</sup>, Yıldız Kaya<sup>2</sup>, Ü. Sibel Benli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,

<sup>2</sup>Nöroloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

<sup>4</sup>Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Türk Norol Derg 2010;16:171-176

### ÖZET

**Amaç:** Migren iskemik tip serebrovasküler olaylar için tek başına risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Migren iskemik inme birlikteliğinin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Migren hastalarında tromboza eğilim yaratan genetik faktörler patogeneze ışık tutması amacıyla daha önce de araştırılmıştır, fakat fikir birliğine varılamamıştır. Bu çalışmada migrenli hastalarda tromboza eğilim yaratan faktör V Leiden (FVL), protrombin (Pt) G20210A ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonu sıklığı araştırılmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Başkent Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran 15-55 yaş arası Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tanı kriterlerine göre migren tanısı konulan ve sistemik hastalığı olmayan 160 hastadan izole edilen genomik DNA, FVL, Pt G20210A ve MTHFR C677T gen polimorfizmleri açısından değerlendirildi ve Türk popülasyonuna ait sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandı.

**Bulgular:** FVL mutasyonu 160 migrenli hastanın 155 (%96.9)'inde homozigot normal 5 (%3.1)'inde ise heterozigot olarak saptandı, hastaların hiçbirisi homozigot mutant değildi. Kontrol grubunda ise heterozigot birey oranı %9.8 olmasına rağmen iki oran arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Normal Türk popülasyonu ile yapılan çalışmanın sonucuna benzer şekilde bizim çalışmamızda da hiç homozigot mutant birey saptanmamıştır. MTHFR C677T mutasyonu için 160 migrenli hastada heterozigot hasta sayısı 39 (%24.4), homozigot mutant hasta sayısı ise 8 (%5) iken; kontrol grubunda 37 (%34.9) kişi heterozigot ve 6 (%5.6) homozigot mutant bulunmuştur. Oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.15$ ). Pt G20210A mutasyonu için 160 migrenli hastadan 3 (%1.9)'ü heterozigot iken, kontrol grubunda heterozigot birey sayısı 5 (%2.9) olarak saptanmıştır. Bu oranlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.420$ ).

**Yorum:** Çalışmamız trombotik risk faktörlerinden FVL, Pt G20210A ve MTHFR C677T gen mutasyonlarının popülasyonumuzda migren patogenezi ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Toplumlar arası farklılık vardır ve bu fark muhtemelen etnik köken ayrılığına bağlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Migren hastalığı, moleküler biyoloji, tromboz.

## ABSTRACT

## The Frequency of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A and Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Mutations in Migraine Patients

Ruhsen Öcal<sup>1</sup>, Ufuk Can<sup>2</sup>, Hasibe Verdi<sup>3</sup>, F. Belgin Ataç<sup>3</sup>, Namık Özbek<sup>4</sup>, Yıldız Kaya<sup>2</sup>, Ü. Sibel Benli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey  
Faculty of Medicine, University of Baskent,

<sup>2</sup>Department of Neurology, <sup>3</sup>Department of Medical Biology and Genetics,

<sup>4</sup>Division of Pediatric Hematology, Ankara, Turkey

**Objective:** Migraine is an independent risk factor for ischemic stroke, but its pathophysiology is still unclear. Genetic factors that predispose patients to thrombosis have been studied in patients with migraine to highlight the pathogenesis, but the results remain controversial. In this study, the frequencies of factor V Leiden (FVL), prothrombin (Pt) G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations were investigated.

**Materials and Methods:** One hundred and sixty patients aged of 15 to 55 years with no history of systemic disease and who had been diagnosed as migraine according to the International Headache Society (IHS) diagnostic criteria at Baskent University Hospital Neurology Outpatient Clinics were investigated for FVL, Pt G20210A and MTHFR C677T mutations from their genomic DNA, and the results were compared with those of healthy controls.

**Results:** One hundred and fifty five (96.9%) of 160 migraine patients were homozygote normal, 5 (3.1%) were heterozygote and none of them were homozygote mutant for FVL. The control group had 9.8% heterozygote individuals but the difference between the percentages was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). There were no homozygote mutant individuals in the Turkish population study in normal subjects like our study. Thirty nine (24.4%) of 160 migraine patients were heterozygote and 8 (5%) were homozygote mutant for MTHFR C677T. The control group had 37 (34.9%) heterozygote and 6 (5.6%) homozygote mutant individuals. The difference between the percentages was not statistically significant ( $p = 0.15$ ). Three (1.9%) of 160 migraine patients were heterozygote and 5 (2.9%) of the control group were heterozygote mutant for Pt G20210A mutation. The control group had 37 (34.9%) heterozygote and 6 (5.6%) homozygote mutant individuals. The difference between the percentages was not statistically significant ( $p = 0.420$ ).

**Conclusion:** Our study indicates that FVL, Pt G20210A and MTHFR C677T gene mutations, which are considered as risk factors for thrombosis, were not found to be associated with migraine pathogenesis in our population. The differences between populations probably depend on variations in ethnic origin.

**Key Words:** Migraine disorders, molecular biology, thrombosis.

### GİRİŞ

Migren, kalıtsal faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşim gösterdiği kompleks çok genli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Auralı migrende kalıtsal faktörlerin aurasız migrene göre daha fazla rolü olduğu konusunda çeşitli çalışmalar bildirilmiştir (1). Migren iskemik tip serebrovasküler hastalıklar ile komorbiddir. Migren gençlerde iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (2). Welch, 1994 yılında migrene bağlı inmeyi dört gruba ayırmıştır: İnme ve migrenin birlikte bulunması, migrene benzer klinik gösteren inme, migrenle tetiklenmiş inme ve belirsiz grup (3). Bugüne kadar migrenli kadınlarda yapılan çalışmalarda, auralı migreni olan, sigara içen ve oral kontraseptif ilaç kullananlarda iskemik inme daha fazla görülmüştür (4). Migren için, toplumlar arası farklılıklar nedeniyle, her toplumun kendi genotip araştırmasını yapması önem taşımaktadır. Migren-inme birlikteliğine ait ortak bir patogenezi bulunamamıştır (1).

Migrenli olgularda tromboza eğilim yaratan faktör V Leiden (FVL), protrombin (Pt) G20210A, metilentetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonlarının değerlendirildiği çalışmalar arasında bugüne kadar ortak bir sonuç elde edilememiştir (5-19).

Aktive protein C (APC) doğal antikoagülandır. FVL mutasyonunda ise APC direnci olmakta, bu da venöz tromboz riskini artırmaktadır (20,21). FVL'nin sağlıklı popülasyonlardaki prevalansının genel olarak %2-14 arasında olduğu rapor edilmiştir (21-24). Pt G20210A mutasyon sıklığı dünyada %0.7-4 arasındadır. Bu nokta mutasyonunu heterozigot taşıyanlarda venöz tromboz riski üç kat artırmaktadır (12,13).

Homosistein metabolizmasında görevli MTHFR enzimindeki mutasyon sonucu enzimin termolabil hale gelmesi ve bunun da homosistein düzeylerinde orta derecede bir yükselmeye sebep olması, bu mutasyonun arteriyel trombozlarla ilişkisinin araştırılmasına neden olmuştur. Artmış homosistein endotel fonksiyonunu bozar. Bu me-

kanizma kortikal yayılan depresyon ile ilişkili bulunmuştur. Homosistein nöron kültürlerinde NMDA reseptör aktivasyonu ile direkt toksik etkilidir ve DNA'yı hasarlandırarak apoptozu tetiklemektedir (25,26). Gen işlev değişikliği hiperhomosisteinemiye sebep olmaktadır (27).

Bu çalışmada migrenli hastalarda FVL, Pt G20210A, MTHFR C677T mutasyon sıklığı araştırılmış ve sağlıklı Türk popülasyon çalışmaları ile kıyaslanmıştır. Çalışmanın amacı migren hastaları ve tromboza eğilim yaratan moleküler faktörler arasındaki ilişkiyi araştırmak, migrenli hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırmak ve saptanabilecek bir ilişkiden yola çıkarak migren iskemik inme birlikteliğinin ortak patogenezine ışık tutmaktır.

### HASTALAR ve YÖNTEM

2005-2007 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi ve Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi nöroloji polikliniklerine başvuran, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tanı kriterlerine göre auralı ve aurasız migren baş ağrısı tanısı alan 15-55 yaş arası, Başkent Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş onam formunu doldurarak çalışmamıza katılmayı kabul eden 160 hasta çalışmaya alındı. Alınan periferik kan örneklerinden genomik DNA izolasyonunu takiben genotipleme gerçekleştirildi (28).

Hastalar auralı ve aurasız migreni olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 160 hastanın 23 tanesi erkek, 137 tanesi kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 36 idi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS 11.0 paket programına aktarılmış olup veri kontrolü ve analizler bu programda yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi, Fisher's exact test ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik test kullanılmıştır.  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

### BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki toplam 160 hastadan 5 (%3.1)'i FVL için heterozigottu ve bu beş hastanın da aurasız migreni vardı. Türk popülasyonunda 285 sağlıklı kişide FVL sıklığının incelendiği çalışmada mutasyon için heterozigot bireylerin oranı %9.8 olarak bildirilmiştir (21). Migren grubunda heterozigot hasta sayısı, normal popülasyon çalışması sonuçlarına göre daha düşük oranda olmasına rağmen, bizim çalışmamız ile bu çalışmanın oranları karşılaştırıldığında, iki oran arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (21). FVL için heterozigot olan hastaların tamamında aurasız migren tanısına rağmen migren alt grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0.587$ ).

Pt G20210A mutasyonu için incelediğimiz 160 migrenli hastadan 3 (%1.9)'ü heterozigot idi. Türk popülasyonunda 182 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada Pt G20210A heterozigot birey oranı %2.7 olarak bulunmuştur (13). Migrenli olgular ve sağlıklı Türk popülasyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.420$ ) (13). Heterozigot bireylerin 1 (0.8%)'i aurasız migren, 2 (%5.7)'si auralı migren grubunda idi, iki grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.121$ ).

Migrenli 160 olguda MTHFR C677T mutasyonuna baktığımızda; heterozigot hasta sayısı 39 (%24.4), homozigot mutant hasta sayısı 8 (%5) idi. Ülkemizde MTHFR C677T mutasyonunun normal popülasyondaki dağılımının belirlendiği ve 106 kişinin sağlıklı kontrol grubu olarak alındığı çalışmada MTHFR C677T mutasyonu için 63 (%59.4) kişinin homozigot normal, 37 (%34.9) kişinin heterozigot ve 6 (%5.6) kişinin homozigot mutant olduğu saptanmıştır (29). Tüm migrenli olgular normal Türk popülasyonu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.15$ ). Auralı migreni olanlar arasında 24 (%68.8) homozigot normal, 8 (%22.9) heterozigot ve 3 (%8.6) homozigot mutant birey bulunmuştur. Aurasız migrenlilerde ise 89 (%71.2) homozigot normal, 31 (%24.8) heterozigot ve 5 (%4.01) homozigot mutant birey saptanmıştır. Auralı ve aurasız migrende MTHFR C677T mutasyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0.546$ ).

Migren hastalarının sağlıklı Türk popülasyonu ve auralı veya aurasız olmasına göre Pt G20210A, MTHFR C677T ve FVL mutasyonlarının dağılımı ve p değerleri Tablo 1-3'te gösterilmiştir.

### TARTIŞMA

Çalışmamızdaki tüm migrenliler arasında IHS tanı kriterleri kullanılarak 35 (%21.9) hastaya auralı, 125 (%78.1) hastaya aurasız migren tanısı konulmuştur. Auralı/aurasız migren oranı diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur (30,31).

Normal Türk popülasyonu gibi bizim migrenli hasta popülasyonumuzda da FVL için hiç homozigot mutant birey tespit edilmemiştir. Heterozigot FVL mutasyonu tüm migren hastaları için %3.1 bulunmuştur ve sağlıklı Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p \geq 0.05$ ). Hasta grubumuzda FVL mutasyonu sağlıklı Türk popülasyon grubundan daha düşük oranda bulunmasına rağmen, tüm migren hastaları ile auralı ve aurasız migren alt grupları arasında FVL mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. FVL mutasyonu ve migren arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda çalışma vardır (6-10,32). Hem migren hem FVL'nin inme için risk faktörü

**Tablo 1.** Faktör V leiden (FVL) mutasyonu sıklığının migren alt gruplarına göre dağılımı

	Homozigot normal		Heterozigot		Homozigot mutant	
	n	%	n	%	n	%
Migrenli hastaların tamamı*	155	96.9	5	3.1	0	0
Auralı migren hastaları**	35	100	0	0	0	0
Aurasız migren hastaları	120	96	5	4	0	0
Sağlıklı Türk popülasyonu	257	91.2	28	9.8	0	0

\* Tüm migrenli hastalar sağlıklı Türk popülasyonu ile FVL mutasyonu açısından karşılaştırılınca  $p > 0.05$ .

\*\* Auralı migreni olan hastalar aurasız migreni olan hastalarla FVL mutasyonu açısından karşılaştırılınca  $p = 0.587$ .

**Tablo 2.** Protrombin G20210A mutasyon sıklığının migren alt gruplarına göre dağılımı

	Homozigot normal		Heterozigot		Homozigot mutant	
	n	%	n	%	n	%
Migrenli hastaların tamamı*	157	98.1	3	1.9	0	0
Auralı migren hastaları**	33	94.3	2	5.7	0	0
Aurasız migren hastaları	124	99.2	1	0.8	0	0
Sağlıklı Türk popülasyonu	177	97.3	5	2.7	0	0

\* Tüm migrenli hastalar sağlıklı Türk popülasyonu ile Pt G20210A mutasyonu açısından karşılaştırılınca  $p = 0.420$ .

\*\* Auralı migreni olan hastalar aurasız migreni olan hastalarla Pt G20210A mutasyonu açısından karşılaştırılınca  $p = 0.245$ .

**Tablo 3.** Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyon sıklığının migren alt gruplarına göre dağılımı

	Homozigot normal		Heterozigot		Homozigot mutant	
	n	%	n	%	n	%
Migrenli hastaların tamamı*	113	70.6	39	24.4	8	5
Auralı migren hastaları**	24	68.6	8	22.9	3	8.6
Aurasız migren hastaları	89	71.2	31	24.8	5	4
Sağlıklı Türk popülasyonu	63	59.4	37	34.9	6	5.6

\* Tüm migrenli hastalar sağlıklı Türk popülasyonu ile MTHFR C677T mutasyonu açısından karşılaştırılınca  $p = 0.15$ .

\*\* Auralı migreni olan hastalar aurasız migreni olan hastalarla MTHFR C677T mutasyonu açısından karşılaştırılınca  $p = 0.0546$ .

olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (8). Haan ve arkadaşlarının migrenöz infarktlı hastalarda yaptıkları bir çalışmada sadece bir tane heterozigot birey saptanmıştır, normal popülasyon ile karşılaştırıldığında FVL mutasyon sıklığının bizim çalışmamızda olduğu gibi migrenöz infarkt için risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (9). Stefano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise çocukluk çağı migreninde bizim çalışmamıza benzer şekilde migren ve FVL arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (14). Intiso ve arkadaşları migrenli grupta FVL mutasyonunu bizim çalışmamıza göre daha yüksek oranda (%5.7), kontrol grubunda ise %2.8 olarak bulmuşlardır; fakat migrenli olgularda FVL daha yüksek oranda görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (31). D'Aminoco ve arkadaşlarının migrenlilerde yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızın aksine FVL

mutasyonu oranı (%14.5), kontrol grubuna (%2.6) göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmaların sonuçlarını destekler şekilde FVL mutasyonu ile auralı veya aurasız migren arasında bir ilişki saptanmamıştır (6,7,9,10,32).

Pt G20210A mutasyonu, bizim çalışmamızda migrenli hastalarda %98.1 homozigot normal, %1.9 oranında heterozigot bulunmuştur. Daha önce Corral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiçbir migrenlide Pt G20210A mutasyonu bulunmazken, kontrol grubunda 3 (%2.8) kişide saptanmıştır ve bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Pt G20210A mutasyonu ile yapılmış diğer çalışmalar da bu bulgularımızı destekler niteliktedir (8,11). Tüm migrenli olgularda Pt G20210A genotip dağılımı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur.

Japon, Türk, Avustralya ve Hollanda popülasyonlarında migrenli olgularda MTHFR C677T mutasyonu sıklığı bizim çalışmamızın aksine istatistiksel olarak anlamlı yüksek raporlanmıştır (16,17,33). Bu çalışmalardan birinde Kowa ve arkadaşları Japon olgularda T/T genotipini sağlıklı kontrol grubuna kıyasla auralı migreni olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır (33). Kara ve arkadaşları Türk popülasyonunda T/T genotipi ve migren arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (16). Lea ve arkadaşlarının Avustralya'da ve Oterino ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları çalışmalarda da MTHFR C677T mutasyonu ile sadece auralı migren arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken aurasız migren ile bir ilişki saptanmamıştır (17,18). Tommaso ve arkadaşlarının İtalya çalışmasında, homozigotluk oranı sağlıklı kontrol grubuna (%14.33) göre migrenlilerde (%25.7) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p= 0.001) (34).

Sonuç olarak çalışmamız, trombotik risk faktörlerinden FVL, Pt G20210A, MTHFR C677T gen mutasyonlarının popülasyonumuzda migren patogenezi ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Toplumlar arası farklılık etnik köken farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Baykan B. Baş ağrısı ve genetik. *Türk Nöroloji Dergisi* 2006;12:253-68.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in clinical practice*. 2<sup>nd</sup> ed. ISIS Medical Media. Oxford: 1998;11-91.
3. Welch KMA. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994;44(Suppl 7):33-6.
4. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol* 2005;18:305-10.
5. Bottini F, Celle MF, Calevo MG, Amato S, Minniti G, Montaldi L, et al. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia* 2006;26:731-7.
6. Iniesta JA, Corral J, Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Vicente V. Prothrombotic genetic risk factors in patients with coexisting migraine and ischemic cerebrovascular disease. *Headache* 1999;39:486-9.
7. Soriani S, Borgna-Pignatti C, Trabetti E, Casartelli A, Montagna P, Pignatti PF. Frequency of factor V Leiden in juvenile migraine with aura. *Headache* 1998;38:779-81.
8. D'Amico D, Moshiano F, Leone M, Ariano C, Cusani E, Erba N, et al. Genetic abnormalities of the protein C system: shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke? *Cephalalgia* 1998;18:618-21.
9. Haan J, Kappelle LJ, de Ronde H, Ferrari MD, Bertina RM. The factor V Leiden mutation (R506Q) is not a major risk for migrainous cerebral infarction. *Cephalalgia* 1997;17:605-7.
10. Kalendovsky Z, Austin JH. Changes in blood clotting systems during migraine attacks. *Headache* 1977;16:293-312.
11. Corral J, Iniesta JA, González-Conejero R, Lozano ML, Rivera J, Vicente V. Migraine and prothrombotic genetic risk factors. *Cephalalgia* 1998;18:257-60.
12. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
13. Akar N, Misirlioğlu M, Akar E, Avcu F, Yalcin A, Sozuoz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998;58:249.
14. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
15. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006;59:372-5.
16. Kara I, Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kilic G. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;111:84-90.
17. Lea RA, Ovcarić M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths CR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variants C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Med* 2004;12:2-3.
18. Oterino A, Vale N, Bravo Y, Muñoz P, Sánchez-Velasco P, Ruiz-Alegría C, et al. MTHFR T677 homozygosity influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 2004;24:491-4.
19. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000;123:1784-812.
20. Davies-Jones GAB, Sussman JD. Neurological manifestations of hematological disorders. In: Aminoff MJ (ed). *Neurology and General Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. Churchill Livingstone, 2001.
21. Akar N, Akar E, Dalgin G, Sozuoz A, Omurlu K, Cin S. Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;78:1527-8.
22. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-4.
23. Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen-Makelin R, Hamalainen L, et al. Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1995;73:558-60.
24. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:517-22.
25. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-41.
26. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.
27. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994;236:603-17.
28. Headache classification subcommittee of the international headache society. The international classification of Headache disorders. 2<sup>nd</sup> ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):9-160.
29. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Orsal A. Factor V1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate re-

ductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J Child Neurol* 1999;14:749-51.

30. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 7<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill, 1997:175-89.
31. Evans RW, Mathew MT. *Handbook of headache*. Ertaş M (çeviri editörü). 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins. 1999:28-60.
32. Intiso D, Crociani P, Fogli D, Grandone E, Cappucci G, Di Rienzo F, et al. Occurrence of factor V Leiden mutation (Arg506Gln) and anticardiolipin antibodies in migraine patients. *Neurol Sci* 2002;22:455-8.
33. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 2000;96:762-4.
34. de Tommaso M, Difruscolo O, Sardaro M, Losito L, Serpino C, Pietrapertosa A, et al. Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine. *Headache* 2007;47:253-65.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ruhsen Öcal

SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Nöroloji Kliniği Ulucanlar, Ankara/Türkiye

**E-posta:** ruhsenocal@yahoo.com

geliş tarihi/received 10/07/2010

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 12/08/2010