

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



**PATENT FORAMEN OVALE SAPTANAN
HASTALARDA MİGREN SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şükriye Feryal KAPICIOĞLU

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Baki GÖKSAN

İstanbul 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince boyunca tıbbi bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini ve ilgisini her zaman hissettiğim Nöroloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sabahattin Saip'e,

Tezimin tasarlanmasından yazımına kadar her basamağında bana destek olan, kendisinden çok şey öğrendiğim, yanında çalışmaktan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Baki Göksan'a,

Tüm eğitim sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulabildiğim, tecrübelerinden faydalandığım çalışan ve emekli tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tezimi hazırlamamda verdiği değerli katkıları için İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Serdar Küçüköğlu'na,

Eğitim süresince birlikte yol aldığım, gerek uzmanlığını almış, gerekse halen çalışmaya devam eden başta sevgili arkadaşlarım Leyla Köse Leba ve Başak Yılmaz Öz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarımıza,

Tüm hayatım boyunca bana destek veren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli anne ve babama,

Sevgisini sürekli hissettiğim ve yanımda olmasından güç aldığım sevgili eşim Mehmet Kapıcıoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şükriye Feryal Kapıcıoğlu

İstanbul, 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Migren	4
2.1.1. Migrenin Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Migrenin Tanısı ve Sınıflandırılması	5
2.1.3. Migren Patofizyolojisi	7
2.1.4. Migren Kliniği	10
2.1.5. Migren Tedavisi	12
2.2. Patent Foramen Ovale	14
2.2.1. Patent Foramen Ovale Anatomisi ve Embriyolojisi	14
2.2.2. Patent Foramen Ovale Prevalansı	15
2.2.3. Patent Foramen Ovale Tanısında Laboratuar Tanı Metodları	16
2.2.4. Patent Foramen Ovale’ de Tedavi	17
2.2.5. Patent Foramen Ovale ile İlişkili Klinik Durumlar	18

2.2.6. Patent Foramen Ovale ve Migren İlişkisi	19
2.2.7. Patent Foramen Ovale, Migren ve İnme İlişkisi	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	23
4.1. Migrenli Grup ve Migreni Olmayan Grubun Karşılaştırılması.....	24
4.2. Auralı Migren ve Aurasız Migren Alt Gruplarını Karşılaştırılması.....	27
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR.....	37
8. EKLER	48
EK 1. OLGU VERİ FORMU	48
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU	53

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Migrenin Sınıflandırılması (ICHD- III beta'ya göre)	5
Tablo 2. Aurasız Migren Tanı Kriterleri	6
Tablo 3. Auralı Migren Tanı Kriterleri.....	7
Tablo 4. Migrenin Prodromal Semptomları	10
Tablo 5. Hastaların Cinsiyet Özellikleri	23
Tablo 6. Hastaların Eğitim Düzeyleri.....	23
Tablo 7. Hastaların Başağrısına Göre Gruplandırılması	24
Tablo 8. Hastaların Başağrısı Tanılarına Göre Cinsiyet Dağılımı.....	24
Tablo 9. Hastaların Başağrısı nedeniyle Sağlık Kuruluşuna Başvurma Durumları	25
Tablo 10. Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrısı Karakteri	25
Tablo 11. Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrılarının Yerleşimi.....	26
Tablo 12. Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrısı Sıklığı.....	26
Tablo 13. Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrısı Şiddeti	26
Tablo 14. Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrılarını Tetikleyen Faktörler.....	27
Tablo 15. Hastaların Özgeçmişinde İskemik İnme Bulunma Durumu	27
Tablo 16. Migren Başağrısı Olan Hastaların Sınıflaması.....	28
Tablo 17. Migren Alt Gruplarına Göre Cinsiyet Sınıflaması	28
Tablo 18. Migren Alt Gruplarına Göre Başağrısı Nedeniyle Hastaların Sağlık Kuruluşuna Başvurma Durumları	28
Tablo 19. Migren Alt Gruplarına Göre Hastaların Başağrısı Sıklığı.....	29
Tablo 20. Migren Alt Gruplarına Göre Hastaların Başağrısı Şiddeti	30
Tablo 21. Migren Alt Gruplarına Göre Hastaların Özgeçmişinde İskemik İnme Bulunma Durumu	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnteratriyal septumun şematik görünümü (FO: foramen ovale)..... 15



KISALTMALAR

ASA	: Atriyal Septal Anevrizma
ASD	: Atriyal Septal Defekt
CGRP	: Kalsitonin Gen Related Peptid
fMRI	: Fonksiyonel Mangnetik Rezonans Görüntüleme
GMP	: Guanozin Monofosfat
ICHD	: International Classification of Headache Disorders (Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflaması)
IHS	: International Headache Society (Uluslararası Baş ağrısı Derneği)
IL-1b	: İnterlökin-1b
IL-6	: İnterlökin-6
İAS	: İnteratriyal Septum
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NSAİ	: Nonsteroidal Antiinflamauar İlaç
NO	: Nitrik Oksit
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFO	: Patent Foramen Ovale
TCD	: Transkranyal Doppler
TEE	: Transözofageal Ekokardiyografi
TNC	: Trigeminal Nukleus Caudalis
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
OUAS	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
VCİ	: Vena Cava İnferior
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin

ÖZET

Migren günlük yaşamı etkileyen, otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun ve nörolojik semptomlar şeklinde ortaya çıkan auranın eşlik edebildiği baş ağrısıdır. Toplumda oldukça sık görülür ve ataklar sırasında yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olur. Patofizyolojik mekanizmalar belirsiz olsa da, migren baş ağrısı ve patent foramen ovale (PFO) birlikteliği birbirleri ile ilişkili görünmektedir. Son yıllarda migrenli olgularda, PFO varlığı ve sıklığı ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen, migren baş ağrısının PFO tanılı hastalarda hangi oranda görüldüğü konusunda daha az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle bu çalışmada, PFO saptanan hastalarda migren baş ağrısının görülme sıklığının ve migren baş ağrısının özelliklerinin belirlenmesini amaçladık.

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü polikliniklerinden değerlendirilmek üzere yönlendirilen ve herhangi bir medikal nedenle Transözofageal ekokardiyografik (TEE) inceleme ile PFO tanısı alan 57 olgu çalışmaya dahil edildi. Görüşmeler ve sorgu formu uygulamaları, yüz yüze, nöroloji asistanı olan sorumlu araştırmacı tarafından yapıldı. Olgular, bugüne kadar baş ağrısı yaşıyıp yaşamadığı, varsa baş ağrısının klinik özellikleri, baş ağrısı öykü süresi, tetikleyicileri, varsa aural belirtileri, ağrı tipi, sıklığı, şiddeti ve özgeçmişlerinde iskemik inme bulunma durumları açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Tüm hasta grubunda 26 olguda (%45,6) migren baş ağrısı saptandı. Migren tanısı alan grup ise 16'sı auralı migren (tüm hasta grubunda %28,1), 10'u aurasız migren (tüm hasta grubunda %17,5) olmak üzere iki alt grupta incelendi. 31 olgu ise migreni olmayan grup olarak değerlendirildi. Bu oranlar, PFO'su olan hastalarda, normal popülasyona göre, özellikle auralı migren olmak üzere, daha yüksek oranda migren baş ağrısı görüldüğünü destekledi. Çalışmamızda her iki grupta ve her iki alt grupta, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kliniğimize başvurmadan önceki ağrı süreleri, daha önce herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurma durumları ve özgeçmişlerinde iskemik inme bulunma durumları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Auralı migren grubunda, aurasız migren grubuna göre, ağrı sıklığı daha az bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki PFO’lu olgularda migren başağrısı oranı, diğer çalışmalarla uyumlu olarak, neredeyse yarıya yakın oranda ve yüksek bulunmuştur. Migrenin toplumda sık görüldüğü, günlük aktiviteleri engellediği ve kişinin yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilediği düşünüldüğünde, migren ve PFO arasındaki ilişki göz önüne alınarak, PFO’ya sahip bireylerde migren varlığı akla gelmeli ve hastalar bu aıdan dikkatlice sorgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Migren, patent foramen ovale, sağdan sola şant, inme



ABSTRACT

Migraine is a kind of headache affecting the daily life and may be accompanied by auras and autonomic nervous system dysfunction. It is quite often in the community and causes a significant reduction in quality of life during attacks. Although the underlying pathophysiologic mechanisms are unclear, comorbidity of migraine headaches and patent foramen ovale (PFO) seem to be associated. Although there are many studies about the presence of PFO in migrenous patients; and; frequency of migraine headaches in patients with PFO, the data on the prevalence of migraine in PFO patients are rather scant. Therefore, in this study, we aimed to determine the prevalence and characteristics of the migraine headaches of PFO patients.

We enrolled 57 cases whom had been referred to I.U. Cerrahpasa Medical Faculty Cardiology Departement and I.U. Institute of Cardiology clinics for any medical reason and diagnosed with PFO by transesophageal echocardiography in this study. Interviews and questionnaires were performed face to face by the primary investigator. Cases were asked whether they have ever experienced a headache, and if they have, questioned further on the details of the headache; clinical characteristics, duration, trigger factors, aura symptoms (if any), pain type, frequency, severity. Previous ischemic stroke history has also been questioned.

Twenty-six patients (45.6%) had migraine headaches. Sixteen out of these 26 patients had migraine with aura (28.1% of all patients), 10 patients had migraine without aura (17.5% of all patients). Remaining thirty-one patients were classified as non-migraine group. These rates of migraine, especially migraine with aura, in PFO patients were higher in comparison to normal population. All groups in our study, were statistically similar by means of age, gender, education level, duration of pain before resorting to our clinic or any health care provider and the presence of ischemic stroke. Headache frequency in migraine with aura patients in comparison to migraine without aura was less and this difference was statistically significant.

In conclusion, our study revealed that the rate of migraine headaches in patients with PFO is higher. Considering that migraine is frequently seen in society; the relationship between migraine and PFO should be kept in mind. Migraine headaches should be carefully questioned in PFO patients.

Keywords: Migraine, patent foramen ovale, right to left shunt, stroke

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, genellikle zonklayıcı karakterde, tek taraflı, bulantı ve/veya kusmanın, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği, sıklıkla şiddetli baş ağrısı ataklarının olduğu, kompleks patofizyolojisi olan ve yaygın görülen epizodik bir nörolojik bozukluktur¹. Günlük yaşamı etkileyen, otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun ve nörolojik semptomlar şeklinde ortaya çıkan auranın eşlik edebildiği baş ağrısı olarak bilinmektedir². Migren günlük yaşamı etkilemesi ve görülme sıklığı nedeniyle hem birey hem de toplum üzerinde önemli etkileri olan bir halk sağlığı sorunudur¹.

Migren tanısı öyküye dayanarak konan bir tanıdır. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normaldir. Muayene ve gereğinde incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda migren prevalansı erişkinlerde yaklaşık %10-12, kadınlarda %15-18 ve erkeklerde %6 olarak belirtilmektedir³⁻⁸.

Foramen ovale, sağ ve sol atriyumlar arasında fetal gelişim boyunca mevcut olan bir bağlantıdır. Fetal hayatta oksijenlenmiş kan, sağ atriya vena kava inferior (VCI) üzerinden girer ve foramen ovaleden geçerek sistemik arteriyel dolaşıma girer⁹. Foramen ovalenin fetal hayattaki görevi, plesentadan duktus venosus aracılığı ile gelen oksijenlenmiş kanın, sol atriya direkt geçişini sağlamaktır¹⁰. Doğumda pulmoner basıncın azalması ve sol atriyum basıncının sağ atriyum basıncını aşması ile septum primum ve sekundum arasındaki açıklık fonksiyonel olarak kapanır¹¹. Fonksiyonel kapanma ilk 24 saat içinde gerçekleşse de bu kapanma üç aya kadar uzayabilir. Atriyumlar arasındaki anatomik kapanma ise ilk bir yıl içinde tamamlanır^{12,13}. Patent foramen ovale (PFO) fetal dolaşımda normalde var olan bu interatriyal açıklığın doğumdan sonra da fonksiyonel ve anatomik olarak kapanmamasıdır. Normal kişilerin yaklaşık %25'nde foramen ovale yetişkinlikte de açık kalmaya devam edebilir. Bu kişilerde sağ atrial basıncın artması ile sağdan sola şant meydana gelmektedir.

Transözofageal Ekokardiyografi (TEE), PFO tanısında son derece hassas ve spesifik bir tanı yöntemidir¹⁴⁻¹⁶. İnteratriyal septumu (İAS) ve kontrast maddenin PFO yoluyla direkt geçişini doğrudan görüntülemeyi sağladığı için referans standart tanı yöntemi olarak kabul edilir⁹.

Patofizyolojik mekanizmalar belirsiz olsa da, migren başağrısı ve PFO birlikteliği birbirleri ile ilişkili görünmektedir¹⁷. PFO'nun, migren ataklarını tetikleyen nitrik oksit (NO), kininler ve serotonin gibi vazoaktif metabolitlerin, pulmoner sistemde filtre olamadan venöz sistemden sistemik ve serebral dolaşıma geçmesi ve beyin vasküler sisteminde irritasyona yol açarak migren gelişimine neden olduğu düşünülmektedir^{17,18}.

Migrenlilerde, PFO prevalansı ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda sağdan-sola şant oranı, kontrol grubunda %20-30 saptanırken, auralı migreni olan hastalarda %40 ile %60 arasında değişmektedir¹⁸⁻²¹. Güncel çalışmalar PFO görülme sıklığının migrenlilerde, özellikle de auralı migren hastalarında yüksek oranda olduğunu belirtmektedirler²². Aurası olmayan migren vakalarındaki PFO prevalansı ile kontrol grubundaki prevalans arasında ise fark bulunamamıştır²³.

Ayrıca, PFO hastalarında migren prevalansı da araştırılmıştır. Wilmschurts ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PFO'lu hastaların yarıya yakınında auralı migren görülürken, şanti küçük olan hastalarda ise, hiç şanti olmayanlara benzer bir prevalans elde edilmiştir^{24,25}. Bir başka çalışmada PFO'su bulunanların %27'sinde migren gözlenirken, PFO'su bulunmayanların ancak %14'ünde migrene rastlanmıştır²⁶. PFO'lu migren olgularında, PFO'nun kapatılması, başağrısının tamamen ortadan kalkmasına, bazılarında ise şiddetinde ve sıklığında ciddi oranda azalmalara sebep olmuştur²⁷⁻³¹.

Migreni olan hastalarda normal popülasyona oranla, özellikle genç yaşta, inme riskinde belirgin bir artış vardır^{32,33}. Auralı migren hastalarında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile teşhis edilen subklinik beyin infarktı sıklığının arttığı gösterilmiştir³⁴. Pek çok meta-analiz çalışmasında migrenli hastalarda inmenin %40 ile %60 arasında olduğu görülmektedir³⁵⁻⁴⁰.

PFO ve kriptojenik inme arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Konuyla ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda, toplumla karşılaştırıldığında PFO prevalansı kriptojenik inme geçiren grupta ortalama %40 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur^{41,42}. Overell ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışması ve daha güncel bir başka çalışmada,

kriptojenik inmeli hastalarda PFO bulunma olasılığı, aynı yaştaki kontrol grubuna göre 3 kat fazla bulunmuştur^{43,44}. Ayrıca PFO çapının büyüklüğü ile kriptojenik inme geçirme riski ilişkili bulunmuştur⁴⁵.

Literatürde auralı migren hastalarında, patent foramen ovale varlığı ve sıklığı ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen, migren baş ağrısının PFO tanılı hastalarda hangi oranda görüldüğü konusunda çok az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle biz, tanımlayıcı kesitsel bir çalışma olarak düzenlenen bu araştırmada, PFO saptanan hastalarda migren baş ağrısının görülme sıklığının ve migren baş ağrısının özelliklerinin belirlenmesini amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

Migren, genellikle zonklayıcı karakterde, tek taraflı, bulantı ve/veya kusmanın, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği, sıklıkla şiddetli baş ağrısı ataklarının olduğu, kompleks patofizyolojisi olan ve yaygın görülen epizodik bir nörolojik bozukluktur ¹. Uluslararası Baş ağrısı Derneği (International Headache Society, IHS) tarafından 2013 yılında belirlenen Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders, ICHD- III beta version)'nda yer alan tanı kriterlerine göre tanımlanmaktadır⁴⁶. Günlük yaşamı etkileyen, otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun ve nörolojik semptomlar şeklinde ortaya çıkan auranın eşlik edebildiği baş ağrısı olarak bilinmektedir². Migren günlük yaşamı etkilemesi ve görülme sıklığı nedeniyle hem birey hem de toplum üzerinde önemli etkileri olan bir halk sağlığı sorunudur ¹.

2.1.1. Migrenin Epidemiyolojisi

Migren tüm toplumun %10'nundan fazlasını etkileyen ve toplumda sık görülen bir hastalıktır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda migren prevalansı yaklaşık olarak birbirine benzer oranlarda saptanmıştır. Bu oranlar erişkinlerde yaklaşık %10-12, kadınlarda %15-18 ve erkeklerde %6 olarak belirtilmektedir³⁻⁸.

2007 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada migren prevalansı kadınlarda %33, erkeklerde %11,8 ve tüm çalışma grubunda ise %24,9 oranında bulunmuştur⁴⁷. Yine 2012 yılında yapılan bir başka çalışmada ise migren prevalansı %16,4 (kadınlarda %24,6, erkeklerde %8,5) olarak saptanmıştır^{47,48}. Bu değerler, ülkemizdeki migren sıklığının görece yüksek olduğunu destekler nitelikte ve batıda yapılmış çalışmalara göre yüksek oranda bulunmuştur.

Migren prevalansı yaş, cinsiyet, ırk ve gelir düzeyine göre de değişmektedir. Migren prevalansında puberte öncesi cinsiyet farkı görülmezken adolesan dönemle birlikte prevalans kızlarda daha çok yükselir ve 40 yaşına kadar da artmaya devam eder. Erişkin yaşta kadın-erkek oranı 2/1'e ulaşmaktadır⁴⁹. Ülkemizde migrenin en sık görüldüğü yaş grubu 30-39 yaş olarak bulunmuştur. Kadın-erkek oranı bu yaş aralığında 3-4 katına çıkmaktadır ⁵⁰. Beyaz ırktaki prevalansı erkeklerde %4-8, kadınlarda %13-

18'dir ⁵. Asyalılarda ise daha az sıklıkta görülmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük ve eğitim seviyesi yüksek olan kişilerde migren daha sık görülmektedir⁵¹⁻⁵³.

2.1.2. Migrenin Tanısı ve Sınıflandırılması

Migren tanısı anamneze dayanarak konulan bir tanıdır. Migren tanısında dikkatli ve ayrıntılı bir anamnez ile atakların zaman içindeki seyri önemlidir. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri normal saptanır. Muayene ve diğer incelemeler başka bir hastalığı dışlamak için yapılır ⁵⁴.

Migren, 4-72 saat süren ataklar halinde kendini gösteren, yineleyici baş ağrısı bozukluğudur. Tek yanlı yerleşim, zonklayıcı nitelik, orta veya şiddetli düzeyde ağrı, günlük fiziksel aktiviteyle ağrıda artış, bulantı ve/veya kusma, fotofobi ve fonofobi ile birliktelik tipik özellikleridir ⁴⁶.

IHS tarafından klinik pratiği ve bilimsel çalışmaları kolaylaştırmak ve ortak bir dil oluşturabilmek amacıyla ilk kez 1988 yılında baş ağrısı bozuklukları sınıflandırılmıştır (ICHD-I). 2004 yılında bu tanı ölçütleri yeniden düzenlenmiş ve migren baş ağrısı altı alt tipe ayrılmıştır (ICHD-II) . 2013 yılında ise temel sınıflandırma özellikleri aynı kalmakla birlikte daha da geliştirilmiş ve üçüncü düzenlemenin beta versiyonu yayınlanmıştır (ICHD-III beta)⁵⁵. Tablo 1, 2 ve 3'te güncel migren sınıflaması yer almaktadır.

Tablo 1.Migrenin Sınıflandırılması (ICHD- III beta'ya göre)

1.1. Aurasız migren

1.2. Auralı migren

1.2.1. Tipik auralı migren

1.2.1.1. Baş ağrılı tipik aura

1.2.1.2. Baş ağrısız tipik aura

1.2.2. Beyinsapı auralı migren

1.2.3. Hemiplejik migren

1.2.3.1. Familial hemiplejik migren

1.2.3.1.1. Familial hemiplejik migren tip 1

1.2.3.1.2. Familial hemiplejik migren tip 2

1.2.3.1.3. Familial hemiplejik migren tip 3

1.2.3.1.4. Familyal hemiplejik migren diğerk lokuslar

1.2.3.2. Sporadik hemiplejik migren

1.2.4. Retinal migren

1.3. Kronik migren

1.4. Migren komplikasyonları

1.4.1. Migren Statusu

1.4.2. İnfarktsız ısrarlı aura

1.4.3. Migrenöz infarkt

1.4.4. Migren aurası ile tetiklenen nöbet

1.5. Olası migren

1.5.1. Aurasız olası migren

1.5.2. Auralu olası migren

1.6. Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar

1.6.1. Tekrarlayıcı gastrointestinal sistem düzensizlikleri

1.6.1.1. Siklik kusma sendromu

1.6.1.2. Abdominal migren

1.6.2. Benign paroksismal vertigo

1.6.3. Benign paroksismal tortikollis

Tablo 2.Aurasız Migren Tanı Kriterleri

A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak

B. 4-72 saat süren başağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)

C. Başağrısı aşağıdaki 4 özellikten en az ikisine sahiptir:

1. Tek taraflı yerleşim

2. Zonklayıcı nitelik

3. Orta veya şiddetli ağrı

4. Günlük fiziksel aktiviteyle (yürüme veya merdiven çıkma gibi) artış ya da onlardan kaçınmaya neden olma

D. Başağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri vardır:

1. Bulantı ve/veya kusma

2. Fotofobi ve fonofobi

E. Başağrısı başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Tablo 3.Auralı Migren Tanı Kriterleri

- A. B-C kriterlerine uyan en az 2 atak
- B. Tamamiyle geri dönen, aşağıdakilerden en az birine ait aural semptomlar
 - 1. Görsel
 - 2. Retinal
 - 3. Duysal
 - 4. Konuşma ve/veya dil
 - 5. Motor
 - 6. Beyin sapı
- C. Aşağıdakilerden en az ikisi
 - 1. 5 dk veya üzeri bir sürede gelişen, bir veya birbirini izleyen birden fazla aura
 - 2. Bir aura bulgusu 5-60 dk sürer
 - 3. En az bir aura unilateraldir
 - 4. Baş ağrısı, aura ile birlikte veya auradan sonraki 60 dk içinde ortaya çıkar
- D. Baş ağrısı başka bir bozukluğa bağlanamaz.

2.1.3. Migren Patofizyolojisi

Migren, genetik yatkınlığı olan kişilerde, endojen ve ekzojen faktörlerle tetiklenen tipik baş ağrısı atakları ile karakterize, multifaktöryel nörovasküler bir sendromdur⁵⁶.

Trigeminovasküler sistemin, baş ağrısında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle migren ağrısında rol alan bu anatomik yapıların iyi bilinmesi gerekir. Saçlı deri, kas, periost, meninksler ve damarlar, üst servikal sinir (C1 ve C2) ve trigeminal sinir tarafından inerve edilen, ağrıya duyarlı yapılar iken, beyin parenkim dokusu ise ağrıya duyarsızdır^{57,58}. Dura mater, araknoid mater ve pia materde bulunan damar yapıları ve intrakranyal damarların proksimali trigeminal sinirin oftalmik dalı aracılığıyla inerve edilir⁵⁹. Küçük çaplı trigeminal sinir liflerinin bir kısmı aksonal dallanma nedeniyle hem orta serebral arteri hem de dural damarları inerve etmektedir

60,61.

Trigeminal ganglionun periferik aksonları olan ve meninkslerde perivasküler yerleşen trigeminal sinir sonlanmaları, ağrı duyusunu trigeminal gangliona iletir. Trigeminal gangliondan kalkan santral aksonlar ise ağrı duyusunu beyin sapında yer alan trigeminal nucleus caudalis (TNC) iletir. Perivasküler yerleşimli trigeminal aksonların aktivasyonu bir yandan ağrı duyusunu TNC aracılığı ile beyne iletirken, bir yandan da antidromik olarak içerdiği nöropeptitlerin (Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), substance P (SP) ve Nörokinin A (NKA)) perivasküler alana salınması ile nörojenik inflamasyona neden olur. Bu vazodilatasyon ve ödem perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açmaktadır^{62,63}. TNC'den çıkan uyarılar, beyin sapında çapraz yapıp karşı taraf talamusa ulaşır. Talamustan kalkan projeksiyon lifleri ise primer duyu alanı ve insuler kortekste sonlanır. TNC'nin, locus ceruleus ve dorsal raphe gibi beyin sapı çekirdekleri, talamusun intralaminar çekirdekleri ile insuler ve singulat korteks gibi yüksek kortikal yapılarla ilişkisi, ağrının modülasyonundan, ağrıya eşlik eden affekt, otonom ve motor işlevlerden sorumludur⁵⁹.

Bu yaklaşım trigeminovasküler sistemin aktivasyonunda rolü olan nöropeptidlerin ve salınımlarını önleyecek yeni tedavilerin önemini artırmıştır. 5-HT_{1B} reseptörleri başlıca vasküler yapılarda bulunur, bu reseptörlerin uyarımı vazokonstriksiyona yol açar. 5-HT_{1D} reseptörleri ise trigeminal sinirin hem perifer hem de santral sinapslarında presinaptik olarak yerleşmiştir. 5-HT_{1D} reseptörlerinin uyarım, nöropeptid salınımını ve inflamasyonu inhibe etmektedir.

Vazokonstriktör etkili olan ergot alkaloidlerinin, 5-HT_{1B/D} reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterdiğinin anlaşılması, sonrasında geliştirilen selektif özellikle 5-HT_{1B/D} reseptör agonisti olan triptanların migren tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır⁶⁴.

Triptanlar, antimigren etkisini çeşitli mekanizmalarla gösterdiği düşünülmektedir. 5-HT_{1B} reseptörleri aracılığı ile intrakranyal damarlarda vazokonstriksiyona yol açarak, 5-HT_{1D} reseptörleri aracılığı ile ağrıya yol açan dural ve damar yapılarını inerve eden periferik trigeminal sinirin afferent liflerini inhibe ederek, 5-HT_{1D} reseptörleri ile santral trigeminal nöron trafiğini inhibe ederek ya da bu mekanizmaların bir kombinasyonu ile etki etmektedir⁶⁵.

CGRP, perivasküler sonlanımlı trigeminal nöronlarda depolanan, serebral vazoregülasyonda ve nörojenik inflamasyonda rolü olan önemli bir nöropeptiddir. CGRP reseptörleri içeren nöronların, periferik ve özellikle santral yerleşimli (beyin sapında TNC'de) olduğu ve baş ağrısı sırasında bunların CGRP salınımını sağladığı gösterilmiştir⁶⁶⁻⁶⁹. Yeni geliştirilen BIBN4096BS isimli ilk CGRP antagonistinin vazokonstriktör etkisi ile migren tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir⁷⁰.

Plazma protein ekstravazasyonu sonucu ortaya çıkan önemli mediatörlerden birisi de vasküler hücrelerden salınan nitrik oksittir (NO). Migrenlilerde nitrogliserin infüzyonu ile 4-6 saat sonra migren baş ağrısı tetiklenebilir⁷¹. Yapılan çalışmalar, interlökin-1b (IL-1b), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aracılığıyla duramaterde ortaya çıkan gecikmiş inflamatuvar cevap ve iNOS (indüklenabilir nitrik oksit sentetaz) ekspresyonunda artışın baş ağrısını tetikleyebildiğini düşündürmektedir⁷².

Aura, migrenlilerin %20'sinde, baş ağrısından önce veya ağrı sırasında ortaya çıkan, sıklıkla görsel, duysal veya motor geçici bir nörolojik bulgudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile görsel aura semptomlarının altında yatan mekanizmanın, kortikal yayılan depresyon (KYD) dalgaları olduğu gösterilmiştir⁷³ ve Leao'nun KYD kavramını tanımlaması sonrasında yapılan çalışmalarla migren patofizyolojisi daha iyi aydınlatılmıştır⁷⁴. KYD, serebral korteksin nöronal ve glial hücrelerinin irritatif uyaranlara karşılık olarak verdiği geçici bir yanıttır. Başlangıç bölgesinden dakikada 2 ila 5 mm hızla, tüm ipsilateral korteks boyunca yayılarak ilerleyen, geçici nöronal depolarizasyon dalgası ve takip eden kortikal elektriksel aktivitenin depresyonudur⁷⁵⁻⁷⁷. Bu dalgaların beyin iyon dengesindeki değişiklikler, nöronlardan eksitatuvar aminoasit salınımı ya da enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülür⁷⁸⁻⁸⁰. Serebral gri maddedeki ekstra ve intrasellüler alanlar arasındaki iyon dağılımının değişimi sonucu bir eksitasyon periyodu ve buna eşlik eden hiperemi oluşur. Hiperemiyi takiben depolarizasyon, elektriksel olarak sessiz bir periyod ve ardından oligemi izler ve ardından kendiliğinden sonlanır. Aura sırasında gözlenen vizüel skotomun, oksipital korteksten başlayarak öne doğru yayılan oligemi ile benzer hızda yayıldığı ve korele olduğu gösterilmiştir⁷⁸. Aura ve migren baş ağrısı arasındaki ilişki yakın dönemde yapılan bir çalışma ile kanıtlanmıştır⁸¹. KYD'nin trigeminovasküler sistemin aktivasyonu yoluyla, nörojenik inflamasyona ve beyin sapındaki trigeminal

sinir kaudal çekirdeklerinin aktivasyonuna neden olarak migren aurasını ve dolayısı ile migren baş ağrısını tetikleyebildiği gösterilmiştir.

2.1.4. Migren Kliniği

Klasik bir migren ağrısı serebral disfonksiyona bağlı gelişen ve birbirini izleyen 4 farklı klinik dönemden oluşur. Bu dönemleri, prodrom, eğer ortaya çıkıyorsa aura, ağrı ve postdrom dönemleri olarak sıralayabiliriz.

2.1.4.1. Prodrom Dönemi

Baş ağrısından saatler bazen günler öncesinde ortaya çıkan, hastaların %20-60 kadarında görülen nöropsikolojik, sistemik ya da otonom yakınmalardır. Bunlar yorgunluk hissi, depresif duygudurumu, dikkat ve konsantrasyonda azalma, uyku hali, öfori ve irritabilite gibi nöropsikolojik semptomlar ile iştah artışı, aşırı su içme, tatlı yeme isteği, diyare veya konstipasyon gibi sistemik ve otonom bulgulardır. Prodromal belirtilerin ortaya çıkışı, hipotalamus, serebral hemisferler ve limbik korteks gibi beynin farklı bölgelerinin uyarımı ile ilişkilidir. Tablo 4’te sık görülen prodromal semptomlar yer almaktadır⁸².

Tablo 4. Migrenin Prodromal Semptomları

Nöropsikolojik Semptomlar	Sistemik/Otonomik Semptomlar
• Yorgunluk, bitkinlik • Depresif duygudurum • Öfori, irritabilite • Dikkat ve konsantrasyonda azalma • Durgunluk, donukluk • Konuşurken takılma, kelime bulma güçlüğü • Esneme, aşırı uykululuk • Hiperaktivite, yerinde duramama	• Ensede gerginlik hissi • İştah artışı veya iştahsızlık • Açlık hissi, tatlı yeme isteği • Aşırı su içme • Sık idrara çıkma • Kabızlık veya ishal

2.1.4.2. Aura Dönemi

Aura dönemi genellikle ağrı döneminden önce ortaya çıkmaktadır. Tanı kriterlerine göre aura, baş ağrısı ile birlikte ya da baş ağrısından 60 dakika önce başlar, en

az 5 dakika (genellikle 5-20 dakika) sürer ve çoğunlukla 60 dakika içinde sonlanır⁴⁶. Daha nadir olarak aura başağrısı dönemi ile birlikte başlayabilir, bazen aurayı başağrısı izlemeyebilir. Migrenlilerin yaklaşık %20 kadarında auralı migren atakları görülmektedir.

Görsel, duysal, motor, konuşma ya da beyin sapı işlevlerini etkileyen, pozitif ya da negatif geçici fokal nörolojik belirtilerdir. Bir hastada birden fazla aura dönemi görülebilir ve aura semptomları birbirini takip ederek bir diğerine geçiş yapabilir. Görsel aura semptomları sıklıkla homonim özelliktedir. Fotopsi ve sintilasyon skotomu şeklinde pozitif semptomlar, görme bulanıklığı ve altitudinal tipte görme kusurları şeklinde negatif semptomlar ile makropsi, mikropsi ve metamorfopsi şeklinde görsel algılama kusurları sayılabilir. Tek taraflı parestezi şeklinde somatosensoryel semptomlar, tek taraflı parezi, kelime bulma güçlüğü ve afazi şeklinde konuşma bozuklukları diğer aura semptomları arasında sayılabilir.

2.1.4.3. Başağrısı Dönemi

Hastadan hastaya ve ataktan atağa değişik özelliklerde görülebilsede, tipik bir migren ağrısı, tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette ve fiziksel aktivite ile artan ağrı şeklindedir. Ağrı sıklıkla tek taraflı olmakla birlikte hastaların %40'nda iki taraflı görülebilir. Tek taraftan ya da başın arkasından başlayıp, tüm başa yayılabilir, bazen de başlangıçtan itibaren jeneralizedir. Hastalar tarafından zonklayıcı ya da basınç hissi şeklinde tarif edilen ağrı, birkaç saatten birkaç güne dek sürebilir. Erişkinlerde bu süre 4-72 saat, çocuklarda 1-48 saat arasında değişmektedir. Ağrı orta ve şiddetli derecede hissedilir ve fiziksel aktivite ve baş hareketleri ile kötüleşir. Ağrıya genelde bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve osmofobi gibi bulgular eşlik eder. Bazen bulanık görme, gözde kızarıklık ve sulanma, burun tıkanıklığı, allodini, istahsızlık, terleme ve solukluk gibi diğer otonomik semptomlar ağrıya eşlik edebilir. Ağrı sırasında hastalar sessiz, sakin ve karanlık bir ortamı tercih ederler, bir süre sonra ağrı hafifler ve azalarak sonlanır.

2.1.4.4. Postdrom Dönemi

Ağrının giderek hafiflediği ve kaybolduğu, saatler ya da günler sürebilen bir dönemdir. Bu dönemde hastalar kendilerini yorgun, bitkin ve tükenmiş hisseder, dikkat

ve konsantrasyon güçlüğü, iştah değişiklikleri ve sık idrara çıkma isteği görülebilir. Bazı hastalar ise öforik ya da aşırı iyilik hali içinde olabilirler.

2.1.5. Migren Tedavisi

Etkin bir migren tedavisi yapabilmek için öncelikle doğru tanının konulması ve hastanın tanı ve tedavi konusunda bilgilendirilmesi gereklidir. Tedavide amaç, atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, migrenden kaynaklanan işgücü kaybını azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak olmalıdır. Hasta ile işbirliği içerisinde olunarak, tetikleyicileri tespit etmek ve bunlardan korunmayı sağlamak önemlidir. Medikal tedavinin yanı sıra, düzenli bir uyku ve beslenme ve ayrıca nikotinden uzak durmayı içeren yaşam tarzı değişiklikleri ile gevşeme egzersizleri gibi davranışsal yöntemlerde migren tedavisinde kullanılan yaklaşımlardır. Migren tedavisi akut atak tedavisi ve profilaktik tedavi olarak iki şekilde ele alınır.

2.1.5.1. Akut Atak Tedavisi

Akut atak tedavisinde amaç hastayı hızlı bir şekilde iyileştirmek, tekrar ilaç kullanım oranını en aza indirmek ve işgücü kaybını ortadan kaldırmaktır. Günümüzde akut atak tedavisi migrene spesifik olmayan ilaçlar (basit ve kombine analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antiemetikler ve opioidler) ve migrene spesifik ilaçlar (ergo deriveleri ve triptanlar) olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır.

Akut tedavide kullanılan ilaçlar:

1. Migrene spesifik olmayan ilaçlar

- Basit analjezikler (parasetamol, metamizol)
- Kombine analjezikler (kafein veya kodein ile kombine edilmiş basit analjezikler)
- Aspirin ve NSAİİ'ler (diklofenak, ibuprofen, naproksen, deksketoprofen, piroksikam, tolfenamik asit)
- Antiemetikler (metoklopramid, domperidon)
- Opioidler

2. Migrene spesifik ilaçlar

- Selektif olmayanlar

- Ergo deriveleri (ergotamin tartarat)
- Selektif olanlar
 - Triptanlar (sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, eletriptan, frovatriptan)

Profilaktik tedavi uygulansın ya da uygulanmasın, atak tedavisi çoğunlukla gerekli olmaktadır. Haftada 3 kez veya daha sık kullanılan semptomatik ilaçlar, ilaç aşırı kullanım başağrısına yol açabilir. Haftada 2 veya daha az atakta, atak tedavisi uygulanması uygun görülmektedir.⁸³. Akut migren atağı tedavisi, gastrik stazı önleyen metoklopramid ya da domperidon gibi bir prokinetik-antiemetik ilaç verilmesinin ardından hastanın ve ağrının özelliklerine göre basit analjezik, NSAİİ ya da triptan grubu ilaçlardan birinin eklenmesi şeklinde olmalıdır. Antiemetik ilaçlar, bulantı ve kusmayı önlemek ve ardından alınan oral ilaçların biyoyararlanımını artırmak için kullanılmaktadır.

2.1.5.2. Profilaktik Tedavi

Profilaktik tedavinin, ayda ortalama 3 veya daha sık atak geçirenlerde başlanması önerilmektedir. Ancak atak sıklığı, koruyucu tedavi başlamada tek başına bir kriter değildir. Atak tedavisine rağmen kişinin işlevselliğini bozan ataklar varlığında, atakların uzun süreli olması durumunda, akut tedavide kullanılan ilaçlara yanıtızsızlık, ciddi yan etki geliştirme ya da kontraendikasyon durumlarında ya da hastanın tercihi göz önüne alınarak da profilaktik tedaviye başlanır. Bu amaçla beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antidepresanlar ve antiepileptikler gibi ilaçlar kullanılmaktadır.

Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar:

- Beta blokerler (propranolol, metoprolol, atenolol, nebivolol)
- Kalsiyum kanal blokerleri (flunarizin, verapamil, nimodipin)
- Antidepresanlar (trisiklikler, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI))
- Antiepileptikler (valproik asit, topiramat, gabapentin, lamotrijin)
- Diğerleri (botulinum toksin tip A, antipsikotikler)

Profilaktik tedavinin başarısını değerlendirmek için tek ilacın, düşük dozda başlanıp, uygun doz artışı sağlanarak etkin doza ulaşılması ve etkin dozda en az 8 hafta süreyle kullanılması gerekmektedir. Atak sıklığında en az %50 azalma olması durumunda, ilacın etkin olduğu kabul edilmekte ve seçilen ilaca en az 6 ay devam edilmesi önerilmektedir. Tedaviyi uygun aralıklarla gözden geçirme ve hastanın durumuna göre tedavinin kesilmesi düşünülebilir.

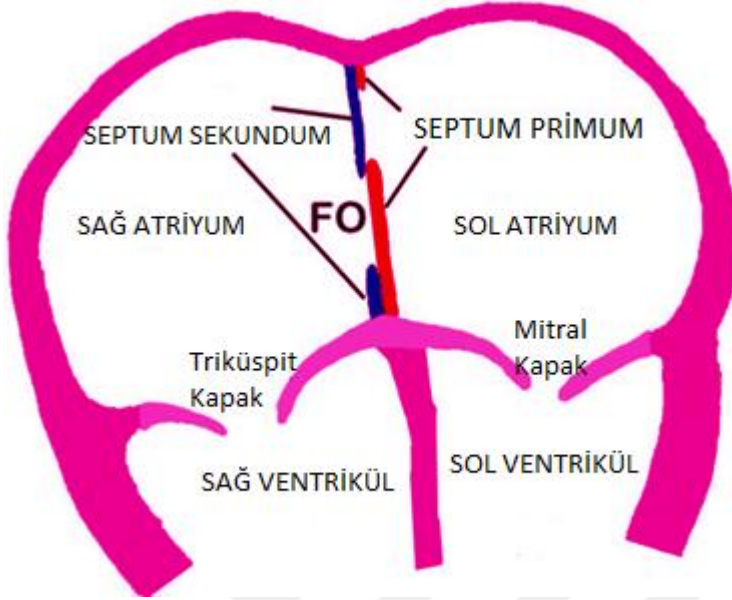
2.2. Patent Foramen Ovale

Foramen ovale, sağ ve sol atriyumlar arasında fetal gelişim boyunca mevcut olan bir bağlantıdır. Fetal hayatta oksijenlenmiş kan, sağ atriya VCI üzerinden girer ve foramen ovaleden geçerek sistemik arteriyel dolaşıma girer⁹. Foramen ovalenin fetal hayattaki görevi, plesentadan duktus venosus aracılığı ile gelen oksijenlenmiş kanın, sol atriya direkt geçişini sağlamaktır¹⁰. Doğumda pulmoner basıncın azalması ve sol atriyum basıncının sağ atriyum basıncını aşması ile septum primum ve sekundum arasındaki açıklık fonksiyonel olarak kapanır¹¹. Fonksiyonel kapanma ilk 24 saat içinde gerçekleşse de bu kapanma üç aya kadar uzayabilir. Atriyumlar arasındaki anatomik kapanma ise ilk bir yıl içinde tamamlanır^{12,13}. PFO, fetal dolaşımda normalde var olan bu interatriyal açıklığın doğumdan sonra da fonksiyonel ve anatomik olarak kapanmamasıdır.

2.2.1. Patent Foramen Ovale Anatomisi ve Embriyolojisi

İAS ve foramen ovale gelişimi, konsepsiyon sonrası 4. ve 5. haftalarda başlayan ventral ve dorsal endokardiyal yastıkçıkların füzyonu ile oluşan karmaşık bir süreçtir. Atriyoventriküler kanalın kapanması ile kavite, atriyum ve ventriküller olarak ikiye ayrılır. İlk olarak septum primum, atriyumların çatısından aşağıya endokardiyal yastıkçığa doğru uzanırken, altta kalan açıklık olan ostium primum interatriyal akışı sağlar. Atriyumlar arasında henüz tam bir ayrılma sağlanmadan önce, septum primum üzerinde fenestrasyonlar oluşur ve oluşan bu yeni açıklık ostium sekundum adını alır. Ostium sekundum, umbilikal arterlerden gelen oksijenlenmiş kanın, fetal pulmoner dolaşımı atlayarak, sağdan sola geçişini sağlayan bir açıklıktır. Atriyal duvarın, septum primumun sağ tarafı üzerinde içe katlanması ile ostium sekundumu kapatacak olan septum sekundum meydana gelir. Bu iki septumun kısmi olarak birleşmesi ile septum primum üzerinde kısmen örtülmüş bir alan olan fossa ovalis ve fossa ovalisin üzerinde

foramen ovale denilen açıklık oluşur (Şekil 1). Doğumla birlikte sol atriyumdaki basınç artışı, basıç gradiyentini tersine çevirir ve septum primum ve sekundum arasındaki bağlantıyı toplumun büyük çoğunluğunda kalıcı olarak kapatır ⁸⁴.



Şekil 1. İnteratriyal septumun şematik görünümü (FO: foramen ovale)

2.2.2. Patent Foramen Ovale Prevalansı

Toplumun yaklaşık %20-25'inde görülen, kanın sağdan sol atriyauma sürekli geçişine izin veren ya da Valsalva manevrası sırasında olduğu gibi sadece sağ atriyum basıncının arttığı durumlarda geçişine izin veren, kalıcı tam bir kapanmanın olmaması durumudur ¹¹. Postmortem çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında PFO'nun her dört yetişkinden birinde mevcut olduğu düşünülmektedir ⁸⁴. 965 normal kalbin incelendiği bir otopsi çalışmasında PFO prevalansı tüm yaş gruplarında %27,3 olarak bulunmuş ve bu prevalansın yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (30 yaşa kadar %34,3, dördüncü dekatta %25,4, dokuzuncu ve onuncu dekatlarda %20,2)¹⁹. Edinilmiş kardiyovasküler patoloji nedeniyle ölen 500 vakada ise PFO %15 oranında bulunmuştur ⁸⁵. Benzer şekilde 45 yaş ve üstü, 585 olgunun, transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile incelendiği bir inme önleme çalışmasında PFO prevalansı %24,3 olarak bulunmuştur⁸⁶. 1000 hastanın TEE ile incelendiği daha büyük bir çalışmada ise PFO prevalansı düşük (%9,2) ve yaşla azalan oranda (40-49 yaş arasında %12,96, 70-79 yaş arasında %6,15) tespit edilmiştir ⁸⁷. PFO prevalansı yaş ile azalırken, yaş ilerledikçe PFO çapının arttığı izlenmektedir ⁸⁸.

2.2.3. Patent Foramen Ovale Tanısında Laboratuvar Tanı Metodları

PFO'su olan bireylerin çoğu asemptomatik olduğu için tanı sıklıkla otopsi incelemelerinde insidental olarak konulmaktadır⁹. Günümüzde PFO'nun anatomik ve fonksiyonel boyutlarının değerlendirilmesinde transtorasik ekokardiyografi (TTE), TEE ve tuzlu su kontrastlı transkranyal Doppler (TCD) tanı metodları yaygın olarak kullanılmaktadır⁹. Bu yöntemler ile tanı premortem olarak konulabilmektedir.

Transtorasik Ekokardiyografi: TTE, renkli kan akımı haritalaması ile PFO'yu tespit edebilmektedir. Eğer PFO tanısından şüpheleniliyorsa şantın tespiti için kontrast maddeler kullanılmaktadır. Tercihen femoral ven içine uygulanan hava/tuzlu su ya da hava/tuzlu su/kan karışımı sıklıkla kullanılan maddelerdir. Üç kardiyak döngü içinde, en az üç mikro hava kabarcığının sol atriyum içinde görülmesiyle PFO tanısı doğrulanır⁸⁹. Şantın boyutu, istirahat ve provokatif manevralardan (öksürtme, Valsalva manevrası gibi) sonra, tek bir hareketsiz karede görülen kabarcıkların sayısına göre ölçülebilir (küçük: <10; orta: 10-20; büyük:> 20)³⁵.

Transözofageal Ekokardiyografi: TEE, PFO tanısında son derece hassas ve spesifik bir tanı yöntemidir¹⁴⁻¹⁶. İAS'ı ve kontrast maddenin PFO yoluyla direkt geçişini doğrudan görüntülemeyi sağladığı için referans standart tanı yöntemi olarak kabul edilir⁹. Tam bir PFO değerlendirmesi yapmak için İAS'ı birden fazla TEE modalitesi ile değerlendirmek gerekir; renkli Doppler ve kontrast ekokardiyografi¹⁵. İAS'daki PFO'nun neden olduğu defekt çok büyük olmadığı sürece 2-boyutlu ultrason çözünürlüğü tespit edemeyeceği için bu modaliteler TEE'ye eklenmelidir⁹⁰. Kontrast maddelerle birlikte Valsalva manevrası, öksürtmek ve başı 20° aşağıda tutmak şeklinde değişik manevraların kullanılması, kontrast ve renkli Doppler TEE çalışmasının duyarlılığını artırmaktadır⁹¹⁻⁹³. TEE probunun İAS'a yakınlığı çözünürlüğü artırsa da girişimsel bir yöntem olması, Valsalva performansını ve tekrarlanabilirliğini bozmaktadır⁸⁴.

Transkranyal Doppler: TCD tetkikinde, normal soluk alıp verme ya da Valsalva manevrası sırasında, periferik damar içine tuzlu su ve hava karışımının uygulamasını takiben ortaya çıkan mikro hava kabarcıklarının orta serebral arter içindeki akışı izlenir. Valsalva manevrası sırasında intratorasik basıncın artması,

sistemik venöz dönüşün azalmasına yol açmakta, sağ atriyal basınçtaki geçici artış ise sağdan sola şanta neden olmaktadır⁹⁴.

2.2.4. Patent Foramen Ovale' de Tedavi

PFO tedavisinde medikal ve kapatma tedavisi olmak üzere iki yaklaşım uygulanır. Ancak tedavide hangi yöntemin uygulanacağı henüz netlik kazanmamıştır. Asemptomatik PFO'lu olgularda kesinleşmiş bir medikal tedavi protokolü bulunmamakla birlikte yüksek riskli olgularda, inmenin primer ve sekonder korunmasında varfarin gibi antikoagülanlar veya antiplatelet ajanlar kullanılmaktadır^{36,95,96}. Patent foramen ovalette infektif endokardit riski genellikle artmaz bu nedenle antibiyotik profilaksisine gerek duyulmamaktadır.

Günümüzde çalışmalar, perkütan transkateter PFO kapatılmasının etkin ve emniyetli olduğunu belirtmektedir⁹⁷. Birçok vaka serisi ve kohort çalışmasında PFO'nun perkütan transkateter ile kapatılmasının, tekrarlayıcı inme ya da geçici iskemik atak riskinde anlamlı düzeyde azalma sağladığı gösterilmiştir⁹⁸. Bunun aksine, 2303 olguyu içeren üç randomize kontrollü çalışmanın olduğu bir metaanalizde ise, kriptojenik inme geçiren hastaların sekonder korunmasında, perkütan transkateter kapatma ile antitrombotik tedavi karşılaştırılmış ve transkateter kapatmanın yarar sağlamadığı gösterilmiştir⁹⁹.

PFO'nun cerrahi olarak kapatılması ise daha nadir olarak kullanılan bir yöntemdir ve bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Perkütan transkateter kapatma ve cerrahi kapatmanın klinik sonuçları karşılaştırıldığında benzerlik görüldüğü, PFO'nun cerrahi olarak kapatılmasının iskemik inme ve geçici iskemik atak rekürrensini azalttığı ve genç erişkinlerde başka endikasyon olmadıkça ömür boyu antikoagülan kullanımını önleyebildiği bildirilmektedir¹⁰⁰. Devusyst ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi kapatma işleminden sonra, antitrombotik tedavi olmaksızın, rekürren inme veya geçici iskemik atak görmediklerini bildirmişlerdir¹⁰¹. Homma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PFO'su olan ve kriptojenik inme geçiren hastalar, cerrahi kapatma sonrası iskemik inme rekürrensi açısından izlenmiş, cerrahi kapatmanın herhangi bir üstünlüğünün olmadığı bildirilmiştir⁴⁴.

2.2.5. Patent Foramen Ovale ile İlişkili Klinik Durumlar

Günümüzde PFO'nun erişkin dönemde birçok hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. PFO'nun en tedirgin edici sonuçları paradoksal emboliye bağlı gelişen nörolojik bir olay veya periferik emboli olmakla birlikte PFO, migren baş ağrısı, obstrüktif uyku apne sendromu, platipne-ortodeoksi sendromu ve dekompresyon hastalığı gibi klinik durumlarla da ilişkilidir.

Kriptojenik İnme: Tüm iskemik inmelerin %40'ının etyolojisi bilinmemektedir ve bu inmeler kriptojenik inme olarak adlandırılmaktadır¹⁰². PFO ve kriptojenik inme arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. Konuyla ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda, toplumla karşılaştırıldığında PFO prevalansı kriptojenik inme geçiren grupta ortalama %40 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur^{38,41,42}. Overell ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışması ve daha güncel bir başka çalışmada, kriptojenik inmeli hastalarda PFO bulunma olasılığı, aynı yaştaki kontrol grubuna göre 3 kat fazla bulunmuştur^{43,44}. Cabanes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kriptojenik inme ile kontrol grubundaki hastalar karşılaştırılmış, kontrol grubundaki olgularda PFO sıklığı %18, atriyal septal anevrizma (ASA) ile birlikte PFO sıklığı %2 saptanırken, inmeli olgularda %43, ASA ile birlikte %22 ve kriptojenik inme olgularında %56,3, ASA ile %32,8 olarak bulunmuştur¹⁰³. Ayrıca PFO çapının büyüklüğü ile kriptojenik inme geçirme riski ilişkili bulunmuştur⁴⁵.

Obstrüktif uyku apne sendromunun vasküler komplikasyonlarında artış: PFO'su olan obstrüktif uyku apne sendromlu (OUAS) hastalarda sağ atriyum basıncının artışı, sağdan sola şantın artışına ve gece boyu ortaya çıkan, desaturasyonda belirgin düşüklükle sonuçlanan ağır hipoksemi ataklarına neden olmaktadır. Bu durum OUAS'nun neden olduğu vasküler komplikasyonların daha da kötüleşmesine yol açmaktadır¹⁰⁴.

Platipne - Ortodeoksi Sendromu: PFO ile güçlü bir ilişkisi olan ve nadir görülen bir sendromdur¹⁰⁵. Dik durmak ya da dik oturmakla dispne ve arteriyel oksijen saturasyonunda düşme, yatar pozisyonda ise bu bulguların düzelmesi ile karakterizedir. PFO, atriyal septal defekt (ASD) ya da fenestre ASA gibi intrakardiyak ya da intrapulmoner anatomik bir defekt varlığında, yatar pozisyonundan dik pozisyona

geçildiğinde, sağ atriyum basıncında artışa ve sonuç olarak sağdan sola şantın oluşmasına neden olmaktadır.

VCI'nin sağ atriya girişinde yer alan ve kanın interatriyal septuma yönelmesini sağlayan bir yapı olan persistan "eustachian" kapak vakalarında, sağ atriyal basınç normal olduğu halde sağdan sola şant meydana gelmektedir. Bu olgularda PFO'nun kapatılması etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir⁹.

Dekompresyon Hastalığı: Dekompresyon hastalığı dalgıçlarda ya da yüksek irtifada bulunan pilot ve astronotlarda görülen bir sendromdur¹⁰⁶. Venöz ve lenfatik sistemde bulunan ve akciğerler tarafından filtrelenen hava kabarcıkları, sağdan sola şantın varlığında sistemik arteriyel dolaşıma geçerek şiddetli baş ağrısı, şuur değişiklikleri, parestezi ve parapleji gibi klinik durumlarla şekillenen dekompresyon hastalığına neden olmaktadır. PFO varlığında, dekompresyon hastalığı, 4,8-12,9 kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur¹⁰⁷. PFO'su olan dalgıçlarda asemptomatik beyin lezyonları daha fazla oranda görülmüş ve PFO kapatılmasının, uzun süreli izlemde semptomatik (dekompresyon hastalığı) ve asemptomatik (iskemik beyin lezyonları) nörolojik olaylardan korunmada etkili olduğu gösterilmiştir¹⁰⁸. Ayrıca dekompresyon hastalığı riski ile şantın boyutu arasında yakın bir korelasyon vardır¹⁰⁷.

2.2.6. Patent Foramen Ovale ve Migren İlişkisi

Patofizyolojik mekanizmalar belirsiz olsa da, migren baş ağrısı ve PFO birlikteliği birbirleri ile ilişkili görünmektedir¹⁷. PFO'nun, migren ataklarını tetikleyen NO, kininler ve serotonin gibi vazoaaktif metabolitlerin, pulmoner sistemde filtre olamadan venöz sistemden sistemik ve serebral dolaşıma geçmesi ve beyin vasküler sisteminde irritasyona yol açarak migren gelişimine neden olduğu düşünülmektedir^{17,18}.

Migrenlilerde, PFO prevalansı ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Güncel çalışmalar PFO görülme sıklığının migrenlilerde, özellikle de auralı migren hastalarında yüksek oranda olduğunu belirtmektedirler²². Demirtaş ve arkadaşlarının ülkemizde TTE kullanarak yapmış olduğu PFO prevalans çalışmasında PFO sıklığı auralı migren grubunda %66,7, aurasız migren grubunda %47,4 ve kontrol grubunda %22,2 olarak görülmüştür²². Çeşitli çalışmalarda sağdan-sola şant oranı, kontrol grubunda %20-30 saptanırken, auralı migreni olan hastalarda %40 ile %60 arasında

değişmektedir¹⁸⁻²¹. Bu çalışmaların hemen hepsinde PFO saptanması amacıyla TCD, TTE ve TEE kullanılmıştır¹⁰⁹. Dell Sette ve arkadaşlarının TCD kullanarak yaptıkları bir çalışmada auralı migreni olan 44 hastada, %41 oranında sağdan sola şant varlığı gösterilmiştir²⁰. Anzola ve arkadaşları, aynı hasta grubunda, yine TCD kullanarak yaptıkları bir başka çalışmada PFO oranını %48 olarak bulmuşlardır²³. Schwerzmann ve arkadaşları ise TEE kullanarak, auralı migren hastalarında PFO oranını %47 olarak belirtmiş ve şant çapının migrenli grupta, kontrol grubuna göre daha geniş olduğunu ayırt etmişlerdir²¹. Aurası olmayan migren vakalarındaki PFO prevalansı ile kontrol grubundaki prevalans arasında ise fark bulunamamıştır²³.

Ayrıca, PFO hastalarında migren prevalansı da araştırılmıştır. Wilmshurst ve arkadaşları, TEE yapılan dekompresyon hastalarını, geriye dönük olarak değerlendirmiş ve özellikle büyük çaplı sağdan sola şantı olan hastalarda auralı migren sıklığını normal popülasyona göre yüksek saptamışlardır (geniş şantı olan grupta %47,5, hiç şantı olmayan grupta ise %13,8)²⁴. Bu çalışmada PFO'lu hastaların yarıya yakınında auralı migren görülürken, şantı küçük olan hastalarda ise, hiç şantı olmayanlara benzer bir prevalans elde edilmiştir^{24,25}. Bir başka çalışmada PFO'su bulunanların %27'sinde migren gözlenirken, PFO'su bulunmayanların ancak %14'ünde migrene rastlanmıştır²⁷.

PFO'lu migren olgularında, PFO' nun kapatılması, baş ağrısının tamamen ortadan kalkmasına, bazılarında ise şiddetinde ve sıklığında ciddi oranda azalmalara sebep olmuştur²⁷⁻³¹. Paradoksal embolili olgularda transkateter yolu ile PFO'su kapatılan hastaların %56'sında migren tamamen iyileşirken, %14'ünde migren ataklarının sıklığının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür¹¹⁰. Bir başka çalışmada migren tipi baş ağrısı olup PFO veya ASD'si transkateter yöntemle kapatılan 89 olgudan %76'sında migren tipi baş ağrısı, ciddi derecede azalma göstermiş veya tamamen geçmiştir¹¹¹.

2.2.7. Patent Foramen Ovale, Migren ve İnme İlişkisi

Migreni olan hastalarda normal popülasyona oranla, özellikle genç yaşta, inme riskinde belirgin bir artış vardır^{32,33}. Auralı migren hastalarında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile teşhis edilen subklinik beyin infarktı sıklığının arttığı gösterilmiştir³⁴. Pek çok meta-analiz çalışmasında migrenli hastalarda inmenin %40 ile %60 arasında görüldüğü gösterilmektedir³⁵⁻⁴⁰. Carod-Artal ve arkadaşları, genç inme (<45 yaş), yaşlı inme (>45 yaş), auralı ve aurasız

migren hasta gruplarında PFO sıklığını araştırmışlar, auralı migren ve genç kriptojenik inme geçiren hasta gruplarında PFO sıklığını yüksek ve birbirine yakın oranda bulmuşlardır; auralı migren grubunda %51,7, aurasız migren grubunda %33,7, genç iskemik inmeli grupta %33,8 ve yaşlı iskemik inmeli grupta %20,5 bulunurken, genç kriptojenik inme hastalarında %41,1, yaşlı kriptojenik inme hastalarında %25 bulunmuřtur³³.



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde Ağustos 2014 - Ocak 2016 tarihleri arasında yapılan kesitsel tanımlayıcı nitelikte bir çalışmadır.

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü polikliniklerinden değerlendirilmek üzere yönlendirilen ve herhangi bir medikal nedenle Transözofageal Ekokardiyografik inceleme ile patent foramen ovale tanısı alan olgular çalışmaya dahil edildi.

Görüşmeler ve sorgu formu uygulamaları, yüz yüze, nöroloji asistanı olan sorumlu araştırmacı tarafından yapıldı.

Çalışma protokolü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelendi ve kabul edildi. Çalışmaya katılan olgular, yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve yazılı onam belgeleri alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Olguların ilk aşamada demografik verileri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, alışkanlıkları kaydedildikten sonra, bugüne kadar baş ağrısı yaşayıp yaşamadığı, varsa baş ağrısının klinik özellikleri ICHD- III beta tanı kriterleri esas alınarak değerlendirildi. Baş ağrısı öykü süresi, tetikleyicileri, sıklığı varsa aural belirtileri, ağrı tipi, şiddeti ve süresi, eşlik eden semptomlar ile migren tedavisi amacıyla ya da sistemik başka hastalıklar nedeniyle almakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Ayrıntılı değerlendirme yapıldıktan sonra olguya, öykü özellikleri göz önüne alınarak ICHD-III beta sınıflaması ölçütlerine göre migren tanısı konuldu.

İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) Pearson Chi-Square Test ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde olacak şekilde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 57 hasta katılmış olup hastaların 32'si (%56,1) kadın, 25'i (%43,9) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 47.19 ± 14.95 (19-83) idi (Tablo 5). Eğitim düzeyleri sorgulandığında 3 olgu eğitimsiz (%5,2), 26'sı ilkokul (%45,6), 10'u ortaokul (%17,5), 10'u lise (%17,5) ve 8'i üniversite mezunu (%14) idi (Tablo 6). Hastaların kliniğimize başvurmadan önceki ağrı süreleri ortalama $14,9 \pm 12$ yıl olarak bulundu.

Tablo 5. Hastaların Cinsiyet Özellikleri

	n	%
Kadın	32	56,1
Erkek	25	43,9
Toplam	57	100

Tablo 6. Hastaların Eğitim Düzeyleri

	n	%
Eğitimsiz	3	5,2
İlkokul	26	45,6
Ortaokul	10	17,5
Lise	10	17,5
Üniversite	8	14
Toplam	57	100

ICHD-III beta sınıflaması ölçütlerine göre toplam 57 hastanın 26'sı migren kriterlerini karşıladı (%45,6) ve migren tanısı aldı. Migren tanısı alan grupta ise hastaların 16'sı auralı migren (tüm hasta grubu içinde %28,1), 10'u ise aurasız migren (tüm hasta grubu içinde %17,5) tanılarını aldı.

26 hastada migren dışı baş ağrıları mevcuttu. 5 hasta ise, daha önce hiç baş ağrısı yaşamadığını ifade etti. Migren tanısı konulmayan 31 hasta migreni olmayan grup (%54,3) olarak ele alındı (Tablo 7).

Tablo 7.Hastaların Başağrısına Göre Gruplandırılması

	n	%
Migrenli Grup	26	45,6
Auralı	16	28,1
Aurasız	10	17,5
Migreni Olmayan Grup	31	54,4
Toplam	57	100

4.1. Migrenli Grup ve Migreni Olmayan Grubun

Karşılaştırılması

Migrenli grubun %61,5'i (n=16) kadın, %38,5'i (n=10) erkek, migreni olmayan grubun %51,6'sı (n=16) kadın, %48,4'ü (n=15) erkek olarak bulundu (Tablo 8). Migrenli grubun yaş ortalaması 48,19±12,83, migreni olmayan grubun yaş ortalaması ise 45,94±16,62 olarak saptandı. Her iki grupta yaş (p=0,586) ve cinsiyet (p=0,452) açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

Hastaların kliniğimize başvurmadan önceki ağrı süreleri ortalama 14,9±12 yıl olarak bulundu. Migrenli grubun kliniğimize başvurmadan önceki ağrı süresi ortalama 14,12±12,27, migreni olmayan grubun ise 15,94±12,56 yıl olarak bulundu. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,595).

Tablo 8.Hastaların Başağrısı Tanılarına Göre Cinsiyet Dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
Migrenli Grup	16 (%61,5)	10 (%38,5)	26 (%45,6)
Migreni Olmayan Grup	16 (%51,6)	15 (%48,4)	31 (%54,3)
Toplam	32 (%56,1)	25 (%43,9)	57 (%100)

Pearson X²=0,566, p=0,452

Migrenli grubun %61,5'i (n=16) başağrısı nedeniyle daha önce bir sağlık kuruluşuna başvurmuşken migreni olmayan grupta bu oran %42,3 (n=11) olarak bulundu (p=0,165) (Tablo 9).

Tablo 9.Hastaların Başağrısı nedeniyle Sağlık Kuruluşuna Başvurma Durumları

	Daha Önce Başvuru		Toplam
	Var	Yok	
Migrenli Grup	16 (%61,5)	10 (%38,5)	26
Migreni Olmayan Grup	11 (%42,3)	15 (%57,7)	26
Toplam	27 (%51,9)	25 (%48,1)	52

Pearson X²=1,926, p=0,165

Migrenli grupta, ağrı tipi değerlendirildiğinde, hastaların büyük kısmı (n=10, %38,5) zonklayıcı karakterde ağrı tariflemekteydi. Bunun dışında sıklık sırasına göre 5'i (%19,2) ağırlık hissi-bastırıcı, 3'ü (%11,5) uyuşma, 3'ü (%11,5) sıkıştırıcı, 1'i (%3,8) sıcaklık-yanma, 1'i (%3,8) batıcı ve 1'i (%3,8) delici tipte ağrı tariflemekteydi. 1 hasta (%3,8) birden fazla tipte ağrısının olduğunu ifade ederken, 1 hasta ise (%3,8) ağrı tipini tanımlayamadı (Tablo 10).

Tablo 10.Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrısı Karakteri

	Migrenli Grup
Zonklayıcı	10 (%38,5)
Ağırlık hissi-bastırıcı	5 (%19,2)
Uyuşma	3 (%11,5)
Sıkıştırıcı	3 (%11,5)
Sıcaklık-yanma	1 (%3,8)
Batıcı	1 (%3,8)
Delici	1 (%3,8)
Bilimiyorum	1 (%3,8)
Birden Fazla	1 (%3,8)

Migrenli gruptaki hastalara yaşadıkları başağrısının özellikleri sorulduğunda, 9'u (%34,6) tek taraflı ağrıdan, 4'ü (%15,4) tüm başa lokalize ve 13'ü (%50) diğer (nonspesifik ya da yerleşim özelliği göstermeyen) ağrıdan şikâyet etmekteydi (Tablo 11).

Tablo 11. Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrılarının Yerleşimi

	Migrenli Grup
Tek Taraflı	9 (%34,6)
Tüm Başta	4 (%15,4)
Diğer	13 (%50)
Toplam	26 (%100)

Migrenli grupta başağrısı sıklığını incelediğimizde, 5 hastada (%19,2) ayda 1'den az, 8 hastada (%30,7) ayda 1-2 kez, 8 hastada (%30,7) ayda 3-8 kez, 4 hastada (%15,3) ayda 9-15 kez ve 1 hastada (%3,8) ayda 15'ten fazla ağrı oluyordu (Tablo 12).

Tablo 12. Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrısı Sıklığı

	Migrenli Grup
>1/ay	5 (%19,2)
1-2/ay	8 (%30,7)
3-8/ay	8 (%30,7)
9-15/ay	4 (%15,3)
>15/ay	1 (%3,8)
Bilmiyor	-
Toplam	26 (%100)

Migrenli grupta hastalar başağrısının şiddetini, 3 hasta (%11,5) hafif, 10 hasta (%38,4) orta, 6 hasta (%23) şiddetli, 7 hasta (%26,9) ise çok şiddetli olarak tanımladılar (Tablo 13).

Tablo 13. Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrısı Şiddeti

	Migrenli Grup
Hafif	3 (%11,5)
Orta	10 (%38,4)
Şiddetli	6 (%23)
Çok şiddetli	7 (%26,9)
Toplam	26 (%100)

Ağrıyı tetikleyici faktörler açısından hastalar incelendiğinde, migrenli grubun %88,5'i (n=23) stres, yorgunluk, menstruasyon ya da fiziksel aktivite gibi tetikleyici faktör gözlemledikleri bildirirken 3 hasta (%11,5) herhangi bir tetikleyici faktörün olmadığını ifade etmişlerdi (Tablo 14).

Tablo 14. Migrenli Gruptaki Hastaların Başağrılarını Tetikleyen Faktörler

	Migrenli Grup
Stres ve yorgunluk	6 (%23,1)
Fiziksel aktivite	1 (%3,8)
Menstruasyon	4 (%15,4)
Birden fazla	12 (%46,2)
Yok	3 (%11,5)
Toplam	26 (%100)

Hastaları özgeçmişinde iskemik inme bulunma açısından değerlendirdiğimizde, migrenli grupta 15 hastanın (%57,7), migreni olmayan grupta ise 11 hastanın (%35,5) daha önce iskemik inme geçirdiği öğrenildi. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,094).

Tablo 15. Hastaların Özgeçmişinde İskemik İnme Bulunma Durumu

	Migrenli Grup	Migreni Olmayan Grup	Toplam
Var	15 (%57,7)	11 (%35,5)	26 (%45,6)
Yok	11 (%42,3)	20 (%64,5)	31 (%54,4)

Pearson X²=2,811, p=0,094

4.2. Auralı Migren ve Aurasız Migren Alt Gruplarını Karşılaştırılması

Migren tanısı konulan toplam 26 hastada, 10 hastaya (%38,5) aurasız migren, 16 hastaya (%61,5) auralı migren tanısı konuldu (Tablo 16).

Tablo 16. Migren Başağrısı Olan Hastaların Sınıflaması

	n	%
Auralı Migren Grubu	16	61,5
Aurasız Migren Grubu	10	38,5
Toplam	26	100

Auralı migren grubunun %75'i (n=12) kadın, %25'i (n=4) erkek, aurasız migren grubun %40'ı (n=4) kadın, %60'ı (n=6) erkek idi (Tablo 17). Auralı migren grubunun yaş ortalaması yaş ortalaması 47,06±9,93, aurasız migren grubunun yaş ortalaması ise 50±16,93 olarak saptandı. Her iki grupta yaş (p=0,616) ve cinsiyet (p=0,109) açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

Tablo 17. Migren Alt Gruplarına Göre Cinsiyet Sınıflaması

	Kadın	Erkek
Auralı Migren Grubu	12 (%75)	4 (%25)
Aurasız Migren Grubu	4 (%40)	6 (%60)
Toplam	16 (%61,5)	10 (%38,5)

Auralı migren grubunun %68,8'i (n=11) başağrısı nedeniyle daha önce bir sağlık kuruluşuna başvurmuşken, aurasız migren grubunda bu oran %50 (n=5) olarak bulundu (p=0,425) (Tablo 18).

Tablo 18. Migren Alt Gruplarına Göre Başağrısı Nedeniyle Hastaların Sağlık Kuruluşuna Başvurma Durumları

	Daha Önce Başvuru		Toplam
	Var	Yok	
Auralı Migren Grubu	11 (%68,8)	5 (%31,3)	16 (%61,5)
Aurasız Migren Grubu	5 (%50)	5 (%50)	10 (%38,5)

Hastalar, ağrı sıklığında artış açısından karşılaştırıldığında, auralı migren grubunun %31,3'ü (n=5), aurasız migren grubunun %20'si (n=2) son zamanlarda ağrı sıklığında artış

olduğunu ifade ettiler. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,668$).

Hastaların kliniğimize başvurmadan önceki ağrı süreleri değerlendirildiğinde, sonuçlar her iki alt grupta da benzer şekilde bulundu. Auralı migren grubunda ortalama $14,19 \pm 9,86$, aurasız migren grubunda ortalama $14 \pm 16,01$ yıl olarak saptandı ($p=0,491$).

Baş ağrısı sıklığını incelediğimizde, auralı migren grubunda, 5 hastada ayda 1'den az, 5 hastada ayda 1-2 kez, 4 hastada ayda 3-8 kez ve 2 hastada ayda 9-15 kez ağrı oluyordu. Aurasız migren grubunda 3 hastada ayda 1-2 kez, 4 hastada ayda 3-8 kez, 2 hastada ayda 9-15 kez ve 1 hastada ayda 15'ten fazla ağrı oluyordu (Tablo 19). Auralı migren grubunda, aurasız migren grubuna göre, ağrı sıklığı daha az bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,046$).

Tablo 19. Migren Alt Gruplarına Göre Hastaların Baş ağrısı Sıklığı

	Auralı Migren Grubu	Aurasız Migren Grubu
>1/ay	5	-
1-2/ay	5	3
3-8/ay	4	4
9-15/ay	2	2
>15/ay	-	1
Toplam	16	10

Auralı migren grubunda hastalar, baş ağrısının şiddetini, 1 hasta (%6,25) hafif, 5 hasta (%31,25) orta, 5 hasta (%31,25) şiddetli ve 5 hasta (%31,25) ise çok şiddetli olarak tanımladı. Aurasız migren grubunda ise 2 hasta (%20) hafif, 5 hasta (%50) orta, 1 hasta (%10) şiddetli, 2 hasta (%20) ise çok şiddetli olarak tanımladılar (Tablo 20). Her iki grup baş ağrısı şiddeti açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,151$).

Tablo 20. Migren Alt Gruplarına Göre Hastaların Baş ağrısı Şiddeti

	Auralı Migren Grubu	Aurasız Migren Grubu
Hafif	1 (%6,25)	2 (%20)
Orta	5 (%31,25)	5 (%50)
Şiddetli	5 (%31,25)	1 (%10)
Çok şiddetli	5 (%31,25)	2 (%20)
Toplam	16	10

Migren tanısı alan grubu, özgeçmişinde iskemik inme bulunma açısından değerlendirdiğimizde, auralı migren grubunda 8 hastanın (%50), aurasız migren grubunda ise 7 hastanın (%70) daha önce iskemik inme geçirdiği öğrenildi (Tablo 21). Hasta grubumuzda, auralı migrene sahip olmanın iskemik inme geçirme riskinde artışla ilişkili olmadığı görüldü ve her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,428$).

Tablo 21. Migren Alt Gruplarına Göre Hastaların Özgeçmişinde İskemik İnme Bulunma Durumu

	Auralı Migren Grubu	Aurasız Migren Grubu	Toplam
Var	8 (%50)	7 (%70)	15 (%57,7)
Yok	8 (%50)	3 (%30)	11 (%42,3)

5. TARTIŞMA

Migren günlük yaşamı etkileyen, otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun ve nörolojik semptomlar şeklinde ortaya çıkan auranın eşlik edebildiği baş ağrısıdır². Toplumda sık görülür ve ataklar sırasında yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olur. PFO genel popülasyonun yaklaşık %25'inde bulunur, her 10 yılda prevalansı giderek azalır ve 80 yaş civarında %20'ye düşer¹⁹. Çoğu vakada PFO asemptomatiktir. Ancak PFO, paradoksik embolik olaylar, migren baş ağrısı, obstrüktif uyku apne sendromu ve dekompresyon hastalığı gibi ciddi klinik durumlarla da ilişkili olabilir.

Patofizyolojik mekanizmalar belirsiz olsa da, migren baş ağrısı ve PFO birlikteliği birbirleri ile ilişkili görünmektedir¹⁷. Literatürde, migrenli olgularda, PFO varlığı ve sıklığı ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen, migren baş ağrısının PFO tanılı hastalarda hangi oranda görüldüğü konusunda daha az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle bu çalışmada, PFO saptanan hastalarda migren baş ağrısının görülme sıklığının ve migren baş ağrısının özelliklerinin belirlenmesini amaçladık.

Güncel çalışmalar PFO görülme sıklığının migrenlilerde, özellikle de auralı migren hastalarında yüksek oranda olduğunu belirtmektedirler²². Literatürde çeşitli çalışmalarda sağdan-sola şant oranı, kontrol grubunda %20-30 saptanırken, auralı migreni olan hastalarda %40 ile %60 arasında değişmektedir¹⁸⁻²¹. Dell Sette ve arkadaşlarının TCD kullanarak yaptıkları bir çalışmada auralı migreni olan 44 hastada, %41 oranında sağdan sola şant varlığı gösterilmiştir²⁰. Anzola ve arkadaşları, aynı hasta grubunda, yine TCD kullanarak yaptıkları bir başka çalışmada PFO oranını %48 olarak bulmuşlardır²³. Schwerzmann ve arkadaşları ise TEE kullanarak, auralı migren hastalarında PFO oranını %47 olarak belirtmiş ve şant çapının migrenli grupta, kontrol grubuna göre daha geniş olduğunu ayırt etmişlerdir²¹. Demirtaş ve arkadaşlarının ülkemizde TTE kullanarak yapmış olduğu PFO prevalans çalışmasında PFO sıklığı auralı migren grubunda %66,7, aurasız migren grubunda %47,4 ve kontrol grubunda %22,2 olarak görülmüştür²². Dalla ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada auralı migren, aurasız migren ve küme baş ağrısında PFO sıklığını sırasıyla %61,9, %16,2, %36,8 olarak bulmuşlardır¹¹². Aurası olmayan migren vakalarındaki PFO prevalansı ile kontrol grubundaki prevalans arasında ise fark bulunamamıştır²³. Bu bulgular, auralı migren ile PFO arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmekte, ayrıca

kronik olarak sağdan-sola şant varlığında migren oluşum eşiğinin daha düşük olabileceği ileri sürülmektedir¹¹³.

Literatüre baktığımızda PFO saptanan hastalarda migren sıklığının araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma olduğunu gördük. Wilmshurst ve arkadaşları, TEE yapılan dekompresyon hastalarını, geriye dönük olarak değerlendirmiş ve özellikle büyük çaplı sağdan sola şantı olan hastalarda auralı migren sıklığını normal popülasyona göre yüksek saptamışlardır (geniş şantı olan grupta %47,5, şantı küçük olan grupta %13,8 ve hiç şantı olmayan grupta ise %13,8) ²⁴. Bu çalışmada PFO'lu hastaların yarıya yakınında auralı migren görülürken, şantı küçük olan hastalarda ise, hiç şantı olmayanlara benzer bir prevalans elde edilmiştir^{24,25}.

Bir başka çalışmada kriptojenik inme öyküsü olan 581 genç hasta değerlendirilmiş, PFO'su olan grupta migren sıklığı %27,3 bulunurken, PFO'su olmayan grubun ancak %14'ünde migrene rastlanmıştır²⁷. Bizim çalışma grubumuzda, literatürle uyumlu olarak, ICHD-III beta sınıflaması ölçütlerine göre PFO tanısı alan toplam 57 hastanın 26'sı migren kriterlerini karşıladı ve çalışma grubunun %45,6'sına migren tanısı konuldu. Migren tanısı alan grupta ise hastaların 16'sı auralı migren (tüm hasta grubunda %28,1), 10'u ise aurasız migren (tüm hasta grubunda %17,5) tanılarını aldı. Bu bulgular, yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçları ile uyumlu gözükmemektedir. Literatür ve bizim bulgularımız göstermektedir ki, PFO'su olan hastalarda, normal popülasyona göre daha yüksek oranda migren baş ağrısı görülmektedir. Auralı migrene sahip hastaların oranı, aurasız migrene göre görece yüksek bulunmuştur.

Tüm iskemik inmelerin %40'ının etyolojisi bilinmemektedir ve bu inmeler kriptojenik inme olarak adlandırılmaktadır¹⁰². Migrenli hastalarda zaten var olan koagülasyon bozukluğunun da yardımı ile mikroemboli ve iskemik inme riski daha da artar. Bu nedenle migren ve PFO'nun beraber olduğu hastalarda kriptojenik inme riskinin fazla olduğu düşünülmektedir. Migrenli olan hastalarda normal popülasyona oranla, özellikle genç yaşta, iskemik inme riskinde belirgin bir artış vardır^{32,33}. Bu artış auranın eşlik ettiği migren olgularında daha belirgindir¹¹⁴⁻¹¹⁶. Pek çok meta-analiz çalışmasında migrenli hastalarda iskemik inmenin %40 ile %60 arasında görüldüğü gösterilmektedir³⁵⁻⁴⁰. Bizim çalışmamızda PFO'lu toplam 57 olgunun 26'sında (%45,6) özgeçmişinde iskemik inme öyküsü vardı. Migrenli grup ve migrenli olmayan gruplar, iskemik inme geçirme öyküsü açısından değerlendirildiğinde; migrenli grupta, 26

olgunun 15'nde (%57,7), migreni olmayan grupta ise 31 olgunun 11'nde (%33,5) iskemik inme öyküsü mevcuttu (Tablo 15). İskemik inme geçirme oranı migreni olmayan gruba göre, migrenli grupta daha yüksekti. Migrenli grupta yüksek saptanan bu oran, yukarıda bahsedilen çalışmalarla benzer ve uyumlu gözükmektedir. İstatiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark olmamasını, çalışma gruplarındaki hasta sayılarının yeterli olmamasına bağlamak mümkündür. Daha büyük çalışma gruplarında bu durumun tekrar çalışılmasının daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Migren tanılı grubu, özgeçmişinde iskemik inme bulunma açısından değerlendirdiğimizde, auralı migren grubunda 8 hastanın (%50), aurasız migren grubunda ise 7 hastanın (%70) daha önce iskemik inme geçirdiği öğrenildi (Tablo 21). Bizim hasta grubumuzda, auralı migrene sahip olmanın iskemik inme geçirme riskinde artışla ilişkili olmadığı görüldü ve her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Auralı ve aurasız migren alt gruplarında PFO varlığının, inme geçirme riskini nasıl etkilediğini çalışacak yüksek hasta sayılı araştırmalar bu konunun aydınlanmasını sağlayacaktır.

Migren prevalansı cinsiyete göre değişmektedir. Erişkin yaşta kadın-erkek oranı 2/1'e ulaşmaktadır⁴⁹. Bizim çalışmamızda migrenli grubun %61,5'i (n=16) kadın, %38,5'i (n=10) erkek olarak bulundu. Migreni olmayan gruba göre, her iki grup arasında, cinsiyet farklılığı açısından anlamlılık saptanmasa da, migrenli grup içinde kadın oranının yüksek olması literatürlerle uyumlu idi.

Çalışmalarda, migren yakınmalarındaki düzelme ile şant kapatılmasının başarısı arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. PFO'lu migren olgularında, PFO' nun kapatılması, baş ağrısının tamamen ortadan kalkmasına, bazılarında ise şiddetinde ve sıklığında ciddi oranda azalmalara sebep olmuştur²⁷⁻³¹. Paradoksal embolili olgularda transkateter yolu ile PFO'su kapatılan hastaların %56'sında migren tamamen iyileşirken, %14'ünde migren ataklarının sıklığının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür¹¹⁰. Bir başka çalışmada migren tipi baş ağrısı olup PFO veya ASD'si transkateter yöntemle kapatılan 89 olgudan %76'sında migren tipi baş ağrısı, ciddi derecede azalma göstermiş veya tamamen geçmiştir¹¹¹. Auralı migrenlilerde sağ-sol şantın aura için ana belirleyici etken olduğunu düşündüren bulgular da vardır; sağ-sol şantın düzeltilmesi sonucu genel bir iyileşme yanında sadece aura'nın kaybolması da olasıdır. Auralı migrende beyin

damarlarındaki mikro hava kabarcıklarının yükünün, aurasızdan daha yüksek olması, bunu destekler görünmektedir¹¹⁷.

Çalışmamızın en önemli sınırlayıcı faktörü hasta sayısının azlığıdır. Auralı migren hastalarında şantın büyüklüğünün ağrı şiddetini etkilediğini bildiren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda şantın boyutu mikro hava kabarcıklarının sayısına göre değerlendirilmiştir¹¹². Bizim çalışmamızda şantın boyutu belirlenmemiş, hastalar şantın varlığına göre çalışmaya dahil edilmiştir.

Migrenin toplumda sık görüldüğü, günlük aktiviteleri engellediği ve kişinin yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilediği düşünüldüğünde, migren ve PFO arasındaki ilişki göz önüne alınarak, PFO' ya sahip bireylerde migren varlığı akla gelmeli ve hastalar bu açıdan dikkatlice sorgulanmalıdır. Bu amaçla daha net sonuçlara ulaşmak için daha çok sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü polikliniklerinden değerlendirilmek üzere yönlendirilen ve herhangi bir medikal nedenle Transözofageal Ekokardiyografik inceleme ile PFO tanısı alan 57 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular baş ağrısı açısından ayrıntılı şekilde değerlendirildi. 26 olguya baş ağrısı öykü özellikleri göz önüne alınarak ICHD-III beta sınıflaması ölçütlerine göre migren tanısı konuldu ve migrenli grup olarak çalışmaya alındı. 31 olgu ise migreni olmayan grup olarak değerlendirildi. Migren tanısı alan grup ise 16'ı auralı migren, 10'u aurasız migren olmak üzere iki alt grupta incelendi. Gruplar baş ağrısının klinik özellikleri, varsa aural belirtileri, özgeçmişlerinde iskemik inme bulunma durumları açısından karşılaştırıldı. Şu sonuçlara ulaşıldı:

1. Tüm hasta grubunun %45,6' sında migren baş ağrısı (26 olgu) saptandı. . Bu bulgu, PFO'su olan hastalarda, normal popülasyona göre daha yüksek oranda migren baş ağrısı görüldüğünü destekledi.
2. Her iki grupta yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kliniğimize başvurmada önceki ağrı süreleri, daha önce herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurma durumları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.
3. 16 olgu auralı migren (%28,1), 10 olgu aurasız migren (%17,5) tanılarını aldı. Auralı ve aurasız migren gruplarında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kliniğimize başvurmada önceki ağrı süreleri, daha önce herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurma durumları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.
4. Her iki grupta, baş ağrısının karakteri, yerleşimi ve ağrıyı tetikleyici faktörler açısından değerlendirmek istediğimizde, her bir alt grupta, hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı, oransal olarak dağılımı verildi.
5. Her iki grupta özgeçmişlerinde iskemik inme bulunma durumları açısından fark yoktu.
6. Auralı ve aurasız migren gruplarında özgeçmişlerinde iskemik inme bulunma durumları açısından fark yoktu.

7. Auralı migren grubunda, aurasız migren grubuna göre, ağrı sıklığı daha az bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
8. Auralı ve aurasız migren gruplarında başağrısı şiddeti açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.



7. KAYNAKLAR

1. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:365-391.
2. Ferrari MD. Migraine. *Lancet (London, England).* 1998;351(9108):1043-1051.
3. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41(7):638-645.
4. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia.* 2003;23(7):519-527.
5. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology.* 1994;44(6 Suppl 4):S17-S23.
6. Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol.* 2006;13(4):333-345.
7. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Prevalence of migraine and non-migrainous headache--head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia.* 2000;20(10):900-906.
8. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA.* 1992;267(1):64-69.
9. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):613-623.
10. Shah S, Shindler D. Patent foramen ovale. Echoes from the past and questions for the future. *N J Med.* 2002;99(6):25-26.
11. Finocchi C, Del Sette M. Migraine with aura and patent foramen ovale: myth or reality? *Neurol Sci.* 2015;36 Suppl 1:61-66.

12. Krasuski RA. When and how to fix a “hole in the heart”: approach to ASD and PFO. *Cleve Clin J Med*. 2007;74(2):137-147.
13. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BMD. *Nelson Textbook of Pediatrics*.; 2007.
14. Konstadt SN, Louie EK, Black S, Rao TL, Scanlon P. Intraoperative detection of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography. *Anesthesiology*. 1991;74(2):212-216.
15. Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J*. 1994;128(3):520-525.
16. Sukernik MR, Mets B, Bennett-Guerrero E. Patent foramen ovale and its significance in the perioperative period. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1137-1146.
17. Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review. *Am J Med*. 2014;127(5):411-420.
18. Ailani J. Migraine and patent foramen ovale. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(2):426.
19. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(1):17-20.
20. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with Aura and Right-to-Left Shunt on Transcranial Doppler: A Case-Control Study. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(6):327-330.
21. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology*. 2005;65(9):1415-1418.
22. Tatlıdede AD, Oflazoğlu B, Celik SE, Anadol U, Forta H. Prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *J Turkish Soc Alkol*. 2007;19(4):39-42.

23. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Volta GD. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: A transcranial Doppler study. *Neurology*. 1999;52(8):1622-1622.
24. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)*. 2001;100(2):215-220.
25. Wilmshurst P, Pearson M, Nightingale S. Re-evaluation of the relationship between migraine and persistent foramen ovale and other right-to-left shunts. *Clin Sci (London)* 2005;108(4):365-367.
26. Yakuşoğlu M, Uzun M, Karaeren H. Patent Foramen Ovale Tanısı ve Güncel Tedavi İndikasyonları. *Türk Girişimsel Kard Der*. 2007;11:24-30.
27. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and Imaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients With and Without Patent Foramen Ovale: The PFO-ASA Study. *Stroke*. 2002;33(3):706-711.
28. Giardini A, Donti A, Formigari R. Long-term efficacy of transcatheter patent foramen ovale closure on migraine headache with aura and recurrent stroke. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(4):625-629.
29. Morandi E, Anzola G, Angeli S et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol*. 2003;16(1):39-42.
30. Wilmshurst P, Nightingale S, Walsh K, Morrison W. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000;356(9242):1648-1651.
31. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*. 2004;62(8):1399-1401.
32. Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, et al. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology*. 2002;59(3):435-437.

33. Carod-Artal F, Ribeiro L da S, Braga H et al. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. *Cephalalgia*. 2006;26(8):934-939.
34. Kruit MC, Buchem MA van, Hofman PAM, et al. Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. *JAMA*. 2004;291(4):427.
35. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005;112(7):1063-1072.
36. Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(1):79-88.
37. Landzberg MJ. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart*. 2004;90(2):219-224.
38. Lechat P, Mas J, Lascault G, et al. P. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Eng J Med*. 1988;318:1148-1152.
39. Overell J, Bone I, Lees K. Interatrial septal abnormalities and stroke A meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-1179.
40. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, et al. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke*. 1993;24:31-34.
41. Webster MWI, Smith HJ, Sharpe DN, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;332(8601):11-12.
42. Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol*. 1994;74(6):596-599.
43. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-1179.
44. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Smith C, Mohr JP. Surgical Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Patients. *Stroke*. 1997;28(12):2376-2381.

45. Homma S. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-2631.
46. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
47. Baykan B, Ertas M, Karli N, et al. The Burden of Headache in Neurology Outpatient Clinics in Turkey. *Pain Pract*. 2007;7(4):313-323.
48. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012;13(2):147-157.
49. Ülker M, Günaydın S, Soysal A, Arpacı B. Serum Magnesium Levels in Migraine Patients and Relationship of Phosphene Appearance With Occipital Cortex Transmagnetic Stimulation. *J Neurol Sci Turk*. 26(1):034-042.
50. Ozge A, Bugdayci R, Sasmaz T, et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia*. 2002;22(10):791-798.
51. Mavioğlu H, Karaca S, Yılmaz H, Korkmaz H, Artuğ R, Selçuki D. Başağrısı Poliklinik Hastalarının Demografik ve Klinik Profili. *Düşünen Adam*. 2000;13(2):110-115.
52. Bozkurt M, Yağız O, Dereci H, Tekeşin A, Yıldırım İ, Çakır A, Memiş İ. Migrenin Epidemiyolojik Dağılımı ve Zeka ile İlişkisi. *İstanbul Tıp Derg*. 2005;4:24-25.
53. Aygül R, Deniz O, Güzelcik M, Aslan Ş. Migrenli hastaların sosyodemografik profili. *Atatürk Üniversitesi Tıp Derg*. 2001;33(4):91-96.
54. Winner P. Overview of Pediatric Headache. *Curr Treat Options Neurol*. 2004;6(6):471-487.
55. Freedom T. Classification of headache. *Dis Mon*. 2015;61(6):214-217.

56. Waxman S. From neuroscience to neurology: Neuroscience, Molecular Medicine, and the Therapeutic Transformation of Neurology. Vol 5. Gulf Professional Publishing; 2004.
57. Iadecola C. From CSD to headache: A long and winding road. *Nat Med.* 2002;8(2):110-112.
58. Ray BS. Experimental studies on headache. *Arch Surg.* 1940;41(4):813-856.
59. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology.* 2002;59(5 Suppl 2):S2-S7.
60. Mayberg M, Langer R, Zervas N, Moskowitz M. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science.* 1981;213(4504):228-230.
61. Feindel W, Penfield W, McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology.* 1960;10(6):555-555.
62. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol.* 1990;99(1):202-206.
63. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13(8):307-311.
64. Johnson K, Bolay H. Neurogenic inflammatory mechanisms in migraine. In "The Headaches, 3rd Edition Edited By: Olesen J, Goadsby P, Ramadan N, Tfelt-Hansen P and Welch KA. Lippincott Williams and Willkins 2006;pp:309-319.
65. Goadsby PJ. Serotonin 5-HT_{1B/1D} Receptor Agonists in Migraine. *CNS Drugs.* 1998;10(4):271-286.
66. Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the "migraine generator" region of the human brainstem. *Cephalalgia.* 2001;21(2):96-101.
67. Jenkins DW, Langmead CJ, Parsons AA, Strijbos PJ. Regulation of calcitonin gene-related peptide release from rat trigeminal nucleus caudalis slices in vitro. *Neurosci Lett.* 2004;366(3):241-244.

68. Offenhauser N, Zinck T, Hoffmann J, et al. CGRP release and c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis of the rat following glyceryltrinitrate infusion. *Cephalalgia*. 2005;25(3):225-236.
69. D'Hanis W, Linke R, Yilmazer-Hanke DM. Topography of thalamic and parabrachial calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactive neurons projecting to subnuclei of the amygdala and extended amygdala. *J Comp Neurol*. 2007;505(3):268-291.
70. Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1104-1110.
71. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport*. 1993;4(8):1027-1030.
72. Reuter U. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain*. 2001;124(12):2490-2502.
73. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4687-4692.
74. Teive HAG, Kowacs PA, Maranhão Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC. Leao's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle. *Neurology*. 2005;65(9):1455-1459.
75. Cui Y, Kataoka Y, Li Q-H, et al. Targeted tissue oxidation in the cerebral cortex induces local prolonged depolarization and cortical spreading depression in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(3):631-636.
76. Anderson TR, Andrew RD. Spreading depression: imaging and blockade in the rat neocortical brain slice. *J Neurophysiol*. 2002;88(5):2713-2725.
77. Somjen GG. Mechanisms of Spreading Depression and Hypoxic Spreading Depression-Like Depolarization. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1065-1096.

78. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia*. 2001;21(7):757-760.
79. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol*. 1956;19(2):154-171.
80. Van Harreveld A, Stamm JS. Cerebral asphyxiation and spreading cortical depression. *Am J Physiol*. 1953;173(1):171-175.
81. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-142.
82. Silberstein S, Lipton R, Goadsby P. Headache in clinical practice. October 1998.
83. Ertaş M. Migrenin Akut Tedavisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2010 s:78-81.
84. Asrress KN, Marciniak M, Marciniak A, Rajani R, Clapp B. Patent foramen ovale: the current state of play. *Heart*. 2015;101(23):1916-1925.
85. Penther P. Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;87(1):15-21.
86. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):440-445.
87. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, Rosen SE, Goldman ME. The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients: A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995;107(6):1504-1509.
88. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent Foramen Ovale Is an Important Predictor of Adverse Outcome in Patients With Major Pulmonary Embolism. *Circulation*. 1998;97(19):1946-1951.
89. Di Tullio MR. Patent foramen ovale: echocardiographic detection and clinical relevance in stroke. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):144-155; quiz 220.

90. Augoustides JG, Weiss SJ, Weiner J, Mancini J, Savino JS, Cheung AT. Diagnosis of patent foramen ovale with multiplane transesophageal echocardiography in adult cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(6):725-730.
91. Morimoto K, Matsuzaki M, Tohma Y, et al. Diagnosis and quantitative evaluation of secundum-type atrial septal defect by transesophageal Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 1990;66(1):85-91.
92. Kerr AJ, Chia KK, Buck T, et al. Bed tilt as an effort-independent maneuver to improve patent foramen ovale assessment by transthoracic contrast echocardiography. *Am J Cardiol*. 2001;88(1):A8, 94-98.
93. Wu CC, Chen WJ, Chen MF, Liao CS, Chu SH, Lee YT. Left-to-right shunt through patent foramen ovale in adult patients with left-sided cardiac lesions: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 1993;125(5 Pt 1):1369-1374.
94. Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F. Patent Foramen Ovale and Transcranial Doppler: Comparison of Different Procedures. *Stroke*. 1996;27(12):2251-2255.
95. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1740-1746.
96. Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1768-1776.
97. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart*. 2005;91(4):444-448.
98. Dellborg M, Eriksson P. Randomized trials of closure of persistent foramen ovale (PFO) vs medical therapy for patients with cryptogenic stroke - Effect of lost-to-follow-up and withdrawal of consent. *Int J Cardiol*. 2016;207:308-309.

99. Udell JA, Opatowsky AR, Khairy P, et al. Patent foramen ovale closure vs medical therapy for stroke prevention: meta-analysis of randomized trials and review of heterogeneity in meta-analyses. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1216-1224.
100. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, et al. Surgical Patent Foramen Ovale Closure for Prevention of Paradoxical Embolism-Related Cerebrovascular Ischemic Events. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II171- II175.
101. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: A prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology*. 1996;47(5):1162-1166.
102. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25(4):382-390.
103. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1993;24(12):1865-1873.
104. Kar S. Cardiovascular implications of obstructive sleep apnea associated with the presence of a patent foramen ovale. *Sleep Med Rev*. 2014;18(5):399-404.
105. Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;47(1):64-66.
106. Foster PP, Boriek AM, Butler BD, Gernhardt ML, Bové AA. Patent foramen ovale and paradoxical systemic embolism: a bibliographic review. *Aviat Space Environ Med*. 2003;74(6 Pt 2):B1-B64.
107. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1014-1020.
108. Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart*. 2011;97(23):1932-1937.

109. Schwedt TJ, Dodick DW. Patent Foramen Ovale and Migraine-Bringing Closure to the Subject. *Headache J Head Face Pain*. 2006;46(4):663-671.
110. Reisman M, Christofferson R, Jesurum J, et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):493-495.
111. Azarbal B, Tobis J, Suh W, et al. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):489-492.
112. Volta GD, Guindani M, Zavarise P, et al. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical. *J Headache Pain*. 2005;6(4):328-330.
113. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (London)*. 2001;100(2):215-220.
114. Kurth T, Slomke M, Kase C, Cook N, Lee I. Migraine, headache, and the risk of stroke in women a prospective study. *Neurology*. 2005;64(6):1020-1026..
115. Etminan M, Takkouche B, Isorna F, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330(7482):63.
116. Stang P, Carson A, Rose K, Mo J, Ephross S. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2005;64(9):1573-1577.
117. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: Data from 420 patients. *Neurology*. 2006;66(5):765-767.

8. EKLER

EK 1. OLGU VERİ FORMU

Adı soyadı:	Cinsiyet:	
Tarih:	Memleket:	
Telefon no:	Doğum yılı:	Yaş:
e-mail:	Kilo:	Boy:
Meslek:	Eğitim durumu:	

EKO Bulguları	
PFO tanı tarihi	(yıl)
Kullanılan ilaçlar	Profilaktik: Semptomatik:

BAŞAĞRISI SORULARI	
Bugüne kadar hiç başağrısı çektiniz mi? (lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)	Hayır ☐ Evet ☐ Hayır cevabı varsa sorgulamayı bitiriniz
Kaç yıldır başağrısından yakınmaktasınız?	(yıl)
Baş ağrınız için daha önce hiç doktora başvurduğunuz mu? (lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)	☐ Hayır ☐ Evet

Başığrınız için başvuruğunuz doktor tarafından hangi tanıyı aldınız? (lütfeñ kutulardan birini işaretle) ☐ Migren ☐ Sinüzit ☐ Gerilim tipi ☐ Küme tipi ☐ Hipertansiyon ☐ Kas Kökenli ağrı ☐ Göze bağılı ☐ Diğere	
Başığrısı başlamadan önce aşağıdakilerden hangisini yaşıyorsunuz?	☐ gözde ışıık çakması ☐ uyuşukluk ☐ görememe ☐ kırıklı çizgiler ☐ diğere
Başığrılarınız ilk başladığı dönemlerde ayda kaç kez oluyordu? ☐ Ayda 1’den az ☐ Ayda 1-2 ☐ Ayda 3-8 ☐ Ayda 9-15 ☐ Ayda 15’den fazla ☐ bilmiyor	
Son zamanlarda başığrınızın sıklığında artış oldu mu? (lütfeñ kutulardan birini işaretleyniz)	☐ Hayır ☐ Evet
Başığrılarınızın sıklığı ne zamandır artış gösterdi? ☐ 1 aydan kısa ☐ 1-6 aydır ☐ 6-12 aydır ☐ 12 aydan uzun ☐ bilmiyor	
Geçen ay kaç kez başığrınız oldu? ☐ Ayda 1’den az ☐ Ayda 1-2 ☐ Ayda 3-4 ☐ Ayda 5-10 ☐ Ayda 10-15 ☐ Ayda 15’den fazla ☐ bilmiyor	

Başağrın ağrı kesici almazsanız genellikle ne kadar sürüyor?

(lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)

- ☐ 1 saatten kısa ☐ 1-2 saat ☐ 2-4 saat ☐ 4-6 saat ☐ 7-12 saat
☐ 12-24 saat ☐ 24-48 saat ☐ 48 saatten uzun ☐ sürekli

Başağrınız için ne kadar sık ilaç alıyorsunuz?

- ☐ hiçbirzaman ☐ nadiren ☐ %50sinden az ☐ %50den fazla sıklıkta ☐ herzaman

Ağrı kesici alırsanız başağrınız ne kadar sürüyor?

(lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)

- ☐ 1 saatten kısa ☐ 1-2 saat ☐ 3-6 saat ☐ 7-12 saat
☐ 12-24 saat ☐ 24-48 saat ☐ 48 saatten uzun ☐ sürekli

Başağrınızı hangisi en iyi tanımlar?

- ☐ zonklayıcı ☐ zonklama yok, sıkıştırıcı ☐ ağırlık hissi, bastırıcı
☐ uyuşma ☐ sıcaklık yanma ☐ batıcı
☐ delici ☐ bilmiyorum ☐ diğer

Başağrınıza eşlik edenleri işaretleyiniz.

- ☐ bulantı ☐ kusma ☐ ışığa karşı hassasiyet
☐ sese karşı hassasiyet ☐ kokuya karşı hassasiyet ☐ görme sorunu
☐ baş dönmesi , sersemlik ☐ gözde kızarma, yaşarma ☐ ağrıyan yere dokununca sızı, dokunamama
☐ Diğer

Başağrılarınız ne kadar şiddetli ?

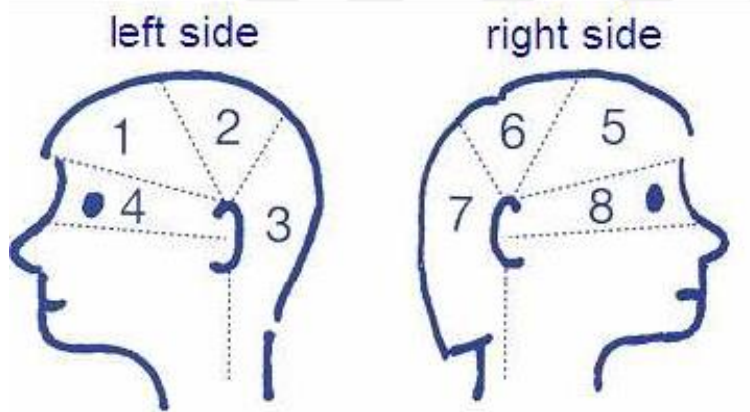
☐ hafif (1-3/10) ☐ orta (3-6/10) ☐ şiddetli (6-8/10) ☐ çok şiddetli (9-10/10)

0

10 şiddetinde

Başağrınızı tetikleyen özellikleri işaretleyiniz?

- ☐ açlık ☐ stres ve yorgunluk ☐ uykusuzluk veya aşırı uykululuk
☐ adet dönemi ☐ hareket ve aktivite ☐ hava değişiklikleri
☐ alkol ☐ Diğer



Başağrınız başınızın neresinde?

- ☐ Sol alın bölgesi
☐ Sağ alın bölgesi
☐ Sol ensede
☐ Sağ ensede
☐ Başın sol tarafında
☐ Başın sağ tarafında
☐ Sol tepede
☐ Sağ tepede
☐ Sol şakakta
☐ Sağ şakakta
☐ Tüm başta yaygın

ÖZGEÇMİŞ VE SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ					
	Özgeçmiş	Annede	Babada	Kardeşte	Diğer
Aile öyküsü					
Baş ağrısı					
Hipertansiyon					
Diabetes mellitus					
Kalp hastalığı					
Epilepsi /nöbet					
Major depresyon					
Serebrovasküler hastalık					
Adet düzensizliği					
İlaç aşırı kullanımı					
Diğer sistemik hastalıklar					
Oral kontraseptif kullanımı					
Sigara					
Alkol					
Ameliyat					
Diğer					

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

“Patent Foramen Ovale Saptanan Hastalarda Migren Sıklığının Araştırılması” başlıklı bu çalışmada Patent Foramen Ovale saptanan hastalarda migren sıklığının bir sorgulama formu içeren anket yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya katılan merkez, ekte sunulan demografik ve klinik özelliklerin sorgulandığı 4 sayfalık form dolduracaktır.

Bu araştırma kapsamında yapılacak değerlendirmeler için sizden ek ücret talep edilmeyecek, bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşuna bir araştırma gideri yüklenmeyecek ve size bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız takdirde, elde edilecek şahsınıza ait tıbbi bilgiler kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Komitesinin incelemesine açık olacaktır. Araştırmadan elde edilecek bilgiler ile genel sonuçlar, yurt içi ve dışında bilimsel toplantılarda ve/veya dergilerde bildiri olarak sunulabilir/yayınlanabilir. Ancak herhangi bir bildiri ya da yayında şahsınıza ait kimlik bilgileri hiç bir şekilde yer almayacaktır. Sunulan veya yayınlanan veriler ve çalışma sonuçları izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Ayrıca, araştırma hakkında bana sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın tamamen kendi rızamla, katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün adı:

Adresi:

Tel:

Tarih:

İmzası:

Varsa gönüllünün yasal temsilcisinin;

Adı:

Adresi:

Tel:

Tarih:

İmzası:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı:

Görevi:

Tel:

Tarih:

İmzası:

Açıklama yapan araştırmacının;

Adı:

Tel:

Tarih:

İmzası:

Not: Bu form iki nüsha olarak hazırlanmıştır. İmzalandıktan sonra bir nüshası gönüllüye verilecektir; diğer nüsha hasta dosyasında saklanacaktır.