



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİGRENLİ ÇOCUKLARDA PATENT FORAMEN
OVALE SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Delil EKİNCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİGRENLİ ÇOCUKLARDA PATENT FORAMEN
OVALE SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Delil EKİNCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alper AKIN

DİYARBAKIR-2024

BEYAN

Bu dönem projesinin kendi çalışmam olduğunu, dönem projesinin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu dönem projesindeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu dönem projesi çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu dönem projesinin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve dönem projesini Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

30/09/2024

Dr. Delil EKİNCİ

ÖNSÖZ

İyi bir hekim olmak hayaliyle çıktığım bu uzun ve zor yolda, uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgilerini ve kıymetli zamanını benimle paylaşan, desteğini her zaman hissettiğim ve tezimin hazırlanmasında katkıları olan başta çok değerli danışman hocam ve aynı zamanda Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Alper AKIN hocama,

Anabilim Dalında görev yapan kıymetli hocalarım Prof.Dr. Murat SÖKER, Prof.Dr. Ayfer Gözü PİRİNÇÇİOĞLU, Prof.Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof.Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof.Dr. Velat ŞEN, Prof.Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Prof.Dr. Fesih AKTAR, Doç.Dr. Edip ÜNAL, Doç.Dr. Mehmet TÜRE, Doc. Dr. Kamil YILMAZ, Doç.Dr. Halil KOCAMAZ, Dr.Öğr.Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL, Dr. Öğr. Üyesi Asuman AKAR DEĞER hocalarıma teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Klinik tecrübelerinden faydalandığım Uz.Dr. Şeyhmus METE, Uz.Dr. Barış KOLBAŞI, Uz.Dr. Seçkin İLTER abilerime ve Uz.Dr. Duygu UÇ ablama teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalıştığım başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize ve emektar personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık eğitim sürecinde de yanımda olan her zaman beni destekleyen annem Naime,ablam Gülay, babam ve kardeşlerime, bu zorlu yolda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan hayat arkadaşım Evindar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Delil Ekinici

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iv
ÖNSÖZ.....	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Migren	5
2.1.1. Epidemiyolojisi.....	5
2.1.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji.....	6
2.1.3. Klinik.....	7
2.1.4. Tanı ve Sınıflama	8
2.1.5. Tedavi	11
2.1.6. Migren ile İlişkili Hastalıklar	13
2.2. Patent Foramen Ovale	16
2.2.1. Anatomi ve Embriyoloji	16
2.2.2. Prevalans.....	18
2.2.3. Tanı Metodları	18

2.2.4. Tedavi	19
2.2.5. Patent Foramen Ovale ve Migren İlişkisi	20
2.2.6. Patent Foramen Ovalenin Diğer Hastalıklarla İlişkisi	22
3.MATERYAL ve METOD	25
3.1.Etik Kurul Onayı	25
3.2.Çalışma Dizaynı	25
3.3. ICD-10 Tanı Kodları	25
3.4. Çalışmanın Dahil Edilme Kriterleri.....	26
3.5. Çalışmamızın Dışlama Kriterleri.....	26
3.6.İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
4.1. Migren Hastalarının Özellikleri.....	28
4.2. Hasta ve Kontrol Grubun Karşılaştırılması	30
5.TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	42
7.KISITLILIKLAR	43
8.KAYNAKÇALAR	44
9.EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9.1. Etik Kurul Onay Belgesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9.2. Benzerlik Raporu.....	64
9.3. Özgeçmiş	64

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Migren ana başlıklarının sınıflaması (57).	9
Tablo 2. Aurasız migren tanı kriterleri (57).	10
Tablo 3. Auralı migren tanı kriterleri (57).....	11
Tablo 4. Akut migren atağında kullanılan bazı ilaçlar (59).....	12
Tablo 5. Migren ile ilişkili olabilecek hastalıklar (64-82).....	16
Tablo 6. Migren hastalarının demografik ve ilk muayenede saptanan sayısal özellikleri.....	28
Tablo 7. Migren hastalarında incelenen laboratuvar verileri.....	29
Tablo 8. Migren hastalarının tanı ve görüntüleme sonuçları.....	30
Tablo 9. Grupların yaş açısından değerlendirilmesi.....	30
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubun karşılaştırılması.	31
Tablo 11. PFO saptanan migren hastaları ile normal EKO bulguları olan hastaların fizik muayene ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.	33
Tablo 12. PFO saptanan migren hastaları ile normal EKO bulguları olan hastaların süresiz verilerinin karşılaştırılması.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Foramen ovale (90).	17
Şekil 2. Gruplar arası cinsiyet dağılımı (grafiksel).	31
Şekil 3. Gruplar arası EKO bulgularının dağılımı (grafiksel).	32



KISALTMALAR

ASA: Atriyal septal anevrizma

ASD: Atriyal Septal Defekt

CGRP: Kalsitonin geniyle ilişkili peptid

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

CSD: Kortikal yayılan depresyonu

DKB: Diyastolik kan basıncı

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı

IBS: İrritabl bağırsak sendromu

ICHD: Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması

KKH: Konjenital kalp hastalıkları

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multipl skleroz

NSAID: Anti-enflamatuar ilaçlar

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

PFO: Patent foramen ovale

RA: Romatoid artrit

SKB: Sistolik kan basıncı

SLE: Sistemik lupus eritematozus

T4: Tiroksin

TEE: Transözofageal ekokardiyografi

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

TSH: Tiroit stimulan hormon

VKI: Vücut kitle indeksi

VSD: Ventriküler septal defektler

ÖZET

Amaç: Migren, tipik baş ağrısı atakları ile karakterize bir nörolojik hastalık olarak bilinmektedir. Dünya genelinde yetişkin nüfusun yaklaşık %12'sini etkileyen migren hastalığı kadınlarda daha sık görülmektedir. Patent foramen ovale (PFO), tipik olarak doğumdan kısa bir süre sonra kapanan sağ ve sol atriyumlar arasında kalıcı bir açıklık ile karakterize bir konjenital kardiyak anomali olarak bilinmektedir. Genel popülasyonun yaklaşık %25'inde bu açıklık yaşam boyunca açık kalmaktadır ve başta migren olmak üzere birçok hastalık ile ilişkisi incelenmektedir. Bizim yaptığımız bu çalışmadaki amacımız da migreni olan hastalarda PFO sıklığını araştırarak, çocuklardaki PFO'nun migren sıklığına etkilerine dair literatüre katkıda bulunmaktır.

Yöntem: Çalışmamız Dicle Üniversitesi Etik Kurul onayı aldıktan sonra başlamış olup bu çalışmaya hastanemiz Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne Eylül 2023 ile Eylül 2024 tarihleri arasında başvurup migren tanısı konulan 5-18 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Hastalara etiyolojik araştırma amaçlı kardiyoloji konsültasyonu istenmiş ve görüntüleme yöntemleri ile PFO dahil tüm kardiyak patolojiler taranmıştır. Ayrıca hastaların laboratuvar verileri ile hemodinamik verileri not edilmiş ve kıyaslamalarda kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 71 adet migrenli, 71 adet migreni olmayan kontrol grup hastası dahil edilmiştir. %98,6 hastada aurasız, %1,4 hastada auralı migren saptanmıştır. Migren grubunda %21,1 hastada PFO saptanmışken, bu oran kontrol grubunda %2,8 olarak tespit edilmiştir. Migren grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde PFO sıklığı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,003$). Patent foramen ovalesi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek kalp atım hızı saptanmıştır ($p=0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda migren hastalarında patent foramen ovale sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. PFO'nun migrenli hastalarda taşikardiye neden olabileceğini ve migren tanısı alan taşikardik vakalarda PFO varlığının araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Migren, Patent Foramen Ovale, İlişki, Sıklık

ABSTRACT

Aim: Migraine is known as a neurological disorder characterised by typical headache attacks. Migraine, which affects approximately 12% of the adult population worldwide, is more common in women. Patent foramen ovale (PFO) is a congenital cardiac anomaly characterised by a permanent opening between the right and left atria that typically closes shortly after birth. In approximately 25% of the general population, this opening remains open throughout life and its association with many diseases, especially migraine, has been investigated. Our aim in this study was to investigate the frequency of PFO in patients with migraine and to contribute to the literature on the effects of PFO on migraine frequency in children.

Method: Our study was initiated after the approval of the Ethics Committee of Dicle University and included patients aged 5-18 years who presented to the Pediatric Neurology Outpatient Clinic of our hospital between September 2023 and September 2024 and were diagnosed with migraine. Cardiology consultation was requested for etiological investigation and all cardiac pathologies including PFO were screened with imaging methods. In addition, laboratory data and haemodynamic data of the patients were noted and used in comparisons.

Results: Our study included 71 patients with migraine and 71 control group patients without migraine. 98.6% patients had migraine without aura and 1.4% had migraine with aura. PFO was found in 21.1% of the migraine group, while this rate was 2.8% in the control group. The frequency of PFO was statistically significantly higher in the migraine group ($p=0.003$). Patients with patent foramen ovalis had a statistically significantly higher heart rate ($p=0.001$).

Conclusion: In our study, the frequency of patent foramen ovale was found to be significantly higher in migraine patients compared to the control group. We suggest that PFO may cause tachycardia in patients with migraine and the presence of PFO should be investigated in tachycardic patients diagnosed with migraine.

Keywords: Migraine, Patent Foramen Ovale, Relationship, Frequency

1.GİRİŞ

Migren, tekrarlayan şiddetli, tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı atakları ile karakterize yaygın ve zayıflatıcı bir nörolojik hastalık olarak bilinmektedir. Bu ataklara genellikle fotofobi (ışığa karşı hassasiyet), fonofobi (sese karşı hassasiyet) ve bulantı gibi bir dizi duyuşsal rahatsızlık eşlik etmektedir ve bu durum etkilenen bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir (1-3). Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması migreni iki ana tipe ayırmaktadır: baş ağrısından önce nörolojik semptomlar içeren auralı migren ve aurasız migren (4,5). Dünya genelinde yetişkin nüfusun yaklaşık %12'sini etkileyen migren prevalansı oldukça yüksektir ve kadınlarda görölme sıklığı erkeklere kıyasla daha yüksektir; kadınların yaklaşık %17'si ve erkeklerin %6'sı migren yaşamaktadır (5,6). Üniversite öğrencileri gibi belirli demografik gruplarda yaygınlık daha da yüksek olabilmekte ve %19'a kadar çıkabilmektedir (8). Hastalık tipik olarak yaşamın üretken yıllarında ortaya çıkmaktadır ve çoğu hasta 18 ile 65 yaş arasındaki yetişkinlerdir (8). Çocukluk çağındaki migren, pediatrik popölasyonlarda en sık görölün birincil baş ağrısı türlerinden birini temsil ettiğinden, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çocuklarda ve ergenlerde migren prevalansı, yaşa ve demografik faktörlere bağılı olarak %3 ile %24 arasında değışen tahminlerle çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir (9-11). Araştırmalar, migren insidansının 11 ile 13 yaşlarında zirve yapma eğiliminde olduğunu ve çocuklar ergenliğe geçtikçe prevalansta kayda değıer bir artış olduğunu göstermektedir (12,13). İlginç bir şekilde, ergenlikten önce, migren prevalans oranları erkekler ve kızlar arasında nispeten benzerdir; ancak ergenlikten sonra, prevalans kızlarda önemli ölçüde artar ve genellikle erkeklerden iki ile üç kat daha yüksek oranlara ulaşır (14,15).

Patent foramen ovale (PFO), tipik olarak doğumdan kısa bir süre sonra kapanan sağ ve sol atriyumlar arasında kalıcı bir açıklık ile karakterize yaygın bir konjenital kardiyak anomali olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, genel popölasyonun yaklaşık %25'inde bu açıklık yaşam boyunca açık kalmaktadır ve başta migren olmak üzere çeşitli sağlık problemleri üzerindeki etkileri son yıllarda önemli ölçüde dikkat çekmiştir (16,17).

Patent foramen ovale ve migren, özellikle de auralı migren arasındaki ilişki, PFO'lu bireylerin bu kardiyak rahatsızlığı olmayanlara kıyasla daha yüksek bir migren atağı prevalansı yaşayabileceğini öne süren çok sayıda çalışmaya konu olmuştur (18-20).

Bizim yaptığımız bu çalışmadaki amacımız da migreni olan hastalarda PFO sıklığını araştırarak, çocuklardaki PFO'nun migren sıklığına etkilerine dair literatüre katkıda bulunmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

Migren, tekrarlayan şiddetli baş ağrısı atakları ile karakterize, sıklıkla çeşitli diğer semptomların eşlik ettiği karmaşık ve yaygın bir nörolojik hastalıktır. Migren, baş ağrısı evresinden önce veya ona eşlik eden geçici nörolojik semptomları ifade eden auralı veya aurasız olarak ortaya çıkabilen birincil bir baş ağrısı bozukluğu olarak tanımlamaktadır (21,22). Baş ağrısının kendisi tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı ve orta ile şiddetli şiddette olup tedavi edilmediği takdirde 4 ile 72 saat arasında sürmektedir (22,23). Baş ağrısına ek olarak, bireyler bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi ilişkili semptomlar yaşayabilmektedir (23,24).

2.1.1. Epidemiyolojisi

Migrenin epidemiyolojisi, yaş, cinsiyet ve coğrafi faktörlere bağlı olarak %3 ile %21,4 arasında değişen tahminlerle pediatrik popülasyonda kayda değer bir prevalans ortaya koymaktadır (25,26). Küçük çocuklarda prevalans genellikle daha düşük olup %3 ile %5 civarındadır, ancak ergenlik döneminde önemli ölçüde artmakta ve %20'ye kadar ulaşmaktadır (11,27). Bu artış, özellikle ergenlikten sonra erkeklere kıyasla daha yüksek migren prevalansı yaşayan kadınlarda, yaklaşık 2:1 ile 3:1 oranlarıyla belirgindir (15,25). Çocuklarda migren başlangıcı genellikle 5 ile 15 yaşları arasında ortaya çıkar ve en yüksek insidans 11 ile 13 yaşları arasındadır (13). Çalışmalar, ergenlikten önce migren prevalansının erkek ve kızlar arasında nispeten benzer olduğunu, ancak ergenlik sonrası oranların kızlar lehine önemli ölçüde farklılaştığını göstermektedir. Bu cinsiyet farkının, ergenlik döneminde meydana gelen ve migren ataklarının sıklığını ve şiddetini etkileyebilecek hormonal değişikliklerden etkilendiği düşünülmektedir (15,28).

Genel popülasyondaki epidemiyolojisi incelendiğinde toplumların %10'undan fazlasını etkileyen ve yaygın görülen bir hastalık olduğu saptanmıştır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da gerçekleştirilen araştırmalarda, migren prevalansı birbirine yakın oranlarda tespit edilmiştir. Bu çalışmalara göre, erişkin bireylerde migren prevalansı yaklaşık %10-

12, kadınlarda %15-18 ve erkeklerde %6 olarak bildirilmiştir (29-31). Ülkemizde 2007 yılında yapılan bir araştırmada, migren prevalansı kadınlar arasında %33, erkeklerde %11,8 ve genel çalışma grubunda %24,9 olarak kaydedilmiştir. Benzer şekilde, 2012 yılında gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, migren prevalansı %16,4 olarak tespit edilmiş olup, bu oran kadınlarda %24,6, erkeklerde ise %8,5 olarak belirlenmiştir (32,33).

2.1.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Migrenin etiyolojisi çok yönlüdür ve patofizyolojisine katkıda bulunan genetik, çevresel ve nörobiyolojik faktörlerin bir kombinasyonunu içermektedir. Migrenin altında yatan temel mekanizmalardan biri trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ve hassaslaşmasıdır. Bu sistem, ağrı sinyallerinin baş ve yüzden beyne iletilmesinden sorumlu olan trigeminal siniri içermektedir. Bu sistem aktive olduğunda, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) ve P maddesi de dahil olmak üzere nöropeptidler salgılayarak kranial damarlarda vazodilatasyon ve enflamasyonu teşvik ederek ağrı hissine yol açmaktadır (34,35). CGRP'nin migren patofizyolojisindeki rolü kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve yeni migren tedavileri için bir hedef haline gelmiştir (34,35). Kortikal yayılan depresyonu (CSD), özellikle auralı migrende görülen bir diğer kritik fenomendir. CSD, kortikal yüzey boyunca yayılan ve görme bozuklukları gibi geçici nörolojik semptomlara yol açan bir depolarizasyon dalgası olarak bilinmektedir. Bu sürecin migren ataklarının başlamasıyla bağlantılı olduğu ve migren atakları sırasında gözlenen beyin aktivitesindeki değişikliklere katkıda bulunduğu düşünülmektedir. CSD ve migren arasındaki bağlantı, bozukluğun patofizyolojisini anlamada kortikal mekanizmaların önemini vurgulamaktadır (36). Hormonal faktörler de özellikle kadınlarda migren etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle adet döngüsü sırasında östrojen seviyelerindeki dalgalanmalar migren ataklarının başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Birçok kadın adet, hamilelik veya menopoz döneminde meydana gelenler gibi hormonal değişikliklerle ilişkili olarak migren yaşadığını bildirmektedir. Bu durum, hormonal düzenlemenin migrene yatkınlığı ve migrenin şiddetini etkileyebileceğini düşündürmektedir (37). Genetik yatkınlık, migren etiyolojisinde bir diğer kritik faktördür. Aile çalışmaları, migrenin ailelerde görülme eğiliminde olduğunu göstererek, hastalığın kalıtsal bir bileşeni olduğunu ortaya koymuştur.

Ailesel hemiplejik migren ile ilişkili olanlar gibi spesifik genetik mutasyonlar tanımlanmış ve migren patofizyolojisinin altında yatan moleküler mekanizmalar hakkında bilgi sağlanmıştır. Bu genetik faktörler nörotransmitter sistemlerini, iyon kanallarını ve vasküler tepkileri etkileyerek genel migren fenotipine katkıda bulunabilmektedir(38-40). Çevresel tetikleyiciler de migren ataklarının başlamasında önemli bir rol oynamaktadır. Yaygın tetikleyiciler arasında stres, uyku bozuklukları, diyet faktörleri ve hava değişiklikleri yer almaktadır (41,42).

Serotonin reseptörlerinden 5-HT1B ve 5-HT1D rolü, migren tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Ergot alkaloidlerinin bu reseptörler üzerindeki agonist etkisinin anlaşılması, selektif 5-HT1B/D agonistleri olan triptanların geliştirilmesine yol açmıştır. Triptanlar, bu reseptörleri aktive ederek intrakraniyal damarlarda vazokonstriksiyon sağlarken, trigeminal sinir liflerinin aktivitesini inhibe ederek ve santral trigeminal nöronların iletimini baskılayarak antimigren etkisi göstermektedir (43).

2.1.3. Klinik

2.1.3.1. Prodromal dönem

Prodromal faz, migren atağının başlamasından saatler ile günler önce ortaya çıkmakta ve yaklaşan baş ağrısı için uyarı işaretleri olarak hizmet edebilecek çeşitli spesifik olmayan semptomları kapsamaktadır. Yaygın prodromal semptomlar arasında ruh hali değişiklikleri, yorgunluk, esneme, ışık ve sese karşı artan hassasiyet, ensede gerginlik, açlık hissi, aşırı su içme ve sık idrara çıkma yer almaktadır. Migreni olan bireylerin yaklaşık %60'ı, birkaç saatten birkaç güne kadar sürebilen bu prodromal semptomları yaşadıklarını bildirmektedir. Bu erken belirtilerin tanınması hastalar için çok önemli olabilir, çünkü yaklaşan migrenin şiddetini potansiyel olarak azaltmak için akut tedaviler veya yaşam tarzı değişiklikleri ile zamanında müdahaleye izin verir (44-46).

2.1.3.2. Aura dönemi

Aura fazı, tipik olarak baş ağrısı fazından önce gelen veya ona eşlik eden geçici nörolojik semptomlarla karakterizedir. Aura semptomları görsel bozuklukları (yanıp sönen

ışıklar veya kör noktalar gibi), duyuşal değişiklikleri (karıncalanma veya uyuşma gibi) ve daha az yaygın olarak motor bozuklukları içerebilir. Migren hastalarının yaklaşık üçte biri, genellikle 5 ile 60 dakika arasında süren aura yaşamaktadır. Auranın varlığı, anksiyete ve depresyon da dahil olmak üzere bazı komorbiditelerin daha yüksek prevalansı ile ilişkilidir ve tedavi yaklaşımını da etkileyebilmektedir (47-49). Aura fazını anlamak, migreni diğer baş ağrısı bozukluklarından ayırt etmek ve uygun terapötik stratejileri uyarlamak için gereklidir.

2.1.3.3. Baş ağrısı dönemi

Baş ağrısı fazı, migrenin ayırt edici özelliğidir ve tedavi edilmezse 4 ile 72 saat sürebilen orta ile şiddetli tek taraflı zonklayıcı ağrı ile karakterizedir. Bu aşamada hastalar bulantı, kusma ve ışığa ve sese karşı artan hassasiyet de yaşayabilmektedir. Baş ağrısının şiddeti ve süresi bireyler arasında önemli ölçüde değişebilmektedir ve eşlik eden semptomların varlığı atağın genel yükünü daha da ağırlaştırabilmektedir. Bu aşamada etkili yönetim genellikle ağrıyı ve ilişkili semptomları hafifletmek için triptanlar veya steroidal olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID) gibi akut tedavilerin kullanılmasını içermektedir (22-24,50).

2.1.3.4. Postdromal dönem

Postdrom evresi baş ağrısını takip etmekte ve 48 saate kadar sürebilmektedir. Bu dönemde bireyler, genellikle "migren akşamdan kalması" olarak adlandırılan yorgunluk, ruh hali değişiklikleri ve bilişsel zorluklar gibi kalıntı semptomlar yaşayabilmektedir. Postdrom, günlük işlevselliği önemli ölçüde etkileyebilmektedir çünkü bireyler kendilerini tükenmiş hissedebilmekte ve normal aktivitelerine devam edemeyebilirler (51,52).

2.1.4. Tanı ve Sınıflama

Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması (ICHD), nörogörüntüleme veya diğer tanısal testlere dayanmak yerine kapsamlı bir klinik öykü ve semptomatolojinin önemini vurgulayarak migren teşhisi için bir çerçeve sunmaktadır (53,54). Buna rağmen, birçok sağlık hizmeti sağlayıcısı migreni yanlış teşhis etmeye devam etmekte, genellikle sinüzit veya gerilim tipi baş ağrısına bağlamakta ve bu da uygun tedavide önemli gecikmelere yol açabilmektedir (55). Bu eksik tanı, özellikle doktorların migreni doğru bir

şekilde tanımlamak için gerekli eğitim veya kaynaklardan yoksun olabileceği birinci basamak sağlık hizmeti ortamlarında yaygındır (56). ICHD tarafından özetlenen migren tanı kriterleri, baş ağrısı ataklarının sıklığı ve süresinin yanı sıra görsel rahatsızlıklar veya duyuşal değışiklikler olarak ortaya çıkabilen aura gibi ilişkili semptomları içermektedir (57). Ayrıca, migren anketi gibi tarama araçlarının kullanılmasının, sağlık hizmeti sağlayıcılarının migrenden muzdarip olabilecek ancak henüz resmi bir tanı almamış hastaları belirlemelerine yardımcı olarak tanı doğruluğunu artırdığı gösterilmiştir (57,58).

Migrenin 2012 yılında yayınlanan ICHD'ye göre ana hatları ile migren sınıflaması ve aurasız – auralı migren tanı kriterleri Tablo 1,2 ve 3'te gösterilmiştir (57).

Tablo 1. Migren ana başlıklarının sınıflaması (57).

Aurasız migren
Auralı migren
Kronik migren
Migren komplikasyonları
Muhtemel migren
Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar

Tablo 2. Aurasız migren tanı kriterleri (57).

1- 4 ile 72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)	
2- Baş ağrısı aşağıdaki dört özellikten en az ikisine sahiptir:	1. Tek taraflı yerleşim 2. Zonklayıcı nitelik 3. Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu 4. Rutin fiziksel aktivite (örneğin, yürüme veya merdiven çıkma) ile şiddetlenme veya kaçınmaya neden olma
3- Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri:	1. Bulantı ve/veya kusma 2. Fotofobi ve fonofobi
4- Başka bir ICHD-III tanısı ile daha iyi açıklanamayan baş ağrısı	
1-4 numaralı kriterleri karşılayan en az 5 baş ağrısı atağı.	

Tablo 3. Auralı migren tanı kriterleri (57).

1- Her biri tamamen geri dönüşümlü olan görsel, duyuşal ve/veya konuşma/dil semptomlarından oluşın ancak motor, beyin sapı veya retina semptomları olmayan aura	
2- Aşağıdaki dört özellikten en az ikisi:	1. En az bir aura belirtisi ≥ 5 dakika boyunca kademeli olarak yayılır ve/veya iki veya daha fazla belirti art arda ortaya çıkar 2. Her bir aura belirtisi 5-60 dakika sürer 3. En az bir aura belirtisi tek taraflıdır 4. Auraya baş ağrısı eşlik eder veya 60 dakika içinde takip eder
3- Başka bir ICHD-III tanısı ile daha iyi açıklanamayan baş ağrısı	
1-3 numaralı kriterleri karşılayan en az 2 baş ağrısı atağı.	

2.1.5. Tedavi

Akut migren ataklarının tedavisi, bu ataklarla ilişkili zayıflatıcı semptomları hafifletmeyi amaçladığından migren yönetiminin kritik bir yönüdür. Akut tedavinin birincil amacı, baş ağrısı ağrısından ve bulantı, kusma ve ışığa ve sese duyarlılık gibi ilişkili semptomlardan hızlı bir rahatlama sağlamak, böylece normal işlevi geri kazanmak ve ek ilaç ihtiyacını en aza indirmektir (58,59). Akut atak tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar Tablo-4'te gösterilmiştir (59).

Tablo 4. Akut migren atağında kullanılan bazı ilaçlar (59).

Basit analjezikler	Parasetamol, Asetilsalisilik asit
NSAID	Diklofenak, ibuprofen, naproksen, deksketoprofen vb.
Triptanlar	Zolmitriptan, sumatriptan, almotriptan, naratriptan vb.
Ergot alkaloidleri	Ergotamin (nazal sprey, intramüsküler)
Antiemetik	Domperideon, metoklopramid, klorpromazin vb.
Kombine tedaviler	Kafein veya kodein eklenmiş analjezik kombinasyonları
Yeni nesil tedaviler	Ubrogepant, lasmiditan, rimegepant

Migrenin profilaktik tedavisi, sık veya şiddetli migren atakları yaşayan bireyler için çok önemlidir. Profilaktik tedavinin birincil amacı, migren ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak ve böylece hastaların genel yaşam kalitesini iyileştirmektir. Amerikan Baş Ağrısı Derneği, ayda dört veya daha fazla migren günü geçiren, ataklarından dolayı önemli ölçüde sakatlık yaşayan veya akut tedavilere kontrendikasyonları veya yetersiz yanıtları olan hastalar için profilaktik tedaviye başlanmasını önermektedir (60,61). Migren profilaksisi için beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, antikonvülzanlar, antidepresanlar, antiepileptikler ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) yolunu hedefleyen yeni biyolojik tedaviler dahil olmak üzere çeşitli ilaç sınıfları kullanılmaktadır (61). Beta-blokerler, özellikle de propranolol, migren için en sık reçete edilen profilaktik ajanlar arasındadır. Migren ataklarının sıklığını etkili bir şekilde azalttıkları gösterilmiştir ve genellikle ilk basamak tedavi olarak önerilmektedirler (62,63).

2.1.6. Migren ile İlişkili Hastalıklar

Migren, etkilenen bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen karmaşık bir nörolojik bozukluktur. Tekrarlayan baş ağrıları ile karakterize olup, genellikle bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi bir dizi gastrointestinal semptomla birlikte görülmektedir. Migren ve çeşitli gastrointestinal bozukluklar arasındaki ilişki son yıllarda giderek daha fazla dikkat çekmiş, sinir ve sindirim sistemleri arasındaki karmaşık etkileşimin altını çizen çift yönlü bir ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. Araştırmalar, migreni olan bireylerin sıklıkla irritabl bağırsak sendromu (IBS), fonksiyonel dispepsi ve çölyak hastalığı gibi komorbid gastrointestinal bozukluklar yaşadığını göstermektedir. Örneğin, bir çalışma migren hastaları arasında IBS prevalansının genel popülasyona göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu vurgulamıştır (64,65). Bu ilişki hem migren hem de gastrointestinal semptomları şiddetlendirebilen nörojenik inflamasyon ve bağırsak-beyin ekseninin düzensizliği gibi ortak patofizyolojik mekanizmalara bağlanabilmektedir (66,67).

Migren, multipl skleroz (MS) ve Ménière hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozukluklarla da ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, migreni olan kadınların MS geliştirme riskinin arttığını göstermekte ve bu durumların arasında potansiyel bir ortak patofizyolojik mekanizma olduğunu düşündürmektedir (68). Migren ve MS arasındaki ilişki, her iki bozukluğu da karakterize eden enflamatuvar süreçlere ve migrenin MS hastalarında sıklıkla tehlikeye giren kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini etkileme potansiyeline bağlanabilmektedir (68). Ayrıca, migren, Ménière hastalığı olan hastalarda da önemli bir komorbidite olarak kabul edilmektedir ve çalışmalar, migrenin hastalığın klinik alt tiplmesi için anahtar bir özellik olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (69,70). Bu ilişki, vestibüler bozukluklarla başvuran hastalarda migren semptomlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Migrenin anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarla da komorbiditesi iyi belgelenmiştir. Migrenli hastalarda, migren ataklarının sıklığını ve şiddetini artırabilen duygudurum bozuklukları gelişme riski daha yüksektir (71,72). Migren ve psikiyatrik durumlar arasındaki çift yönlü ilişki, bir bozukluğun varlığının diğerini önemli ölçüde etkileyebileceğini ve semptomların kötüleştiği bir döngüye yol açabileceğini göstermektedir (71). Ayrıca, migrenle ilişkili enflamatuvar süreçler, çeşitli psikiyatrik

bozukluklarda rol oynayan nöroenflamasyona katkıda bulunabilmektedir (73,74). Bu bağlantı, psikiyatrik komorbiditelerin etkili tedavisi migren sonuçlarını iyileştirebileceğinden, migren hastalarının yönetiminde ruh sağlığının ele alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Migren ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki literatürde giderek daha fazla kabul görmektedir. Sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve çölyak hastalığı gibi durumların migren hastaları arasında daha yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir (75-77). Altta yatan mekanizmalar hem migreni hem de otoimmün bozuklukları karakterize eden ortak enflamatuvar yolları ve bağışıklık düzensizliğini içerebilmektedir (75,76). Örneğin hem migren hem de otoimmün hastalıklarda yüksek düzeyde pro-enflamatuvar sitokinler gözlenmiştir ve bu da ortak bir enflamatuvar temele işaret etmektedir (77). Ayrıca, otoimmün hastalıkları olan hastalarda spesifik otoantikörlerin varlığı da migren gelişimine katkıda bulunabilmektedir (78). Bu durum, migren semptomları ile başvuran hastalarda otoimmün belirteçlerin izlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Migren ve konjenital kalp hastalıkları (KKH) arasındaki doğrudan ilişki daha az tartışılrsa da bazı çalışmalar belirli konjenital kalp rahatsızlıkları olan hastaların daha yüksek migren oranları yaşayabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, KKH ile ilişkili vasküler veya anatomik anormalliklerin varlığı potansiyel olarak serebral kan akışını etkileyebilir ve migrenin patofizyolojisine katkıda bulunabilmektedir (71). Patent foramen ovale (PFO) migrenle ilişkili olarak en sık tartışılan KKH olsa da diğer konjenital anomaliler de dikkate alınmalıdır. Atriyal septal anevrizma (ASA), interatriyal septumun anormal şişkinliği ile karakterize konjenital bir anomalidir. Çalışmalar ASA ile migren, özellikle de auralı migren arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Örneğin, araştırmalar ASA'lı hastaların bu anomaliye sahip olmayanlara kıyasla daha yüksek migren prevalansına sahip olduğunu göstermiştir (79,80). Önerilen mekanizma, ASA'nın venöz trombüslerin, sistemik dolaşıma geçip serebral damarlara ulaşarak potansiyel olarak migren ataklarını tetikleyebildiği paradoksal emboliyi kolaylaştırma potansiyelini içermektedir (80). Ayrıca, ASA varlığı PFO ile ilişkili hemodinamik değişiklikleri şiddetlendirerek etkilenen bireylerde migren riskini daha da artırabilir (79). Atriyal Septal Defekt (ASD) migrenle ilişkilendirilen bir diğer doğumsal kalp defektidir. ASD, sol ve sağ

atriyumlar arasında kan şantına izin verir, bu da sağ atriyal basıncın artmasına ve serebral perfüzyon dinamiklerinin değişmesine neden olabilmektedir. Bazı çalışmalar, PFO ve ASA'ya kıyasla kanıtların daha az sağlam olmasına rağmen, ASD'li hastaların daha yüksek migren insidansı yaşayabileceğini öne sürmektedir (79). Altta yatan patofizyoloji, mikroembolilerin serebral dolaşıma girme ve migren semptomlarını indüklemeye potansiyeli de dahil olmak üzere PFO için önerilenlere benzer mekanizmaları içerebilmektedir (80). Ventriküler septal defektler (VSD) ve kompleks konjenital kalp hastalıkları gibi diğer konjenital kalp defektleri de kanıtlar daha sınırlı olmasına rağmen, migren ile ilişkili olabilmektedir. Bu kusurlar ve migren arasındaki ilişkiye, kardiyovasküler sisteme getirdikleri genel hemodinamik yük aracılık edebilir ve potansiyel olarak migren ataklarını tetikleyebilecek serebral hipoperfüzyona veya değişen kan akışı dinamiklerine yol açabilmektedir (81,82).

Migren ile ilişkili olabileceği düşünülen bazı hastalıklar Tablo 5'te gösterilmiştir (64-82).

Tablo 5. Migren ile ilişkili olabilecek hastalıklar (64-82).

Kategori	İlişkili Hastalıklar
Nörolojik Hastalıklar	Epilepsi, Serebrovasküler hastalıklar
Psikiyatrik Bozukluklar	Depresyon, Anksiyete, Bipolar bozukluk
Sindirim Sistemi Hastalıkları	İrritabl bağırsak sendromu, Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)
Konjenital Kalp Hastalıkları	Patent Foramen Ovale (PFO), Atriyal Septal Defekt (ASD), Ventriküler septal defektler (VSD), Atriyal septal anevrizma (ASA)
Otoimmün Hastalıklar	Sistemik lupus eritematozus, Multiple Skleroz
Metabolik Hastalıklar	Obezite, Diyabet
Hormonal Bozukluklar	Tiroid hastalıkları, Premenstrüel sendrom
Diğer Hastalıklar	Kronik yorgunluk sendromu, Fibromiyalji

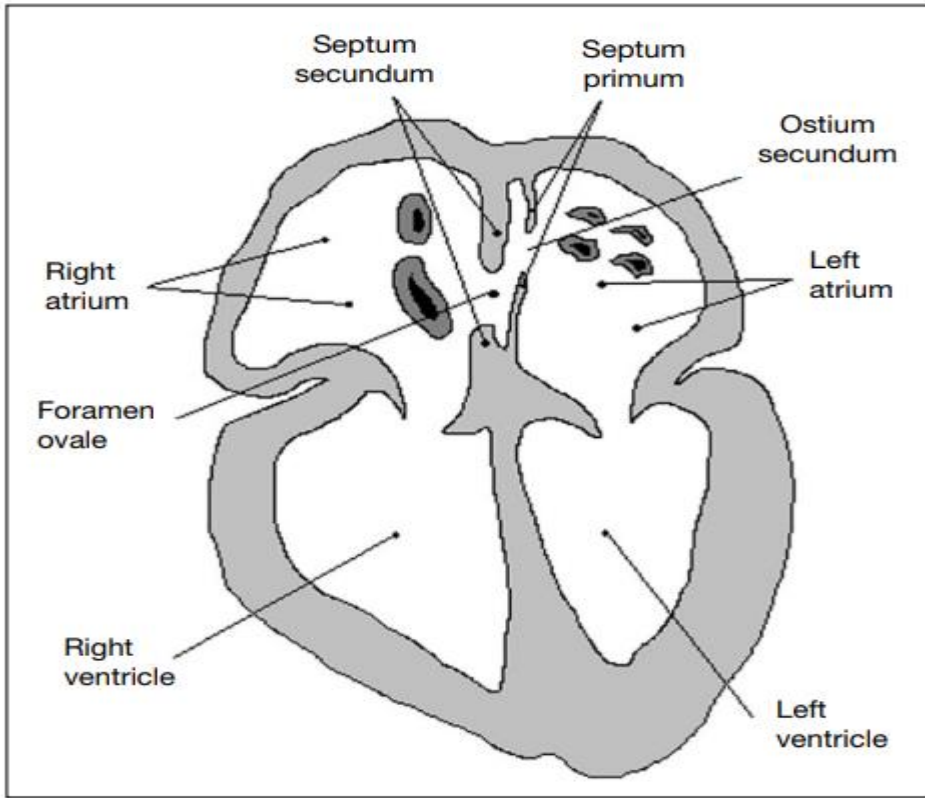
2.2. Patent Foramen Ovale

2.2.1. Anatomi ve Embriyoloji

Patent foramen ovale (PFO), fetal dolaşımda hayati bir yapı olan foramen ovale'nin (FO) tam olarak kapanmamasından kaynaklanan önemli bir anatomik kusurdur. Sağ ve sol atriyumlar arasında yer alan bu açıklık, akciğerler genişledikçe ve pulmoner dolaşım oluştuğunda basınç dinamiklerindeki değişiklikler nedeniyle tipik olarak doğumdan kısa bir süre sonra kapanmaktadır. Bununla birlikte, yetişkin nüfusun yaklaşık %20-34'ünde bu kapanma gerçekleşmemektedir ve özellikle paradoksal emboli ve inme ile ilgili klinik etkileri olabilen bir PFO ile sonuçlanmaktadır (83,84). Embriyolojik olarak FO, kanın

işlevsel olmayan fetal akciğerleri atlaması için bir kanal görevi görmektedir ve plasentadan gelen oksijenli kanın doğrudan sol atriya akmasına izin vermektedir. Bu yapının kapanması öncelikle doğumdan sonra sol atriyal basıncın sağ atriya göre artmasından kaynaklanmaktadır (85,86).

Anatomik hususlar açısından, PFO iki bileşenden oluşmaktadır: septum primum ve septum secundum. Bu yapıların anatomisi, şant olasılığını ve PFO ile ilişkili klinik sonuçları etkileyerek bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, büyük bir ostium secundum defektinin varlığı paradoksal emboli riskini artırabilmektedir (87,88). Ayrıca, transözofageal ekokardiyografi (TEE) gibi görüntüleme teknikleri, PFO'nun doğru teşhisi ve tedavi kararlarını bilgilendirebilecek morfolojisinin değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir (89). Foramen ovalenin şematik görseli Şekil-1'de gösterilmiştir (90).



Şekil 1. Foramen ovale (90).

2.2.2. Prevalans

Patent foramen ovale, nüfusun önemli bir kısmında açık kalan interatriyal septumun yaygın bir anatomik varyantı olarak bilinmektedir. Patent foramen ovale prevalansı farklı çalışmalar ve popülasyonlar arasında değişiklik göstermekle birlikte, genellikle yetişkinlerde %20 ile %35 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Örneğin, ekokardiyografi ve otopsi verilerini kullanan çalışmalar genel popülasyonda yaklaşık %25 ile %30 arasında yaygınlık oranları bildirmektedir (91-93). Spesifik olarak, sistematik bir inceleme, otopsi bulgularına dayanarak PFO prevalansının yaklaşık %27 olduğunu, yaşa ve diğer demografik faktörlere bağlı olarak farklılıklar kaydedildiğini göstermiştir. Pediatrik popülasyonlarda, PFO prevalansı oldukça yüksek olabilir, bazı çalışmalar sağlıklı term yenidoğanlarda %54,5'e kadar yüksek oranlar bildirmektedir (93-95). Bu durum, birçok birey doğumda PFO'ya sahip olsa da kapanma oranının yaşla birlikte arttığını ve yaşlı popülasyonlarda yaygınlığın azaldığını göstermektedir. Örneğin, PFO prevalansının yaşamın ilk otuz yılında %34,3'ten ileri yaş gruplarında daha düşük oranlara gerilediği bildirilmektedir (93,96).

2.2.3. Tanı Metodları

Patent foramen ovale tanısı, kriptojenik inme, migren ve dekompresyon hastalığı gibi çeşitli klinik durumlarla ilişkisi nedeniyle önemlidir. Patent foramen ovale varlığını doğru bir şekilde tanımlamak için yıllar içinde çeşitli tanı yöntemleri geliştirilmiş ve rafine edilmiştir. Bu yöntemler arasında transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözofageal ekokardiyografi (TEE), kontrastlı ultrason ve kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) yer almakta olup her birinin kendine özgü avantajları ve sınırlamaları bulunmaktadır.

Ekokardiyografi, özellikle transtorasik ekokardiyografi (TTE), genellikle PFO'yu değerlendirmek için kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Non-invaziv olması ve yaygın olarak bulunabilmesi onu ilk değerlendirme için pratik bir seçenek haline getirmektedir. Bununla birlikte, TTE'nin özellikle küçük şantları tespit etmede veya suboptimal akustik pencereleri olan hastalarda duyarlılık açısından sınırlamaları olabilmektedir (97,98).

Kontrastlı ekokardiyografi, PFO teşhisi için bir başka etkili yöntemdir. Bu teknik, atriyal septum boyunca şantı görselleştirebilen mikro kabarcık kontrast maddelerinin intravenöz olarak uygulanmasını içermektedir. Valsalva manevrasından sonra bazı kaynaklarda 3, bazı kaynaklarda 5 kardiyak siklus içerisinde sol atriyumda mikro kabarcıkların görülmesi sağdan sola şant varlığını göstermektedir (97,99). Bu yöntem, TTE’de şüpheli durumlarda TEE öncesi tarama metodu gibi kullanılmaktadır.

Transözofageal ekokardiyografi (TEE), TTE'ye kıyasla üstün duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle PFO tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. TEE, interatriyal septumun daha net bir görüntüsünü sağlamakta ve TTE'de gözden kaçabilecek daha küçük şantları tespit edebilmektedir (91,97). Prosedür, özofagusa bir ultrason probu yerleştirilmesini içermekte ve kalbe daha yakın olmayı sağlamaktadır. Bu yöntem, bir PFO'nun varlığını belirlemeye ve hemodinamik önemini değerlendirmeye yardımcı olabileceğinden daha yararlıdır (91,100).

Kardiyak BT, özellikle paradoksal emboli şüphesi olan hastalarda PFO teşhisi için değerli bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Kardiyak BT anjiyografi, kalp anatomisinin ayrıntılı görüntülerini sağlayabilmektedir ve bir PFO varlığını değerlendirebilir. Özellikle ekokardiyografik prosedürleri tolere edemeyen hastalarda veya ekokardiyografi sonuçlarının yetersiz olduğu durumlarda avantajlıdır (101,102). Bununla birlikte, iyonlaştırıcı radyasyon kullanımı ve kontrast madde ihtiyacı, hamile kadınlar veya böbrek yetmezliği olanlar gibi belirli popülasyonlarda uygulanmasını sınırlandırmaktadır.

2.2.4. Tedavi

Patent foramen ovale yönetimi, özellikle kriptojenik inme öyküsü veya diğer ilgili durumları olan hastalarda kapatılmasıyla ilgili olarak kardiyovasküler tıpta önemli bir konu haline gelmiştir. Bir PFO'yu kapatma kararı, hastanın klinik geçmişi, ilişkili durumların varlığı ve paradoksal emboli riski dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu yanıt, PFO kapatılmasının ne zaman düşünülmesi gerektiğine dair mevcut anlayışı ilgili literatürle destekleyerek sentezlemektedir. Patent foramen ovale kapatılması öncelikle kriptojenik inme geçiren hastalarda, özellikle de orta ile büyük sağdan sola şantı olan genç

bireylerde endikedir. Çalışmalar, kapatmanın bu hastalarda tekrarlayan inme riskini tek başına medikal tedaviye kıyasla önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir (103,104). Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzları, PFO'nun emboli kaynağı olduğuna inanıldığında, inme veya geçici iskemik atak (TIA) öyküsü olan hastalar için PFO kapatılmasının faydalı olabileceğini öne sürmektedir (105,106). Önemli bir sağdan sola şantın varlığı, kapatma ihtiyacının belirlenmesinde kritik bir faktördür. Paradoksal Emboli Riski (RoPE) skoru, bir PFO'nun hastanın inmesinden sorumlu olma olasılığını değerlendirmeye yardımcı olabilir. Daha yüksek skorlar, daha büyük bir paradoksal emboli riskine işaret eder ve böylece kapatma vakasını destekler (107). Özellikle, RoPE skoru 7 veya daha yüksek olan hastalar genellikle kapatma için aday olarak kabul edilir (107,108). Kriptojenik inmeye ek olarak, dekompresyon hastalığı ve platipne-ortodeoksi sendromu (POS) gibi paradoksal emboli ile ilişkili diğer durumları olan hastalarda da PFO kapatılması endike olabilir (103,108). Bu vakalarda, kapatma semptomları hafifletebilir ve daha fazla komplikasyonu önleyebilir. Bununla birlikte, migren tedavisi için PFO kapatılmasını destekleyen kanıtlar tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, özellikle auralı hastalarda migren sıklığını azaltmada potansiyel bir fayda olduğunu öne sürerken, genel fikir birliği, yalnızca migren yönetimi için kapatmayı önermeden önce daha sağlam kanıtlara ihtiyaç olduğu yönündedir (109,110). Kapatma tekniğinin seçimi de önemlidir. Çeşitli cihazlar kullanılarak yapılan perkütan kapatma işleminin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (104,111,112). Bununla birlikte, atriyal fibrilasyon potansiyeli ve cihazla ilişkili komplikasyonlar da dahil olmak üzere prosedür risksiz değildir. Bu nedenle, dikkatli hasta seçimi ve transözofageal ekokardiyografi de dahil olmak üzere kapsamlı işlem öncesi değerlendirme, riskleri en aza indirmek için gereklidir (111-115). Trombofili hastalarında PFO kapatma yaklaşımı farklılık gösterebilir. Bazı uzmanlar, özellikle tromboembolik riskin PFO'nun kendisinden ziyade altta yatan koagülopatiden kaynaklandığı durumlarda, kapatma yerine antikoagülasyon tedavisine öncelik verilmesini önermektedir (115).

2.2.5. Patent Foramen Ovale ve Migren İlişkisi

Patent foramen ovale ile migren, özellikle de auralı migren arasındaki ilişki tıp camiasında önemli bir araştırma ve tartışma konusu olmuştur. Çok sayıda çalışma bu iki

durum arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmış ve PFO varlığının özellikle auralı migren yaşayan hastalarda migren patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar, migrenli bireylerde önemli bir PFO prevalansı olduğunu göstermiştir. Örneğin, auralı migren hastalarında PFO insidansının genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve bu oranın %30 ile %50 arasında değiştiği bildirilmiştir (116-118).

Auralı migreni olan hastalarda PFO'ya sahip olmanın göreceli riskinin 2'ye kadar çıktığı tahmin edilmektedir ve bu da güçlü bir ilişkiye işaret etmektedir (117,118). Bu ilişkinin altında yatan önerilen mekanizma, paradoksal emboli potansiyelini içermektedir. PFO'lu hastalarda venöz trombus pulmoner dolaşımı atlayarak sistemik dolaşıma girebilmektedir ve potansiyel olarak serebral iskemiye yol açarak migren ataklarını tetikleyebilmektedir (119,120). Bu durum, mikroembolinin migren gelişiminde rol oynayan bir yol olan trigeminovasküler sistemi aktive edebileceği durumlarda özellikle önemlidir (120,121). Çalışmalar, PFO'nun kapatılmasının, özellikle auralı migreni olanlarda migren ataklarının sıklığında ve şiddetinde azalmaya yol açabileceğini göstermiştir (118,122,123). Bununla birlikte, PFO ve migren arasındaki ilişki tam olarak açık değildir. Bazı çalışmalar, bir korelasyon olsa da nedensel bağlantının belirsizliğini koruduğunu öne sürmüştür. Örneğin, sistematik bir inceleme, birçok migren hastasında PFO olmasına rağmen, hepsinin şantın bir sonucu olarak migren yaşamayacağını göstermiştir (124). Ayrıca, PFO kapatılmasının migren semptomlarını hafifletmedeki etkinliği tartışılmaktadır; bazı çalışmalar önemli iyileşmeler bildirirken, diğerleri net bir fayda gösterememiştir (97,118). Bu tutarsızlık, çalışma tasarımı, hasta seçimi ve ilgili PFO'ların spesifik özelliklerindeki farklılıklara bağlanabilir. Son zamanlarda yapılan meta-analizler, özellikle PFO kapatılmasının migren sonuçları üzerindeki etkisine odaklanarak, PFO ve migren arasındaki ilişkiyi netleştirmeye çalışmıştır. Bu analizler genel olarak PFO kapatılmasının, özellikle auralı migren öyküsü olan hastalarda migren semptomlarında sürekli iyileşmelere yol açabileceği fikrini desteklemiştir (118,123). Bununla birlikte, genel fikir birliği, migren tedavisi olarak PFO kapatmanın etkinliğini kesin olarak belirlemek için daha sağlam, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu yönündedir (124,125). Patent foramen ovale ve migren arasındaki doğrudan ilişkiye ek olarak, PFO varlığının migrenlilerin klinik yönetimini zorlaştırabileceğini gösteren kanıtlar da vardır. Örneğin, her iki rahatsızlığa sahip hastalarda iskemik inme riski daha yüksek olabilmekte

ve bu da tedavi stratejilerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirmektedir (126). Migren, PFO ve diğer vasküler risk faktörleri arasındaki etkileşim, hasta değerlendirmesi ve yönetimine kapsamlı bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Özet olarak, patent foramen ovale ile migren, özellikle de auralı migren arasındaki ilişki önemli bir birliktelik ile karakterizedir. Patent foramen ovale varlığı migrenlilerde, özellikle de auralı migrenlilerde daha yaygın olmakla birlikte, bu durumları birbirine bağlayan kesin mekanizmalar aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Patent foramen ovalenin kapatılması bazı hastalar için semptomatik rahatlama sağlayabilmekte ancak migren yönetimindeki rolüne ilişkin net kılavuzlar oluşturmak için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

2.2.6. Patent Foramen Ovalenin Diğer Hastalıklarla İlişkisi

Patent foramen ovalenin en önemli ilişkilerinden biri, tüm iskemik inmelerin yaklaşık %15 ile %40'ını oluşturan kriptojenik inmedir. Bu ilişkinin altında yatan mekanizma, öncelikle venöz trombüslerin pulmoner dolaşımı atlayarak PFO aracılığıyla sistemik dolaşıma girdiği ve beyinde embolik olaylara yol açtığı paradoksal embolizmdir (127,128). Çalışmalar, kriptojenik inme geçiren hastaların yaklaşık %25 ile %50'sinde PFO varlığının bulunduğunu ve bu ikisi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir (129). Serebrovasküler komplikasyonlara ek olarak, PFO pulmoner ve sistemik diğer emboliler ile de ilişkilendirilmiştir. Patent foramen ovale varlığı, trombüsün venöz sistemden arteriyel sisteme geçmesine izin vererek pulmoner ve diğer sistem embolilerinin kaynağı olabilmektedir (130,131).

Patent foramen ovale ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) arasındaki ilişki de son yıllarda giderek artan bir ilgi görmektedir. Uyku sırasında tekrarlayan üst hava yolu tıkanıklığı atakları ile karakterize olan OSAS, aralıklı hipoksemi ve artmış intratorasik basınç ile sonuçlanmaktadır ve bu da PFO'nun etkilerini şiddetlendirebilmektedir (132,133). Patent foramen ovale ve OSAS'ı birbirine bağlayan fizyolojik mekanizmalar, apne atakları sırasında meydana gelen hemodinamik değişikliklere dayanmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda, tekrarlanan hipoksi ve reoksijenasyon

atakları, özellikle apneik olaylar sırasında sağ atriyal basıncın artmasına neden olabilmektedir. Bu yüksek basınç, PFO yoluyla sağdan sola şantı teşvik ederek deoksijenlenmiş venöz kanın pulmoner dolaşımı atlayarak sistemik dolaşıma girmesine ve potansiyel olarak sistemik hipoksemiye yol açmasına neden olabilmektedir (132,133). Çalışmalar, PFO prevalansının OSAS hastalarında genel popülasyona kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir; tahminler, kontrollerde %17'ye kıyasla OSAS hastalarında %69'luk bir prevalansa işaret etmektedir (134). Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda PFO varlığı her iki durumun da yönetimini zorlaştırabilmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromu için yönetim stratejileri tipik olarak hava yolu obstrüksiyonunu hafifletmeyi ve oksijenasyonu iyileştirmeyi amaçlayan sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisini içermektedir (132,135). Bununla birlikte, PFO'lu hastalarda CPAP'ın etkinliği, tedavinin neden olduğu hemodinamik değişikliklerden etkilenebilmektedir. Örneğin, CPAP apneik olayların sıklığını azaltıp oksijen saturasyonunu iyileştirebilirken, aynı zamanda PFO yoluyla sağdan sola şantı daha da artırabilecek intratorasik basıncın artmasına neden olabilmektedir. Mevcut kılavuzlar, yalnızca OSAS varlığına dayalı olarak PFO kapatılmasını evrensel olarak önermemekte, bireysel risk faktörlerinin ve klinik geçmişin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (132,135).

Platipne-ortodeoksi sendromu, klinik bulguları çok çeşitli olabilen ancak tipik olarak dik duruşla şiddetlenen ve yatışla rahatlayan efor dispnesi, hipoksemi ve siyanozu içeren nadir görülen bir sendromdur. Patent foramen ovale bağlamında POS patofizyolojisi, farklı vücut pozisyonları sırasında intratorasik basınç ve sağ atriyal basınçtaki dinamik değişiklikleri içermektedir. Patent foramen ovalesi olan bir hasta ayağa kalktığında veya oturduğunda, artan venöz dönüş ve ardından sağ atriyal basınçtaki artış sol atriyal basıncı aşabilmekte ve sağ atriyumdaki oksijeni azalmış kanın PFO yoluyla sol atriyuma girmesine izin verebilmektedir. Platipne-ortodeoksi sendromu tanısı, özellikle PFO olduğu bilinen hastalarda genellikle yüksek bir şüphe indeksi gerektirir ve şantı görselleştirmek ve hemodinamik önemini değerlendirmek için ekokardiyografi veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi gelişmiş görüntüleme tekniklerini içermektedir (136,137).

Patent foramen ovale ve dekompresyon hastalığı arasındaki ilişki, özellikle dalgıçlarda veya yüksek irtifada bulunan kişiler bağlamında önem arz etmektedir. Dekompresyon hastalığı, basıncın önemli ölçüde yüksek olduğu derinliklerden hızlı yükseliş sırasında başta nitrojen olmak üzere çözünmüş gazların çözültiden çıkıp kan dolaşımında ve dokularda kabarcıklar oluşturmasıyla ortaya çıkmaktadır. Patent foramen ovalesi olan dalgıçlarda bu kabarcıklar pulmoner dolaşımı atlayarak doğrudan sistemik dolaşıma girebilir ve paradoksal emboliye yol açabilmektedir. Bu fenomen ciddi nörolojik semptomlara, kas-iskelet sistemi ağrılarına ve dekompresyon sendromu ile ilişkili diğer komplikasyonlara neden olabilmektedir. Çalışmalar, PFO'lu dalgıçların, bu rahatsızlığı olmayanlara kıyasla daha yüksek dekompresyon sendromu prevalansına sahip olduğunu göstermiştir; tahminler, dekompresyon hastalığı yaşayan dalgıçların %59,5'ine kadarının PFO'ya sahip olduğunu göstermektedir. Bilinen bir PFO'su olan dalgıçlara, özellikle de daha önce dekompresyon sendromu atakları yaşamışlarsa, dalıştan tamamen kaçınmaları önerilebilir. Uzun vadeli yönetim, özellikle tekrarlayan dekompresyon sendromu atakları yaşayan dalgıçlarda PFO'nun kapatılmasını içerebilmektedir. Patent foramen ovalenin perkütan olarak kapatılmasının gelecekteki paradoksal emboli riskini ve ilişkili komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, kapatma işlemine devam etme kararı, dalgıcın geçmişi, semptomların ciddiyeti ve prosedürle ilişkili potansiyel riskler dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (138).

3.MATERYAL ve METOD

3.1.Etik Kurul Onayı

Çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.09.2023 tarihinde 345 protokol numarası ile onaylanmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde düzenlendi.

3.2.Çalışma Dizaynı

Çalışmamız prospektif olarak yürütülmüş olup Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine 01.09.2023 ile 01.09.2024 tarihleri arasında başvurmuş olan ve migren tanısı konulan 5-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma grubu 18 yaşın altındaki çocuklarda 'İnternal Classification of Disease' (ICD-10)'e göre migren tanısı almış hastalardan oluşmaktaydı. Migren tanısı konulan çocuklarda PFO varlığının değerlendirilmesi için hastalar Çocuk Kardiyoloji Uzmanı tarafından da muayene edilerek EKG ve EKO uygulanmıştır. Ekokardiyografi ile incelemede 2-boyutlu (2D), Motion-mode (M-mod) ve renkli doppler inceleme yapılmış, bulgular kayıt altına alınmıştır. Kontrol grubu hastalar ise aynı tarihlerde, nonspesifik göğüs ağrısı, sportif faaliyetlere katılım öncesi başvuru vb. nedenlerle Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran hastalardan oluşmaktadır. Semptomlarına neden olabilecek başka bir sistemik hastalığı olan veya çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.3. ICD-10 Tanı Kodları

Dünya sağlık örgütü tarafından geliştirilmiş olan ve dünya genelinde hastalıkların, yaralanmaların, sağlık sorunlarının, ölüm nedenlerinin sınıflandırılmasını sağlayan bir sistem olan ICD-10, sağlık profesyonellerine ve araştırmacılara hastalıkların ve sağlık durumlarının tanımlanmasında yardımcı olmak için geliştirilmiştir. ICD-10'da her hastalık

ve sağlık durumu bir kod ile temsil edilir. Bu kodlar alfanümerik bir yapıya sahiptir (yani harfler ve sayılar içerir). Örneğin, bir hastalık belirli bir kodla tanımlanır ve bu kod daha sonra sağlık hizmeti sağlayıcıları, sigorta şirketleri ve araştırma kurumları tarafından kullanılır. Bir harf ile başlayan kod ardından bir rakam veya sayı ile kodlanır. Eğer bu tanının bir alt kodu var ise bu da araya bir ‘.’ Konulduktan sonra bir rakam ile belirtilir. Örneğin Auralı migren için ICD-10 kodu ‘G43.2’ olarak bilinmektedir. Başta kullanılan harf tanımlanan hastalığın genel kategorisini belirtir. Örneğin, "A" harfi enfeksiyon hastalıkları için, "C" harfi kanser için kullanılmaktadır. Harften sonra gelen sayılar, hastalığın daha spesifik türünü tanımlar. Örneğin, "A00" dizisi, kolera gibi belirli bir enfeksiyon hastalığını ifade etmektedir. Devamında noktadan sonra verilen sayılar da o hastalığın alt türünü belirtir. Örneğin G43.2 migrenin alt türü olan auralı migren tanısı için kullanılan koddur. Bu kodlama sistemi, tıbbi tanıların ve sağlık durumlarının uluslararası standartlarla sınıflandırılmasına olanak tanıyan önemli bir araçtır. Sağlık profesyonellerinin doğru ve tutarlı bir şekilde hastalıkları sınıflandırmasına, sağlık hizmeti sağlama ve faturalama süreçlerine yardımcı olur. Bu sistem, sağlık istatistiklerini ve hastalıkların yayılımını izlemeye de yardımcı olur.

3.4. Çalışmanın Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri şu şekildeydi:

1. Migren tanısı almış olmak
2. Eylül 2023 ile Eylül 2024 tarihleri arasında bu tanıyı almış olmak
3. 5-18 yaş aralığında bu tanıyı almış olmak
4. Çalışmaya katılmayı hastanın ve ebeveyninin kabul etmiş olması
5. Semptomlara neden olabilecek başka bir hastalığın olmaması.

3.5. Çalışmamızın Dışlama Kriterleri

Çalışmamızın dışlama kriterleri ise şu şekildeydi;

1. Migren dışında bir tanı almış olan hastalar (hasta grup için)

2. 5 yaşından küçük veya 18 yaşından büyük hastalar
3. Çalışmaya katılmayı hastanın veya ebeveyninin kabul etmemiş olması

3.6.İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi ‘SPSS Inc.,Chicago, Illinois’ (SPSS 24.0) programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle saptanıp, normal dağılım gösteren sürekli ölçüm değişkenlerini ortalama (standart sapma) şeklinde, normal dağılıma uymayanlar ise median (min-max) şeklinde ifade edilmiştir. Kesikli değişkenlerde yüzdeler hesaplanacak ve o şekilde verilmiştir. İki grup arasında sayısal değişkenler karşılaştırılırken Student T testi veya Mann Whitnet U testi kullanılmıştır. Kategorik veriler kıyaslanırken Ki-kare testi kullanılmıştır. Ölçüm değişkenleri arasında korelasyon olup olmadığı normal dağılım gösterenler için Pearson’un korelasyon testiyle, normal dağılıma uymayanlar için Spearman korelasyon testiyle araştırılmış ve korelasyon katsayıları (r) hesaplanmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi (çift yönlü) $p<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 71 hasta ve 71 (migreni olmayan) kontrol hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubunun sadece elektrokardiyografi ve ekokardiyografi verileri incelenmiştir.

4.1. Migren Hastalarının Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen migren tanılı 71 hastanın demografik verileri incelendiğinde; hastaların ortalama vücut ağırlığı $45,69 \pm 13,37$ kg, ortalama boy uzunluğu $152,85 \pm 15,04$ cm ve ortalama vücut kitle indeksi (VKI) $19,20 \pm 3,55$ kg/m² olarak saptanmıştır. Ayrıca muayene sırasında saptanan özellikleri incelendiğinde; ortalama oksijen saturasyonu % $95,82 \pm 1,17$, ortalama sistolik kan basıncı (SKB) $113,24 \pm 7,69$ mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı (DKB) $69,96 \pm 6,5$ mmHg ve ortalama kalp atım hızı $85,11 \pm 11,38$ atım/dk olarak saptanmıştır. Ortalama hasta yaşı $13,23 \pm 3,08$ yıl olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Migren hastalarının demografik ve ilk muayenede saptanan sayısal özellikleri.

	n	Min	Max	Ort	SS
Vücut ağırlığı (kg)	71	20	83	45,69	13,37
Boy uzunluğu (cm)	71	115	182	152,85	15,04
VKI (kg/m ²)	71	11,84	28,89	19,20	3,55
Oksijen Saturasyonu (%)	71	94	98	95,82	1,17
SKB (mmHg)	71	90	125	113,24	7,69
DKB (mmHg)	71	60	85	69,96	6,50
Kalp atım hızı (atım/dk)	71	60	112	85,11	11,38
Yaş (Yıl)	71	6,00	17,00	13,2394	3,08204
<i>n: Kişi sayısı, Min: minimum değer, Max: maksimum değer, Ort: Ortalama (Mean), SS: Standart sapma, kg: kilogram, cm: santimetre, VKI: Vücut Kitle İndeksi, kg/cm²: kilogram/ santimetre kare, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı,</i>					

Hastalarda incelenen laboratuvar verileri incelendiğinde; hastaların ortalama B12 seviyesi $250,39 \pm 191,14$ pg/mL, ortalama ferritin $24,11 \pm 18,41$ ng/mL, ortalama folat $8,87 \pm 2,97$ ng/mL, ortalama tiroit stimulan hormon (TSH) $2,18 \pm 1,65$ μ IU/mL, ortalama tiroksin (T4) $0,97 \pm 0,18$ μ g/dL ve ortalama vitamin D düzeyi $15,06 \pm 9,03$ ng/mL olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Migren hastalarında incelenen laboratuvar verileri

	n	Min	Max	Ort	SS
B12 vitamini (pg/mL)	71	14,33	1278,00	250,39	191,14
Ferritin	71	2,84	117,40	24,11	18,41
Folat	70	3,40	18,05	8,87	2,97
TSH	70	0,50	13,40	2,18	1,65
T4	70	0,62	1,66	0,97	0,18
Vitamin D	64	3,55	57,82	15,06	9,03
<i>n: Kişi sayısı, Min: minimum değer, Max: maksimum değer, Ort: Ortalama (Mean), SS: Standart sapma, TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, T4: Tiroksin (tiroid hormonu)</i>					

Hasta grubun migren tanıları, manyetik rezonans görüntüleme sonuçları (MRG) ve elektroensefalografi (EEG) bulguları incelendiğinde; %98,6 hastada (n=70) aurasız, %1,4 hastada (n=1) auralı migren saptanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme tüm hastalarda normal saptanmıştır. Elektroensefalografi incelemesi 59 hastaya yapılmış olup bu hastalardan; %84,75 hastada (n=50) normal EEG bulguları ve %15,25 hastada (n=9) epileptiform tip EEG bulguları saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Migren hastalarının tanı ve görüntüleme sonuçları.

		n	%
Migren	Aurasız	70	98,6
	Auralı	1	1,4
MRG	Normal	71	100
EEG	Normal EEG	50	84,7
	Patolojik EEG (epileptiform)	9	15,2
n: Kişi sayısı, %: Yüzdelik dilim, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, EEG: Elektroensefalografi			

4.2. Hasta ve Kontrol Grubun Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grup yaş, cinsiyet, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) açısından kıyaslandığında; migren grubunun yaş ortalaması $12,69 \pm 3,35$ olup kontrol grubunda $11,87 \pm 3,47$ yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,156$) (Tablo 9). Migren grubunda %45,1 hasta erkek iken kontrol grubunda bu oran %57,7 olarak saptandı. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,131$) (Şekil 2). Her iki grubun da tüm üyelerinin EKG bulguları normal olarak saptanmıştır. Ekokardiyografik değerlendirme incelendiğinde; migreni olan %77,5 hastada ($n=55$) normal EKO bulguları saptanmış olup bu oran kontrol grubunda %95,8 ($n=68$) olarak tespit edilmiştir. Migren grubunda %21,1 hastada ($n=15$) PFO saptanmışken, bu oran kontrol grubunda %2,8 ($n=2$) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca her iki grupta da 1'er hastada sekundum atriyal septal defekt (ASD) saptanmıştır. Migren grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde PFO sıklığı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,003$) (Şekil 3) (Tablo 10).

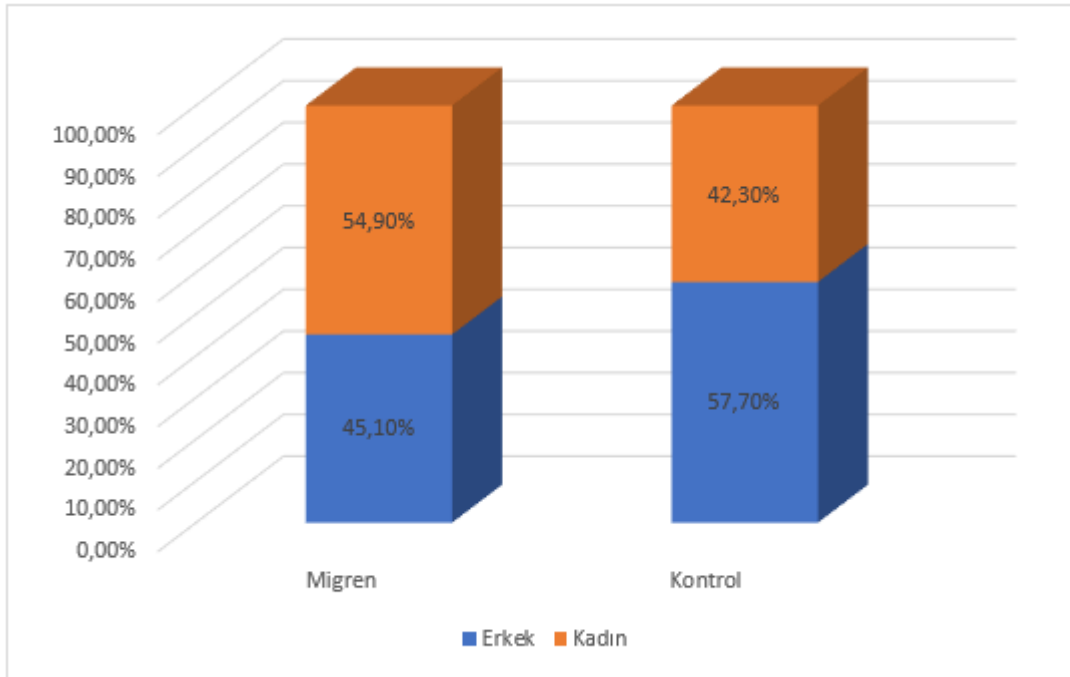
Tablo 9. Grupların yaş açısından değerlendirilmesi.

	Hasta-kontrol	n	Ort	SS	p
Hasta Yaşı	Migren	71	12,69	3,353	0,156
	Kontrol	71	11,87	3,472	
N: Kişi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. Gruplar arası karşılaştırmada Student T testi kullanılmış olup $p<0,05$ anlamlıdır.					

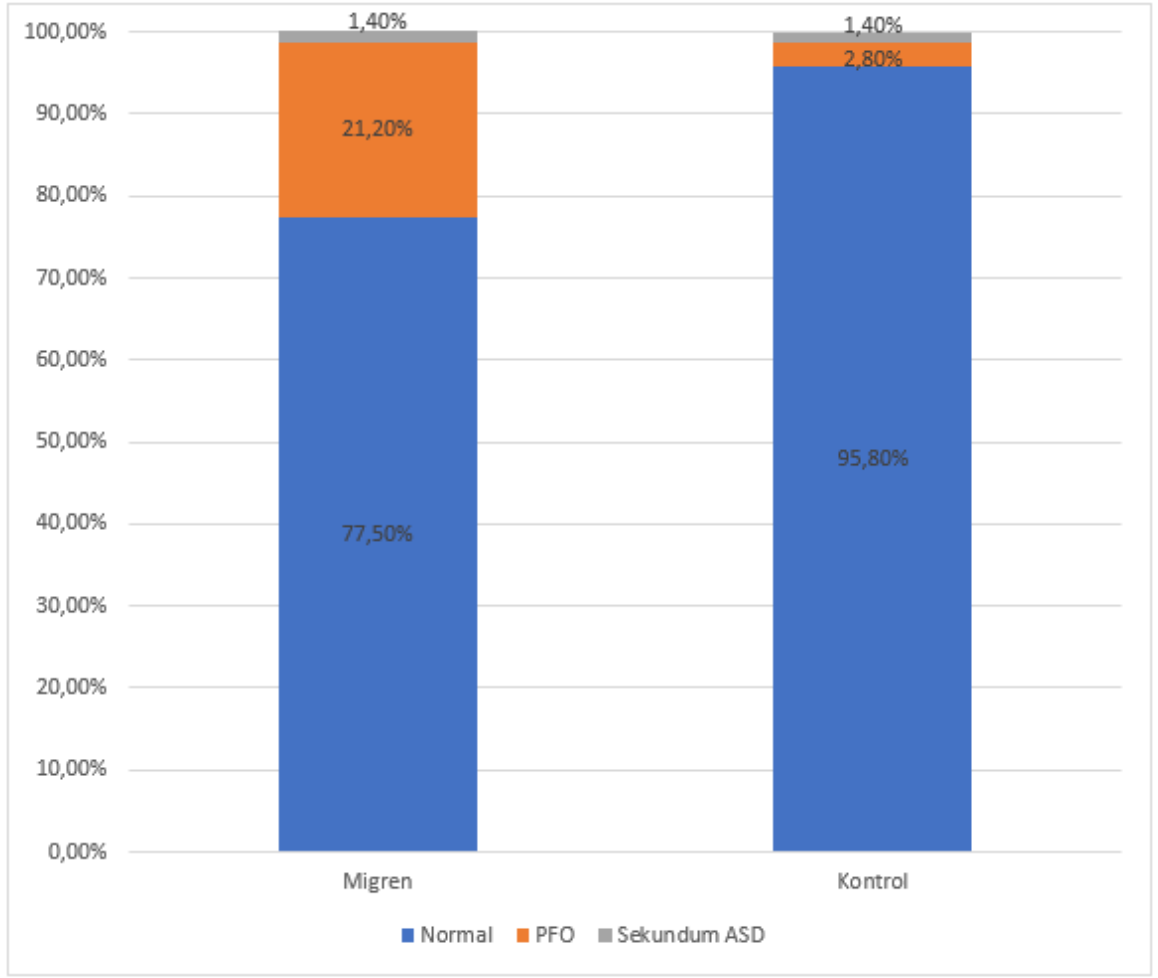
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubun karşılaştırılması.

			Hasta - kontrol		p
			Migren	Kontrol	
Cinsiyet	Kadın	n	39	30	0,131
		%	54,9%	42,3%	
	Erkek	n	32	41	
		%	45,1%	57,7%	
EKG	Normal EKG	n	71	71	-
		%	100%	100%	
EKO	Normal EKO	n	55	68	0,003*
		%	77,5%	95,8%	
	PFO	n	15	2	
		%	21,1%	2,8%	
	Diğer patolojiler	n	1	1	
		%	1,4%	1,4%	

n: Kişi sayısı, %: Yüzdelik dilim, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, PFO: Patent Foramen Ovale. Gruplar arası kıyaslama Ki-kare testi uygulanmış olup $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 2. Gruplar arası cinsiyet dağılımı (grafiksel).



Şekil 3. Gruplar arası EKO bulgularının dağılımı (grafiksel).

Patent foramen ovalesi olan migren hastaları ile normal EKO bulguları olan hastaların sürekli verilerinin karşılaştırılması incelendiğinde; patent foramen ovalesi olan hastaların dakikada ortalama kalp atım hızı $93,93 \pm 11,62$ olup normal EKO bulguları olan hastaların ortalaması $82,87 \pm 10,23$ olarak saptanmıştır. Patent foramen ovalesi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek kalp atım hızı saptanmıştır ($p=0,001$). Diğer veri incelemelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. PFO saptanan migren hastaları ile normal EKO bulguları olan hastaların fizik muayene ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	EKO	N	Ort	SS	p
VKI (kg/cm ²)	Normal EKO	55	19,35	3,66	0,354
	PFO	15	18,38	3,11	
Oksijen Satürasyonu (%)	Normal EKO	55	95,69	1,06	0,190
	PFO	15	96,13	1,40	
SKB	Normal EKO	55	113,31	7,69	0,732
	PFO	15	112,53	7,99	
DKB	Normal EKO	55	70,22	6,91	0,418
	PFO	15	68,67	4,86	
Kalp hızı	Normal EKO	55	82,87	10,23	0,001*
	PFO	15	93,93	11,62	
B12	Normal EKO	55	245,04	200,59	0,563
	PFO	15	277,73	160,04	
Ferritin	Normal EKO	55	25,24	20,29	0,278
	PFO	15	19,35	8,51	
Folat	Normal EKO	54	8,69	2,97	0,249
	PFO	15	9,70	2,93	
TSH	Normal EKO	54	2,02	0,97	0,417
	PFO	15	2,70	3,09	
T4	Normal EKO	54	0,96	0,18	0,539
	PFO	15	0,99	0,181	
Vitamin D	Normal EKO	51	14,08	6,56	0,284
	PFO	13	18,88	15,13	

n: Kişi sayısı, Ort: Ortalama (Mean), SS: Standart sapma, VKI: Vücut Kitle İndeksi, kg/cm²: kilogram/santimetre kare, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, T4: Tiroksin, EKO: Ekokardiyografi, PFO: Patent Foramen Ovale. Gruplar arası karşılaştırma Student T testi ile yapılmış olup p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Patent foramen ovalesi olan migren hastaları ile normal EKO bulguları olan hastaların diğer verileri karşılaştırıldığında; Cinsiyet açısından (p=0,210) ve EEG bulgusu açısından (p=0,261) anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. PFO saptanan migren hastaları ile normal EKO bulguları olan hastaların süreksiz verilerinin karşılaştırılması.

			EKO		p
			Normal	PFO	
Cinsiyet	Kadın	n	32	6	0,210
		%	58,2%	40,0%	
	Erkek	n	23	9	
		%	41,8%	60,0%	
EEG	Normal	n	41	9	0,261
		%	87,2%	75,0%	
	Patolojik (epileptiform)	n	6	3	
		%	12,8%	25,0%	
n: Kişi sayısı, %: Yüzdelik dilim, EEG: Elektroensefalografi, EKO: Ekokardiyografi. Gruplar arası kıyaslama Ki-kare testi uygulanmış olup $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.					

5.TARTIŞMA

Migren günlük hayatı ciddi olarak etkileyen bir baş ağrısı tipidir. Yönetimi ve tedavi süreci zorlu olup eşlik eden durumların önemi bu sebeple artmaktadır. Patent foramen ovale de genellikle spontan olarak bulunan, serebrovasküler olaylarla birlikteliği bilinen doğumsal bir kalp hastalığıdır. Patent foramen ovale hastalığı ile migren hastalığı arasındaki korelasyon yıllar boyu araştırılmış bir konudur. Literatür taramamızda da bu konuda sıkça yayın yapıldığını gördük. Pediatrik yaş grubu incelemesinin erişkin gruba göre oldukça az olduğu sonucuna vardık. Bu bölümde kendi sonuçlarımız ile literatür sonuçlarını beraber tartışacağız.

Çalışmamızda yarısı migrenli yarısı kontrol grubu olan 142 hasta incelendi. %48,6 hastamız kadın cinsiyetteydi. Gruplar arası cinsiyet ve yaş faktörleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Migreni olan hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKI) $19,20 \pm 3,55 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. %98,6 hastada (n=70) aurasız, %1,4 hastada (n=1) auralı migren saptanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme sonuçları tüm hastalarda normal olup EEG incelemelerinde 9 hastada epileptiform tip EEG bulguları saptanmıştır.

Patent foramen ovale sıklığı migren grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,003$). Patent foramen ovale olan migren hastalarının ortalama kalp atım hızı, PFO olmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek ($p=0,001$). Cinsiyet, migren tipi ve EEG sonuçları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Hastaların demografik özelliklerini tartışacağımız bu paragrafta; Mas ve ark (139) yaptıkları erişkin hasta çalışmasında hastaların tamamında PFO mevcut olup hastaların %61,2'si kadın cinsiyette ve ortalama hasta yaşı 41,9 olarak raporlanmıştır. Węglarz ve ark (140) yaptıkları bir başka çalışma incelendiğinde, iskemik SVO veya TIA açısından taranan 816 erişkin hasta içerisinde 224 hastada PFO saptanmıştır. Bu PFO saptanan hastalardan %55,35'inde migren semptomları saptanmıştır. Hastaların %82,3'ü kadın cinsiyetteydi. Ortalama yaş 34 olarak raporlanmıştır. Mi ve ark (18) yaptıkları adolesan yaş grubunu inceleyen (12-20 yaş) çalışmada, hastaların tamamında PFO ve migren birlikteliği mevcuttu. Ortalama hasta yaşı $15,9 \pm 2,1$ yıl olarak raporlanmış olup hastaların %77'si kadın cinsiyetteydi. Zou ve ark (141) yaptıkları bir başka çocuk hastaları inceleyen

çalışmada, migren benzeri baş ağrıları, açıklanamayan senkop, çarpıntı ve göğüs ağrıları olan hastalarda PFO sıklığı araştırılmıştır. Çalışmada ortalama hasta yaşı $10,31 \pm 2,61$ yıl olarak raporlanmış olup hastaların %48,2'si kadın cinsiyetteydi. Choi ve ark (20) yaptıkları bir başka çocuk hastaları inceleyen çalışmada, çocuk hastalarda PFO ve migren sıklığı araştırılmıştır. Toplam 63 hasta incelenmiş olup ortalama hasta yaşı 13,3 yıl olarak raporlanmıştır. Hastaların %54,8'i kız çocuğuydu. McCandless ve ark (142) yaptığı bir başka çocuk hastaları inceleyen çalışmada, tamamı migren tanılı 109 çocuk hastada PFO sıklığı araştırılmıştır. Ortalama hasta yaşı 12.2 ± 2.9 yıl olarak raporlanmıştır. Hastaların %67'si kız çocuğuydu. Bizim çalışmada 71 migren tanılı, 71 kontrol grubu olmak üzere toplam 142 hasta PFO sıklığı açısından araştırılmıştır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark yokken 5-18 yaş arası çocuklar incelemeye alınmıştır. Migren hastalarının %54,9'u hasta kız çocuğu iken kontrol grubunda bu oran %42,3 olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,131$).

Çok sayıda çalışma, migrenli hastalarda, özellikle de auralı migrende, genel popülasyona kıyasla önemli ölçüde daha yüksek PFO prevalansı bildirmiştir. Bunun tersini çalışan ve PFO saptanan hastalarda daha fazla migren saptadığını bildiren çalışmalar da mevcuttu. Bu iki hastalığın birlikteliği için yaptığımız literatür taramasında; Mas ve ark (139) yaptıkları erişkin hasta çalışmasında 473 adet PFO saptanmış hastanın %30,6'sında migren saptamışlardır. Bu çalışmanın ana sonuçlarından biri de PFO saptanan hastalarda PFO'nun cihazla kapatılması ve medikal tedavi ile takibi arasında migren ataklarının sıklığı, migrenle ilişkili düşen hayat kalite standardı ve takip sırasında migren önleyici ilaçların kullanım sıklığı açısından herhangi bir fark bulunmamış olmasıdır. Bir başka erişkin hasta çalışması incelendiğinde, iskemik SVO veya TİA açısından taranan 816 hasta içerisinde 224 hastada PFO saptanmıştır. Bu PFO saptanan hastalardan %55,35'inde migren semptomları saptanmıştır. Hastalardan uygun olan hastalara cihazla PFO kapaması uygulanmışken, diğer hastalar medikal tedavi ile takip edilmiştir. Cihaz ile PFO kapama yapılan hastalara 6-12. aylık takiplerinde 'Migren Şiddeti Ölçeği' uygulanmıştır. Önceki çalışmanın aksine 12 aylık takipte istatistiksel olarak anlamlı şekilde PFO'su cihazla kapatılan hastaların migren ataklarının sıklığı, migrenle ilişkili düşen hayat kalite standardı ve takip sırasında migren önleyici ilaçların kullanım sıklığı açısından anlamlı bir düşüş yaşanmıştır (140). Fu ve ark (143) tarafından yapılmış bir başka çalışmada, migreni olan 170 hasta (85 auralı, 85 aurasız) ve 85 sağlıklı kontrol grubu üzerinde PFO sıklığı

araştırılmıştır. Auralı migren grubu ile aurasız migren grubu arasında PFO sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunamamış olsa da ($p=0,427$) her iki grubun da kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksek seviyede PFO'ya sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,002$). Ayrıca PFO'ya bağlı sağdan sola var olan şantlar EKO ile sınıflandırılmış ve 1. Evre şantın 3 grup arasında anlamlı bir farkı olmadığı saptanmıştır ($p=0,829$). Evre 2 ve evre 3 şant migreni olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (sırasıyla $p=0,043$, $p=0,013$). Hem PFO sıklığı hem mevcut PFO'ya bağlı ileri evre şant bulunma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Del Sette ve ark (144) 1998 yılında yaptığı bir çalışmada auralı migreni olan hastaların %41'inde sağdan sola şantlı PFO saptanmıştır ve bu oran kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,005$). Bir başka çalışmada Schwerzmann ve ark (145) auralı migren hastalarında PFO sıklığını (%47) kontrol grubuna göre (%17) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulmuşlardır ($p<0,001$). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada Demirtaş ve ark (146), auralı, aurasız migren hastaları ve kontrol grubundaki hastalarında PFO yüzdelerini sırasıyla %66,7, %47,4 ve %22,2 olarak saptamışlardır. Patent foramen ovale ile migren, özellikle de auralı migren arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır ($p<0,01$). Dalla ve ark (147) yaptığı bir başka çalışma 2005 yılında gerçekleştirilmiştir. Auralı migren, aurasız migren ve diğer gruplar arasında PFO sıklığını sırasıyla %61,9, %16,2 ve %36,8 olarak bildirmiştir. Aurasız migren vakalarındaki PFO oranının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin bir fark göstermediği de ifade edilmiştir. Iwasaki ve ark (148) yaptığı bir başka çalışmada migren saptanan hastalarda PFO sıklığını %43,8 olarak tespit etmişlerdir. PFO sıklığını auralı migreni olan hastalarda aurasız migreni olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit etmişlerdir ($p=0,008$). Ancak şant düzeyinin auralı migreni olan hastalarda aurasız migreni olan gruba göre anlamlı bir farkı yoktu. West ve ark (116) yaptığı bir başka çalışmada kriptojenik inmeli hastalar incelenmiş; migreni olmayan kriptojenik inmeli hastalarda PFO prevalansı genel popülasyona (%18) kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır (%59). Hem kriptojenik inme hem de migreni olan hastalarda PFO prevalansı daha yüksek olarak saptanmıştır (%79). Volman ve ark (126) yaptığı bir başka çalışmada migren tanılı hastalarda sağdan sola şant yapan tüm doğumsal kalp hastalıkları incelenmiş ve sadece PFO değil tüm şant yapan hastalıkların migren ağırları olan grupta kontrol grubundan daha yüksek bulunduğunu göstermişlerdir ($p<0,001$).

Çocuklar üzerine yapılmış çalışma sayısı erişkinlere göre nispeten daha azdı. Toplam 32 migren hastasının ve 31 kontrol hasta grubunun incelendiği bir çocuk hasta çalışmasında, PFO prevalansı migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak raporlanmıştı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştı (%46,9'a karşı %25,8, $p = 0,084$). Patent foramen ovale prevalansı auralı migren alt grubunda aurasız migren alt grubuna ($p = 0,031$) ve normal kontrol grubuna ($p = 0,0074$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak raporlanmıştı. Auralı migren, PFO ile ilişki gösteren tek anlamlı faktör olarak belirtilmişti ($p < 0,01$) (20). Bir başka çalışmada 109 tane migrenli hasta kontrol grubu ile PFO prevalansı açısından karşılaştırılmıştır. Tüm migrenliler ile kontrol grubu arasında anlamlı bir PFO saptanma farkı bulunamamıştır ($p=0,130$). Ancak auralı migreni olan çocuklarda ise PFO sıklığı hem kontrol grubuna karşı (%50-%35) hem de aurasız migren grubuna karşı (%50-%27) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak raporlanmıştı (142).

Bunlara karşılık az sayıda bu hipotezlere karşı görüş bildiren çalışma da mevcuttu. Eren ve ark (149) ülkemizde yaptığı 'migren ve patent foramen ovale arasındaki ilişki' adlı çalışmada hastaların ortalama yaşı $37,2 \pm 9,8$ yıldır ve %93'ü kadındır. Hastaların %32'sinde auralı migren mevcuttu. PFO prevalansı migrenli hastalarda ve kontrol grubunda benzer oranda saptanmıştı ($p= 0,61$). Benzer şekilde, PFO prevalansı auralı ve aurasız migren hastalarında da benzer oranda saptanmıştı (%41'e karşı %42; $p= 0,87$). Çocuk hastalar için yapılmış bir başka çalışmada spesifik olarak migrenli hastalar değil ama migren benzeri baş ağrıları olan hastalarda PFO sıklığı %4,74 olarak saptanmış ve bu sıklık açıklanamayan senkop, göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayetleri olan çocuklarda da benzer olarak raporlanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmiştir (141).

Genel literatür verilerinde migren ile PFO birlikteliği hem erişkin yaş grubunda hem de çocuk yaş grubunda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Aksi veriler olsa da özellikle auralı migren ile PFO arasındaki birliktelik klinik açıdan ciddi önem kazanmaktadır. Bizim çalışma sonuçlarımızda ise migren grubunda %21,1 hastada ($n=15$) PFO saptanmışken, bu oran kontrol grubunda %2,8 ($n=2$) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak da literatürü destekler nitelikte anlamlıdır ($p=0,003$). Çalışmamızda migren grubunda sadece bir hastada auralı migren olduğu için migren alt grup analizi yapılamamıştır.

PFO ile migren arasındaki ilişkinin ortaya konmasından sonra tedavi metodolojileri üzerine de çokça çalışma yapılmıştır. Bu tedavi üzerine çalışmaların neredeyse tamamı erişkin hasta grubundadır. Wahl ve ark (150) tarafından yapılan bir başka çalışmada PFO saptanmış migrenli hastaların, PFO kapama yapılması ile takiplerinde gördüğü faydalar araştırılmıştır. Patent foramen ovalesi kapatılmış migren hastalarında migren baş ağrıları 51 hastada (%34) kaybolmuş ve 72 hastada (%48) iyileşmiştir. Bu sonuçlar, perkütan PFO kapatılmasının şanta bağlı migrenin spontan seyrini, özellikle de auralı migren hastalarında daha kalıcı olarak iyileştirdiğini göstermektedir. He ve ark (123) yaptığı bir başka çalışmada da PFO saptanan hastalarda genel migren insidansı %22,91 olarak saptanmıştır. Bu hastalardan %47,4'üne perkütan PFO kapaması uygulanmıştır. PFO kapama yapılan grupta migrene bağlı baş ağrı sıklığı ve hayat kalitesi ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşme görülmüştür. Bu iyileşme alt grup analizlerinde <45 yaş hastalarda yaşlı gruba göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca sağdan sola şant oranının yüksek olduğu grupta da bu iyileşmenin daha fazla olduğu saptanmıştır. Zhang ve ark (118) yaptığı bir metaanaliz incelemesinde 887 migren hastasını içeren yedi çalışma tespit edilmiştir. Patent foramen ovale kapatılmasının migrene yanıt oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Migren atak sıklığındaki azalma da PFO kapatma grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Trabattone ve ark (122) yaptığı bir başka çalışmada perkütan kapatılan PFO hastalarında migren ataklarının uzun dönem takipte %89'unda migren hastalığına bağlı şikayetlerinin azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Çalışmamızda PFO kapatma endikasyonu olan hasta yoktu. Hastalara invazif girişim yapılmadığından PFO kapatılan hastaların migren açısından izlemi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Patent foramen ovale çocukluk yaş grubunda üfürüm şikayetinde en sık saptanan tanı olarak bilinmektedir. Tanısı genellikle transtorasik veya transözofageal eko-kardiyografi ile konulmaktadır. Ülkemizde üfürüm saptanan çocukların EKO incelemesini içeren bir çalışmada (Türe ve ark.) (152), toplam 219 hastayı incelemişler. Hastaların ortalama yaşı $21,61 \pm 34,3$ ay olup %51,1'i kız çocuğuydu. Hastalarda en sık saptanan tanı %18,3 ($n=40$) ile PFO olarak saptandı. Tüm üfürümü olan çocuklara EKG çekilmişti. En sık saptanan EKG patolojisi %14 ile sağ dal bloğu olarak raporlanmıştır. Erişkinler üzerine yapılmış bir başka çalışmada (Morandi ve ark) (153) PFO saptanan hastalarda migren sıklığı ve baş ağrısı düzeyleri incelenmiştir. Hastaların EKG sonuçlarında en sık saptanan patoloji

taşikardi olup bunlardan 2 hastada paroksizmal atriyal fibrilasyona rastlanmıştır. Bizim çalışmamız sonucunda ise tüm hastaların EKG sonuçları normal olup PFO saptanan grupta ortalama kalp hızı 93 atım/dk iken PFO olmayan grupta 85 atım/dk olarak saptanmıştır. Her iki grup kalp hızı da normal sınırlarda olsa da PFO grubunun kalp tepe atımı daha yüksek bulunmuştur. Bu ilişkinin daha çok sayıda hasta içeren çalışmalar ile desteklenmesi gerekir.

Migrenli hastalarının kan parametrelerini inceleyen bir çalışmada; migren tanısı alan çocuk hastalarda B12 vitamini ve folik asit düzeyleri incelenmiştir. Çalışmaya migren tanısı alan 65 çocuk hasta ve 87 sağlıklı olgu dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının tam kan sayımı parametreleri, B12 vitamini, folik asit, ferritin ve 25 OH D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ortalama B12 vitamini düzeyi migren tanılı grupta $196,42 \pm 95,54$ pg/mL (59-499) ve kontrol grubunda $240 \pm 105,24$ pg/mL (74-619) olarak raporlanmıştır. Ortalama folik asit düzeyi migren tanılı grupta $8,85 \pm 3,49$ pg/mL (3,68-23,70) ve kontrol grubunda $7,24 \pm 7,17$ pg/mL (1,11-35,50) olarak raporlanmıştır. Migren tanısı alan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0.008$, $p = 0.00$). Ancak D vitamini açısından aynı fark saptanmamıştır (154). Yine ülkemizde migrenli çocuk hastaları inceleyen bir çalışmada 92 migren tanılı hasta kendi içerisinde değerlendirilmiştir. Hastalardan D vitamini düşük hastalar bir gruba normal olanlar diğer gruba alınmıştır. Hastaların toplam %34,7'sinde D vitamini yetersizliği (D vitamini düzeyleri 10 ila 20 ng/mL arasında), %10,8'inde ise D vitamini eksikliği (D vitamini düzeyleri <10 ng/mL) saptanmıştır. D vitamini yetersiz veya eksik olan grupta migren atak sıklığı, ağrı süresi daha fazla saptanmıştır. Ayrıca 6 aylık D vitamini takviyesi sonrası bu grupta sayılan özelliklerde klinik olarak kanıtli iyileşme göstermiştir (155). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama B12 seviyesi $250,39 \pm 191,14$ pg/mL, ortalama ferritin $24,11 \pm 18,41$ ng/mL, ortalama folat $8,87 \pm 2,97$ ng/mL, ortalama tiroit stimulan hormon (TSH) $2,18 \pm 1,65$ µIU/mL, ortalama tiroksin (T4) $0,97 \pm 0,18$ µg/dL ve ortalama vitamin D düzeyi $15,06 \pm 9,03$ ng/mL olarak saptanmıştır. D vitamini hariç diğer veriler normal sınırlardaydı. D vitamini ise eksik değil yetersiz sınıfında değerlendirildi. Bu hastaların D-vit tedavisi sonrası uzun süreli takipleri yapılamamıştır.

Çalışmamızın ana sonuçları, değerlendirildiğinde. Patent foramen ovale sıklığı migren tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,003$). Literatürde bu konu üzerindeki çalışmalar genellikle erişkin hastalar üzerinde ve daha geniş veri tabanları ile yapıldığı için prevalansımız genel literatüre göre düşüktür ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Yine genel literatürde özellikle auralı migren ile PFO arasındaki ilişkiye daha çok vurgu yapılmış olsa da bizim çalışmamızda auralı migren hasta sayısı 1 olduğu için anlamlı bir auralı-aurasız migren karşılaştırılması yapılamamıştır.

Ayrıca PFO saptanan migren hastaları ile PFO saptanmayan migren hastalarının verileri karşılaştırıldığında; sadece kalp tepe atımı PFO saptanmış migren grubunda PFO saptanmamış migren grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki grubun kalp tepe atımı normal aralıkta olsa da PFO grubunda diğer gruba göre sayısal bir yükseklik vardır. Literatürde bu konuyla ilgili erişkin çalışmalarında, hastaların yaşına ve atriyal septal anevrizma büyüklüğüne bağlı atriyal taşikardiler raporlanmıştır. Bizim sonucumuzda patolojik bir aritmi tespit edilmemiş olup sadece normal sınırlar içerisinde bir yüksek kalp hızı tespit ettik.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- ✓ Çalışmamızda migren hastalarında patent foramen ovale sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$).
- ✓ Migren tanılı PFO'lu hastalarda ortalama kalp atım hızı, PFO olmayanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,001$).
- ✓ Auralı migren hastası sayısı çalışmamızda yalnızca bir kişi olduğu için, auralı ve aurasız migren grupları arasında anlamlı karşılaştırma yapılamamıştır.
- ✓ Sonuçlarımız, PFO'nun migrenli hastalarda taşikardiye neden olabileceğini ve migren tanısı alan taşikardik vakalarda PFO varlığının araştırılması gerektiğini göstermektedir. Ancak bu ilişki için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7.KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Araştırmamız yalnızca çocuk hastalarla sınırlı olduğundan, katılımcı sayısı görece düşük kalmıştır. Bu durum, özellikle auralı migren hastası sayısının az olmasına ve bu alt grubun anlamlı bir şekilde analiz edilememesine yol açmıştır. Ayrıca, hastalarımızın uzun dönem takipleri yapılamadığı için migren ve patent foramen ovale ilişkisinin zaman içindeki seyrini değerlendirme imkanı bulunmamıştır. Patent foramen ovale tanısı alan hastalarda perkütan kapama veya medikal tedavi yaklaşımlarının migren süreci üzerindeki etkileri de incelenememiştir. Bu kısıtlılıklar, sonuçların genellenebilirliğini azaltmış ve daha geniş çaplı, uzun süreli çalışmaların gerekliliğini ortaya koymuştur.

8.KAYNAKÇALAR

1. Wang, L. (2024). The evolving landscape and research trend of calcitonin gene-related peptide in migraine: a bibliometric analysis and visualization. *Frontiers in Neurology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1415760>
2. Tanaka, M. (2024). Navigating the neurobiology of migraine: from pathways to potential therapies. *Cells*, 13(13), 1098. <https://doi.org/10.3390/cells13131098>
3. Naguit, N., Laeeq, S., Jakkoju, R., Reghefaoui, T., Zahoor, H., Yook, J., ... & Mohammed, L. (2022). Is acupuncture safe and effective treatment for migraine? a systematic review of randomized controlled trials. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.20888>
4. Rockett, F., Oliveira, V., Castro, K., Chaves, M., Perla, A., & Perry, I. (2012). Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutrition Reviews*, 70(6), 337-356. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00468.x>
5. Nappi, R., Tiranini, L., Sacco, S., Icco, R., & Tassorelli, C. (2022). Role of estrogens in menstrual migraine. *Cells*, 11(8), 1355. <https://doi.org/10.3390/cells11081355>
6. Bigal, M. (2011). Migraine and cardiovascular disease. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 69(1), 122-129. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000100023>

7. Flynn, O., Fullen, B., & Blake, C. (2022). Migraine in university students: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain*, 27(1), 14-43. <https://doi.org/10.1002/ejp.2047>
8. Doležil, D., Marková, J., Klimeš, J., Počíková, Z., Dostal, F., Stepanova, R., ... & Svobodník, A. (2020). An investigation into the prevalence of migraine and its prophylactic treatment patterns in the czech republic.. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-33287/v1>
9. Onofri, A., Pensato, U., Rosignoli, C., Wells-Gatnik, W., Stanyer, E., Ornello, R., ... & Sacco, S. (2023). Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01541-0>
10. Iannone, L., Cesaris, F., & Geppetti, P. (2022). Emerging pharmacological treatments for migraine in the pediatric population. *Life*, 12(4), 536. <https://doi.org/10.3390/life12040536>
11. Hancı, F., Kılınç, Y., Kılınç, E., Türay, S., Dilek, M., & Kabakuş, N. (2020). Plasma levels of vasoactive neuropeptides in pediatric patients with migraine during attack and attack-free periods. *Cephalalgia*, 41(2), 166-175. <https://doi.org/10.1177/0333102420957588>
12. Ren, L., Dhaka, A., & Cao, Y. (2015). Function and postnatal changes of dural afferent fibers expressing trpm8 channels. *Molecular Pain*, 11. <https://doi.org/10.1186/s12990-015-0043-0>
13. Al-Hashel, J., Ahmed, S., & Alroughani, R. (2019). Prevalence and burden of primary headache disorders in kuwaiti children and adolescents: a community based study. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00793>
14. Locher, C., Kossowsky, J., Koechlin, H., Lam, T., Barthel, J., Berde, C., ... & Meißner, K. (2020). Efficacy, safety, and acceptability of pharmacologic treatments for pediatric migraine prophylaxis. *Jama Pediatrics*, 174(4), 341. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5856>

15. AlAshqar, A., Shuaibi, S., Ahmed, S., AlThufairi, H., Owayed, S., AlHamdan, F., ... & Al-Hashel, J. (2020). Impact of puberty in girls on prevalence of primary headache disorder among female schoolchildren in kuwait. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00594>
16. Yan, G. (2023). Efficacy and safety of percutaneous closure in patients with patent foramen ovale and migraine. *Cardiovascular Reviews*, 1(2), 20-25. <https://doi.org/10.26689/cr.v1i2.5294>
17. Noble, S. (2020). Pfo closure and migraine. *Jacc Cardiovascular Interventions*, 13(3), 303-305. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.10.033>
18. Mi, Z. (2023). Efficacy and safety of transesophageal ultrasound-guided patent foramen ovale closure for migraine in adolescents. *Frontiers in Pediatrics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1296825>
19. Sadrameli, S., Gadhia, R., Kabir, R., & Volpi, J. (2018). Patent foramen ovale in cryptogenic stroke and migraine with aura: does size matter?. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.3213>
20. Choi, D., Shin, D., Cho, K., Lee, S., & Park, S. (2013). Migraine with aura: a predictor of patent foramen ovale in children and adolescents. *Cephalalgia*, 33(7), 463-468. <https://doi.org/10.1177/0333102413477740>
21. Sacco, S., Lampl, C., Amin, F., Braschinsky, M., Deligianni, C., Uludüz, D., ... & Reuter, U. (2022). European headache federation (ehf) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01502-z>
22. Lipton, R. and Bigal, M. (2006). Migraine and cardiovascular disease. *Jama*, 296(3), 332. <https://doi.org/10.1001/jama.296.3.332>
23. Pesaturo, K. and Wooding, F. (2008). Modern management of the migraine headache. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 3(2), 147-159. <https://doi.org/10.1177/1559827608327916>

24. Lopez, G. (2022). Management of migraine: an overview. *Open Access Journal of Neurology & Neurosurgery*, 17(1). <https://doi.org/10.19080/oajnn.2022.17.555951>
25. Onofri, A., Pensato, U., Rosignoli, C., Wells-Gatnik, W., Stanyer, E., Ornello, R., ... & Sacco, S. (2023). Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01541-0>
26. Aupiais, C., Wanin, S., Romanello, S., Spiri, D., Moretti, R., Boizeau, P., ... & Titomanlio, L. (2017). Association between migraine and atopic diseases in childhood: a potential protective role of anti-allergic drugs. *Headache the Journal of Head and Face Pain*, 57(4), 612-624. <https://doi.org/10.1111/head.13032>
27. Jia, G., Wang, X., Lv, H., Nonyane, M., Hou, H., Ma, L., ... & Wu, X. (2021). The efficacy and safety of antiepileptics in the prophylaxis of pediatric migraine: the meta-analysis of randomized controlled trials. *Translational Pediatrics*, 10(7), 1779-1791. <https://doi.org/10.21037/tp-20-478>
28. Raffaelli, B. (2023). Health equity, care access and quality in headache – part 2. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01699-7>
29. 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.
30. 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.
31. Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(4):333-345.
32. 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.

33. 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.
34. Kamm, K. (2022). Cgrp and migraine: what have we learned from measuring cgrp in migraine patients so far?. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.930383>
35. Christensen, C., Ashina, M., & Amin, F. (2022). Calcitonin gene-related peptide (cgrp) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (pacap) in migraine pathogenesis. *Pharmaceuticals*, 15(10), 1189. <https://doi.org/10.3390/ph15101189>
36. Pietrobon, D. (2017). Lessons from familial hemiplegic migraine and cortical spreading depression., 251-265. <https://doi.org/10.1002/9781118967225.ch15>
37. Ahmad, S. and Rosendale, N. (2022). Sex and gender considerations in episodic migraine. *Current Pain and Headache Reports*, 26(7), 505-516. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01052-8>
38. Barbas, N. and Schuyler, E. (2006). Heredity, genes, and headache. *Seminars in Neurology*, 26(5), 507-514. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951623>
39. Dehghani, A. and Karataş, H. (2019). Mouse models of familial hemiplegic migraine for studying migraine pathophysiology. *Current Neuropharmacology*, 17(10), 961-973. <https://doi.org/10.2174/1570159x17666190513085013>
40. Frimpong-Manson, K. (2024). Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1355281>
41. Kojic, Z. and Stojanovic, D. (2013). Pathophysiology of migraine: from molecular to personalized medicine. *Medicinski Pregled*, 66(1-2), 53-57. <https://doi.org/10.2298/mpns1302053k>

42. Casucci, G., Villani, V., Concolino, D., & d'Onofrio, F. (2012). Migraine and metabolism. *Neurological Sciences*, 33(S1), 81-85. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1047-4>
43. 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 Wilkins 2006;pp:309-319.
44. Igarashi, H., Shibata, M., Ozeki, A., & Matsumura, T. (2022). Galcanezumab effects on migraine severity and symptoms in japanese patients with episodic migraine: secondary analysis of a phase 2 randomized trial. *Neurology and Therapy*, 12(1), 73-87. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00410-3>
45. Gerstein, M., Wirth, R., Uzumcu, A., Houts, C., McGinley, J., Buse, D., ... & Lipton, R. (2023). Patient-reported experiences with migraine-related cognitive symptoms: results of the micoas qualitative study. *Headache the Journal of Head and Face Pain*, 63(3), 441-454. <https://doi.org/10.1111/head.14484>
46. Wilcox, S., Ludwick, A., Lebel, A., & Borsook, D. (2017). Age- and sex-related differences in the presentation of paediatric migraine: a retrospective cohort study. *Cephalalgia*, 38(6), 1107-1118. <https://doi.org/10.1177/0333102417722570>
47. Merikangas, K., Cui, L., Richardson, A., Isler, H., Khoromi, S., Nakamura, E., ... & Angst, J. (2011). Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes: 30 year prospective swiss cohort study. *BMJ*, 343(aug25 2), d5076-d5076. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5076>
48. Ince, H., Aydın, Ö., Alacam, H., Aydın, T., Azak, E., & Özyürek, H. (2014). Urinary leukotriene e4 and prostaglandin f2a concentrations in children with migraine: a randomized study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 130(3), 188-192. <https://doi.org/10.1111/ane.12263>
49. Pinheiro, C., Moreira, J., Carvalho, G., Zorzin, L., Dach, F., & Bevilacqua-Grossi, D. (2021). Interictal photophobia and phonophobia are related to the

presence of aura and high frequency of attacks in patients with migraine. *Applied Sciences*, 11(6), 2474. <https://doi.org/10.3390/app11062474>

50. Meylakh, N., Marciszewski, K., Pietro, F., Macefield, V., Macey, P., & Henderson, L. (2020). Altered regional cerebral blood flow and hypothalamic connectivity immediately prior to a migraine headache. *Cephalalgia*, 40(5), 448-460. <https://doi.org/10.1177/0333102420911623>

51. Matt, E., Aslan, T., Amini, A., Sariçiçek, K., Seidel, S., Martin, P., ... & Beisteiner, R. (2022). Avoid or seek light – a randomized crossover fmri study investigating opposing treatment strategies for photophobia in migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01466-0>

52. Altunkaynak, Y., Keskek, A., Dönmezler, S., Yazar, T., Olgun, H., Delen, F., ... & Ertem, D. (2023). A study of the relationship between serum uric acid levels and pain in patients with migraine. *Medicine*, 102(5), e32810. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032810>

53. Mihaiu, J. (2023). Successful management of chronic migraine through manual therapy. a case report. *Journal of Medicine and Life*, 16(6), 953-956. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0222>

54. Demarquay, G., Moisset, X., Lantéri-Minet, M., Gaalon, S., Donnet, A., Giraud, P., ... & Ducros, A. (2021). Revised guidelines of the french headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. part 1: diagnosis and assessment. *Revue Neurologique*, 177(7), 725-733. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.001>

55. Al-Hashel, J., Ahmed, S., Alroughani, R., & Goadsby, P. (2013). Migraine misdiagnosis as a sinusitis, a delay that can last for many years. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-97>

56. Zielman, R., Veenstra, P., Zwet, E., & Berg, J. (2012). How general practitioners treat migraine patients—evaluation of a headache guideline. *Cephalalgia*, 32(12), 908-915. <https://doi.org/10.1177/0333102412454944>

57. Levin, M. (2013). The international classification of headache disorders, (ICHD III)—changes and challenges. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(8), 1383-1395.
58. Dodick, D., Loder, E., Adams, A., Buse, D., Fanning, K., Reed, M., ... & Lipton, R. (2016). Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (cameo) study. *Headache the Journal of Head and Face Pain*, 56(5), 821-834. <https://doi.org/10.1111/head.12774>
59. Cooper, W., Doty, E., Hochstetler, H., Hake, A., & Martin, V. (2020). The current state of acute treatment for migraine in adults in the united states. *Postgraduate Medicine*, 132(7), 581-589. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1767402>
60. Mistry, V., Morizio, P., Pepin, M., Bryan, W., & Brown, J. (2021). Role of memantine in the prophylactic treatment of episodic migraine: a systematic review. *Headache the Journal of Head and Face Pain*, 61(8), 1207-1213. <https://doi.org/10.1111/head.14186>
61. Lee, M., Al-Karagholi, M., & Reuter, U. (2023). New migraine prophylactic drugs: current evidence and practical suggestions for non-responders to prior therapy. *Cephalalgia*, 43(2). <https://doi.org/10.1177/03331024221146315>
62. Topçu, Y., Kurul, S., Bayram, E., Sözmen, K., & Yiş, U. (2014). The paediatric migraine disability assessment score is a useful tool for evaluating prophylactic migraine treatment. *Acta Paediatrica*, 103(11). <https://doi.org/10.1111/apa.12752>
63. Kristoffersen, E., Faiz, K., Hansen, J., Tronvik, E., Frich, J., Lundqvist, C., ... & Winsvold, B. (2021). The management and clinical knowledge of headache disorders among general practitioners in norway: a questionnaire survey. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01350-3>
64. Togha, M., Karimitafti, M., Ghorbani, Z., Farham, F., Naderi-Behdani, F., Nasergivehchi, S., ... & Jafari, E. (2022). Characteristics and comorbidities of headache in

patients over 50 years of age: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03027-1>

65. Welander, N., Olivo, G., Pisanu, C., Rukh, G., Schiöth, H., & Mwinyi, J. (2021). Migraine and gastrointestinal disorders in middle and old age: a uk biobank study. *Brain and Behavior*, 11(8). <https://doi.org/10.1002/brb3.2291>

66. Aurora, S., Shrewsbury, S., Ray, S., Hindiyeh, N., & Nguyen, L. (2021). A link between gastrointestinal disorders and migraine: insights into the gut–brain connection. *Headache the Journal of Head and Face Pain*, 61(4), 576-589. <https://doi.org/10.1111/head.14099>

67. Doulberis, M., Saleh, C., & Beyenburg, S. (2017). Is there an association between migraine and gastrointestinal disorders?. *Journal of Clinical Neurology*, 13(3), 215. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.215>

68. Kister, I., Munger, K., Herbert, J., & Ascherio, A. (2011). Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the nurses' health study ii. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(1), 90-97. <https://doi.org/10.1177/1352458511416487>

69. Rizk, H., Mehta, N., Qureshi, U., Yuen, E., Zhang, K., Nkrumah, Y., ... & Meyer, T. (2022). Pathogenesis and etiology of ménière disease. *Jama Otolaryngology–head & Neck Surgery*, 148(4), 360. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.4282>

70. Lopez-Escamez, J. (2023). Epidemiology and genetics of meniere's disease. *Current Opinion in Neurology*. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001227>

71. Kohno, S., Chen, Y., Ikeda, K., Hasebe, M., Asao, K., & Takeshima, T. (2022). Comorbidities in patients with migraine in japan: a cross-sectional study using data from national health and wellness survey. *BMJ Open*, 12(11), e065787. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065787>

72. Amiri, P., Kazeminasab, S., Nejadghaderi, S., Mohammadinasab, R., Pourfathi, H., Araj-Khodaei, M., ... & Safiri, S. (2022). Migraine: a review on its history, global epidemiology, risk factors, and comorbidities. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.800605>

73. Leite, J., Orellana, A., Kinoshita, P., Mello, N., Scavone, C., & Kawamoto, E. (2017). Neuroinflammation and neurotransmission mechanisms involved in neuropsychiatric disorders.. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69343>
74. Charles, A., Nwaobi, S., & Goadsby, P. (2021). Inflammation in migraine...or not...: a critical evaluation of the evidence. *Headache the Journal of Head and Face Pain*, 61(10), 1575-1578. <https://doi.org/10.1111/head.14224>
75. Rubino, E., Rainero, I., Garino, F., Vicentini, C., Govone, F., Vacca, A., ... & Limone, P. (2018). Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: a case-control study. *Cephalalgia*, 39(1), 15-20. <https://doi.org/10.1177/0333102418769917>
76. Capo, A., Affaitati, G., Giamberardino, M., & Amerio, P. (2017). Psoriasis and migraine. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(1), 57-61. <https://doi.org/10.1111/jdv.14472>
77. Sarchielli, P., Alberti, A., Coppola, F., & Gallai, V. (2004). Dysimmune disorders and migraine: is there a possible common denominator?. *The Journal of Headache and Pain*, 5(S2), s81-s84. <https://doi.org/10.1007/s10194-004-0115-4>
78. Mialdea, M., Sangle, S., & D'Cruz, D. (2009). Antiphospholipid (hughes) syndrome: beyond pregnancy morbidity and thrombosis. *Journal of Autoimmune Diseases*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1740-2557-6-3>
79. He, L., Cheng, G., Du, Y., & Zhang, Y. (2018). Clinical relevance of atrial septal aneurysm and patent foramen ovale with migraine. *World Journal of Clinical Cases*, 6(15), 916-921. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i15.916>
80. Snijder, R., Luermans, J., Heij, A., Thijs, V., Schonewille, W., Bruaene, A., ... & Post, M. (2016). Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm is strongly associated with migraine with aura: a large observational study. *Journal of the American Heart Association*, 5(12). <https://doi.org/10.1161/jaha.116.003771>
81. Giuli, V., Grassi, M., Locatelli, M., Gamba, M., Morotti, A., Bonacina, S., ... & Pezzini, A. (2020). Cardiac sources of cerebral embolism in people with migraine. *European Journal of Neurology*, 28(2), 516-524. <https://doi.org/10.1111/ene.14556>

82. Sadrameli, S., Gadhia, R., Kabir, R., & Volpi, J. (2018). Patent foramen ovale in cryptogenic stroke and migraine with aura: does size matter?. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.3213>
83. Liu, X., Calvert, P., Arif, S., Keane, P., & Denniston, A. (2016). Patent foramen ovale presenting as visual loss. *JRSM Open*, 8(1). <https://doi.org/10.1177/2054270416669302>
84. Mojadidi, M., Christia, P., Salamon, J., Liebelt, J., Zaman, T., Gevorgyan, R., ... & Faillace, R. (2015). Patent foramen ovale: unanswered questions. *European Journal of Internal Medicine*, 26(10), 743-751. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.09.017>
85. Abdelsayed, N., Duff, R., & Faris, M. (2022). An unusual case of hypoxia: a case of right-to-left interatrial shunting in a patient with a patent foramen ovale and normal pulmonary pressure. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.22998>
86. Teng, P., Zhao, H., Yuan, S., Li, G., & Wu, S. (2023). Tricuspid-regurgitation-mediated flow-driven right-to-left cardiac shunting caused systemic hypoxemia in a patient with patent foramen ovale without elevated right atrial pressure. *Heliyon*, 9(2), e13556. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13556>
87. Nayak, S. (2017). Functional and clinical importance of a large sized ostium secundum defect in a middle aged female cadaver: a case report. *Anatomy & Cell Biology*, 50(2), 152. <https://doi.org/10.5115/acb.2017.50.2.152>
88. Komar, M., Stępniewski, J., Przewłocki, T., Sobień, B., Dziedzic-Oleksi, H., & Podolec, P. (2015). Patient with patent foramen ovale and thrombophilia, after ischemic stroke, acute coronary syndrome and pulmonary embolism (rcd code: iv-2b.o). *Journal of Rare Cardiovascular Diseases*, 2(2). <https://doi.org/10.20418/jrcd.vol2no2.170>
89. Soesanto, A. (2021). Echocardiography detection of high-risk patent foramen ovale morphology. *Indonesian Journal of Cardiology*, 42(3). <https://doi.org/10.30701/ijc.1098>
90. Meairs, S., & Hennerici, M. G. (2006). Future developments in neurovascular ultrasound. *Handbook on Neurovascular Ultrasound*, 21, p:208.

91. Koh, T. (2017). When to use femoral vein injection for diagnosis of patent foramen ovale—effect of a persistent eustachian valve on right atrial flow patterns during contrast transesophageal echocardiography. *Echocardiography*, 34(5), 768-772. <https://doi.org/10.1111/echo.13511>
92. Fleißner, F., Frank, P., Haverich, A., & Ismail, I. (2020). Echocardiographic guided, transatrial closure of a patent foramen ovale. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01289-7>
93. Rigatelli, G. (2008). Patent foramen ovale in elderly people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(5), 953-954. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01660.x>
94. Oguntade, A. and Oguntade, M. (2021). Patent foramen ovale closure review: decades of research and the evolution of the evidence. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 33(1). <https://doi.org/10.1186/s43162-021-00059-8>
95. Kubo, Y., Ogasawara, K., Kurose, A., Kashimura, H., Koji, T., Otawara, Y., ... & Sasaki, M. (2011). Hemorrhagic infarction at 33 days after birth in a healthy full-term neonate. *Vascular Health and Risk Management*, 667. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s23332>
96. Diener, H., Weimar, C., & Katsarava, Z. (2005). Patent foramen ovale: paradoxical connection to migraine and stroke. *Current Opinion in Neurology*, 18(3), 299-304. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000169749.52406.74>
97. Liu, F., Kong, Q., Zhang, X., Li, Y., Liang, S., Han, S., ... & Li, G. (2021). Comparative analysis of the diagnostic value of several methods for the diagnosis of patent foramen ovale. *Echocardiography*, 38(5), 790-797. <https://doi.org/10.1111/echo.15058>
98. Hari, P., Pai, R., & Varadarajan, P. (2014). Echocardiographic evaluation of patent foramen ovale and atrial septal defect. *Echocardiography*, 32(S2). <https://doi.org/10.1111/echo.12625>
99. Cunha, R., Silva, M., Henrique, A., Maximiano, P., Correia, M., Vieira, I., ... & Dias, E. (2023). Paradoxical embolism: a rare cause of acute upper limb ischemia. *Journal of Surgical Case Reports*, 2023(7). <https://doi.org/10.1093/jscr/rjad435>

100. Miranda, B., Fonseca, A., & Ferro, J. (2018). Patent foramen ovale and stroke. *Journal of Neurology*, 265(8), 1943-1949. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8865-0>
101. Kato, Y., Hayashi, T., Takao, M., Tanahashi, N., & Kimura, F. (2015). Patent foramen ovale with an elongated eustachian valve detected by cardiac computed tomography. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 4(1), 38-38. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12021>
102. Son, M., 유, 승., & White, C. (2021). Ct diagnosis of paradoxical embolism via a patent foramen ovale in a patient with a pulmonary embolism and prominent eustachian valve. *Journal of the Korean Society of Radiology*, 82(2), 435. <https://doi.org/10.3348/jksr.2020.0070>
103. Vaduganathan, M., Qamar, A., Gupta, A., Bajaj, N., Golwala, H., Pandey, A., ... & Bhatt, D. (2018). Patent foramen ovale closure for secondary prevention of cryptogenic stroke: updated meta-analysis of randomized clinical trials. *The American Journal of Medicine*, 131(5), 575-577. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.027>
104. Carroll, J., Saver, J., Thaler, D., Smalling, R., Berry, S., MacDonald, L., ... & Tirschwell, D. (2013). Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *New England Journal of Medicine*, 368(12), 1092-1100. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1301440>
105. Collado, F., Poulin, M., Murphy, J., Jneid, H., & Kavinsky, C. (2018). Patent foramen ovale closure for stroke prevention and other disorders. *Journal of the American Heart Association*, 7(12). <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007146>
106. Kasner, S., Lattanzi, S., Fonseca, A., & Elgendy, A. (2021). Uncertainties and controversies in the management of ischemic stroke and transient ischemic attack patients with patent foramen ovale. *Stroke*, 52(12). <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.034778>

107. Chatterjee, A. and Hillegass, W. (2018). Patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke: effective, but only in select patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 92(1), 174-175. <https://doi.org/10.1002/ccd.27700>
108. Diener, H., Grau, A., & Baldus, S. (2019). Cryptogenic stroke and patent foramen ovale (abridged and translated version). *Neurological Research and Practice*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/s42466-019-0008-2>
109. Butera, G., Biondi-Zoccai, G., Carminati, M., Caputi, L., Usai, S., Bussone, G., ... & Sangiorgi, G. (2010). Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing?. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 75(4), 494-504. <https://doi.org/10.1002/ccd.22232>
110. Finocchi, C. and Sette, M. (2015). Migraine with aura and patent foramen ovale: myth or reality?. *Neurological Sciences*, 36(S1), 61-66. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2163-8>
111. Wei, Y. (2024). Experimental study of the bilateral asymmetric single-rivet occluder device for transcatheter patent foramen ovale closure with reserved interatrial septal puncture area. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1301412>
112. Meier, B., Kalesan, B., Mattle, H., Khattab, A., Hildick-Smith, D., Dudek, D., ... & Jüni, P. (2013). Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *New England Journal of Medicine*, 368(12), 1083-1091. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1211716>
113. Mangkuanom, A. and Firman, D. (2021). Patent foramen ovale closure procedure. *Indonesian Journal of Cardiology*, 42(3). <https://doi.org/10.30701/ijc.1131>
114. Neto, L., Nascimento, G., Vieira, E., Martins, G., Rodrigues, K., Nascimento, G., ... & Lima, R. (2018). Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke: meta-analysis of five randomized controlled trials with

3440 patients. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0020>

115. Kavinsky, C. J., Szerlip, M., Goldsweig, A. M., Amin, Z., Boudoulas, K. D., Carroll, J. D., ... & Morgan, R. L. (2022). SCAI guidelines for the management of patent foramen ovale. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, 1(4), 100039.

116. West, B., Nouredin, N., Mamzhi, Y., Low, C., Coluzzi, A., Shih, E., ... & Tobis, J. (2018). Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke*, 49(5), 1123-1128. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020160>

117. Boubacar, S. (2016). Cerebellar infarction associated with a patent foramen ovale revealed by wallenberg syndrome during a migraine attack. *American Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 4(5), 76. <https://doi.org/10.11648/j.ajpn.20160405.12>

118. Zhang, Q., Lu, J., Yan, M., Hu, X., Qin, Y., Wang, D., ... & Zhao, H. (2021). The efficacy of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Biomed Research International*, 2021, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2021/6643266>

119. Wang, P. (2023). Disappearance of aura symptoms in patients with hemiplegic migraine after patent foramen ovale closure: a case report and literature review. *Frontiers in Neurology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1267100>

120. Takaya, Y., Akagi, T., Kijima, Y., Nakagawa, K., Kono, S., Deguchi, K., ... & Itoh, H. (2016). Resolution of migraine after transcatheter closure of atrial communication. *Journal of Structural Heart Disease*, 2(4), 102-107. <https://doi.org/10.12945/j.jshd.2016.010.15>

121. Zhang, L. (2023). Bibliometric analysis of research on migraine-stroke association from 2013 to 2023. *Journal of Pain Research*, Volume 16, 4089-4112. <https://doi.org/10.2147/jpr.s438745>

122. Trabattoni, D., Fabbiochi, F., Montorsi, P., Galli, S., Teruzzi, G., Grancini, L., ... & Bartorelli, A. (2011). Sustained long-term benefit of patent foramen ovale closure on migraine. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 77(4), 570-574. <https://doi.org/10.1002/ccd.22826>
123. He, Y., Yan, X., Chen, Q., Zhang, P., Guo, Z., & Yang, Y. (2019). Transcatheter patent foramen ovale closure is effective in alleviating migraine in a 5-year follow-up. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01224>
124. Tariq, N., Tepper, S., & Kriegler, J. (2016). Patent foramen ovale and migraine: closing the debate—a review. *Headache the Journal of Head and Face Pain*, 56(3), 462-478. <https://doi.org/10.1111/head.12779>
125. Guo, Z., Qu, Y., Gao, Y., Xing, Y., Hanson, M., Liu, J., ... & Yang, Y. (2023). Changes in cerebral autoregulation, stroke-related blood biomarkers, and autonomic regulation after patent foramen ovale closure in severe migraine patients. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 29(10), 3031-3042. <https://doi.org/10.1111/cns.14244>
126. Volman, M., Mojadidi, M., Gevorgyan, R., Kaing, A., Agrawal, H., & Tobis, J. (2012). Incidence of patent foramen ovale and migraine headache in adults with congenital heart disease with no known cardiac shunts. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 81(4), 643-647. <https://doi.org/10.1002/ccd.24635>
127. Homma, S. and Tullio, M. (2010). Patent foramen ovale and stroke. *Journal of Cardiology*, 56(2), 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2010.05.008>
128. Floria, M., Năfureanu, E., Iov, D., Dranga, M., Popa, R., Baroi, L., ... & Stătescu, C. (2022). Multimodality imaging approach of patent foramen ovale: practical considerations for transient ischemic attack/stroke. *Journal of Clinical Ultrasound*, 50(8), 1166-1176. <https://doi.org/10.1002/jcu.23325>
129. Mattle, H., Meier, B., & Nedeltchev, K. (2010). Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *International Journal of Stroke*, 5(2), 92-102. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2010.00413.x>

130. Alkheder, K. (2024). Acute ischemic stroke superimposed on acute pulmonary embolism in the presence of patent foramen ovale: a case report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.61036>
131. Jeong, H., Lee, H., Joung, J., Cho, Y., Je, D., Huh, K., ... & Huh, W. (2012). Renal infarction caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Kidney Research and Clinical Practice*, 31(3), 196-199. <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2012.06.003>
132. Lv, Y. (2024). Blood oxygen implications of obstructive sleep apnea (osa) combined with patent foramen ovale (pfo) in northwest, china.. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3891351/v1>
133. Schwarz, A., Lee, A., Gadallah, N., Wong, J., & Gupta, D. (2022). Obstructive sleep apnea (osa) and patent foramen ovale (pfo), the “perfect storm” for a cryptogenic stroke? case series of four patients. *Frontiers in Stroke*, 1. <https://doi.org/10.3389/fstro.2022.916154>
134. Tada, T., Fujita, M., Goto, T., Tamura, T., Ono, K., Kita, T., ... & Kimura, T. (2010). A case with sudden onset of position-dependent hypoxemia caused by reopening of foramen ovale. *Journal of Cardiology Cases*, 1(2), e88-e91. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2009.08.007>
135. Mojadidi, M., Bokhoor, P., Gevorgyan, R., Nouredin, N., Maclellan, W., Wen, E., ... & Tobis, J. (2015). Sleep apnea in patients with and without a right-to-left shunt. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(11), 1299-1304. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5190>
136. Elenizi, K. and Alharthi, R. (2021). Patent foramen ovale presenting with platypnoea-orthodeoxia syndrome and stroke after multi-organ resection. *BMJ Case Reports*, 14(2), e236784. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236784>
137. Salam, A., Mandal, S., Fathima, S., Rasthapuram, S., & Radhakrishnan, K. (2023). Platypnoea orthodeoxia syndrome and its association with cryptogenic ischaemic

stroke. The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh, 53(2), 109-110.
<https://doi.org/10.1177/14782715231159470>

138. Honěk, J., Šrámek, M., Šefc, L., Januška, J., Fiedler, J., Horváth, M., ... & Veselka, J. (2019). High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers. *Journal of Cardiology*, 74(6), 519-523.
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.04.014>

139. Mas, J., Guillon, B., Charles-Nelson, A., Domigo, V., Derex, L., Massardier, E., ... & Investigators, C. S. (2021). Patent foramen ovale closure in stroke patients with migraine in the close trial. the close-mig study. *European Journal of Neurology*, 28(8), 2700-2707. <https://doi.org/10.1111/ene.14892>

140. Węglarz, P., Spisak-Borowska, K., Bochenek, T., Konarska-Kuszevska, E., Machowski, J., Trusz-Gluza, M., ... & Calvert, P. A. (2020). Impact of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine headaches in patients with history of ischemic neurological events. *Advances in Interventional Cardiology*, 16(3), 315-320.
<https://doi.org/10.5114/aic.2020.99267>

141. Zou, R., Wang, S., Liu, P., Chen, D., Yan, J., Cai, H., ... & Wang, C. (2024). The association between patent foramen ovale and unexplained syncope in pediatric patients. *Italian Journal of Pediatrics*, 50(1), 2.

142. McCandless, R. T., Arrington, C. B., Nielsen, D. C., Bale Jr, J. F., & Minich, L. L. (2011). Patent foramen ovale in children with migraine headaches. *The Journal of pediatrics*, 159(2), 243-247.

143. Fu, X. and Li, M. (2023). Relationship between migraine and patent foramen ovale observed by contrast-enhanced transthoracic echocardiography. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 33(3), 352-354.
<https://doi.org/10.29271/jcpsp.2023.03.352>

144. Del Sette, M., Angeli, S., Leandri, M., Ferriero, G., Bruzzone, G. L., Finocchi, C., & Gandolfo, C. (1998). Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovascular Diseases*, 8(6), 327-330.

145. 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.
146. Demirtaş T., A., Oflazoğlu, B., Çelik, S. E., Anadol, Ü., & Forta, H. (2007). Prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *Turkish Soc Algol*. 19(4):39-42.
147. Dalla V, G., Guindani, M., Zavarise, P., Griffini, S., Pezzini, A., & Padovani, A. (2005). 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 phenotype. *The Journal of Headache and Pain*, 6, 328-330.
148. Iwasaki, A., Suzuki, K., Takekawa, H., Takashima, R., Suzuki, A., Suzuki, S., ... & Hirata, K. (2017). Prevalence of right to left shunts in japanese patients with migraine: a single-center study. *Internal Medicine*, 56(12), 1491-1495. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8099>
149. Eren, N., Bülbül, N., Tülüce, S., Nazlı, C., & Beckmann, Y. (2015). To be or not to be patent: the relationship between migraine and patent foramen ovale. *Headache the Journal of Head and Face Pain*, 55(7), 934-942. <https://doi.org/10.1111/head.12618>
150. Wahl, A., Praz, F., Tai, T., Findling, O., Walpoth, N., Nedeltchev, K., ... & Meier, B. (2010). Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. *Heart*, 96(12), 967-973. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.181156>
151. Liu, K., Wang, B., Ye, H., Song, S., & Pan, M. (2020). The correlation between migraine and patent foramen ovale. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.543485>
152. Türe, M., Akın, A., Kaya, İ. K., & Yavuz, Ş. (2021). Üfürüm ile Başvuran Çocukların Ekokardiyografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(2), 273-278.

153. Morandi, E., Anzola, G. P., Angelı, S., Melzı, G., & Onorato, E. (2003). Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment?. *Journal of interventional cardiology*, 16(1), 39-42.
154. Aydın, H., Bucak, I. H., & Geyik, M. (2021). Vitamin B12 and folic acid levels in pediatric migraine patients. *Acta Neurologica Belgica*, 121(6), 1741-1744.
155. Kılıç, B., & Kılıç, M. (2019). Evaluation of vitamin D levels and response to therapy of childhood migraine. *Medicina*, 55(7), 321.



9.2. Benzerlik Raporu

ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	299 words — 3%
2	acikerisim.dicle.edu.tr Internet	132 words — 1%
3	acikerisim.pau.edu.tr:8080 Internet	71 words — 1%
4	www.ozguryayinlari.com Internet	56 words — 1%
5	DEMİRAL, Meliha, SIRMAGÜL, Başar and KİREL, Birgül. "Endokrin Polikliniğine Başvuran Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri", Galenos Yayıncılık, 2016. Publications	22 words — < 1%
6	Soyal, Rukiye. "Prelacrimal Recess'in Sinus Maxillaris ön Duvarına Göre Yerleşiminin Endoskopik Endonasal Cerrahi Girişimler Açısından İncelenmesine İlişkin Bilgisayarlı Tomografi Çalışması", Necmettin Erbakan University (Turkey), 2023 ProQuest	22 words — < 1%
7	acikerisim.deu.edu.tr Internet	20 words — < 1%
8	dergipark.org.tr Internet	