



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MİGREN HASTALARINDA FOSSA CRANII POSTERIOR
ANATOMİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

EBRU OTU

ANATOMİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. NESLİHAN YÜZBAŞIOĞLU

İSTANBUL – 2021

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Anatomi
Tez Sahibi : Ebru OTU
Tez Başlığı : Migren Hastalarında Fossa Cranii Posterior Anatomisinin
Değerlendirilmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 08.01.2021

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

<u>Danışman</u>	<u>Kurumu</u>	<u>İmza</u>
Doç.Dr. Neslihan YÜZBAŞIOĞLU	İstanbul Medipol Üniversitesi	

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Bayram Ufuk ŞAKUL	İstanbul Medipol Üniversitesi
Prof.Dr. Niyazi ACER	Arel Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

EBRU OTU

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında, yüksek lisans eğitimim boyunca verdiği destek ile bu tezin gerçekleşmesini mümkün kılan değerli tez danışmanım,

Doç. Dr. Neslihan YÜZBAŞIOĞLU'na,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımcı olan, fikir ve görüşleriyle bana katkıda

bulunan Sn. Prof. Dr. Bayram Ufuk ŞAKUL'a, Sn. Prof. Dr. Alper ATASEVER'e ve Sn. Doç. Dr. Tuğrul ÖRMECİ'ye, desteğini hiçbir zaman esirgememiş olan Dr. Öğr. Üyesi Alpen ORTUĞ'a, Öğr. Gör. Selva ŞEN'e, Öğr. Gör. Gülsüm Buse ŞENOL'a, Öğr. Gör. Ali Osman KORKMAZ'a, Arş. Gör. Bahar TEKİN KAYA'ya, Arş. Gör. Kerem YILMAZTÜRK'e, Arş. Gör. Hilal Melis SEZER'e, Arş. Gör. Gamze ANSEN'e, Arş. Gör. Kadriye Betül PENÇE'ye, Arş. Gör. İsmail TÜRKTEN'e, Klinik Anatomi doktora öğrencisi Nureda NALÇACI'ya, Anatomi yüksek lisans öğrencileri Beyza Nur URUL'a, Melike Nur GİRİT'e, Semih Burak SÖZCÜ'ye, Gökhan KAHRAMAN'a Tarık Can EKİCİ'ye ve tüm Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı ailesine,

Yüksek lisans eğitimim boyunca maddi, manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan başta annem Fatma OTU, babam Sabri OTU ve biricik kardeşim Yunus Emre OTU olmak üzere tüm aileme ve arkadaşlarıma

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT.....	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3
4.GENEL BİLGİLER	5
4.1. Migren Tanımı.....	5
4.2. Migren Tarihçesi	5
4.3. Migren Epidemiyoloji	7
4.4. Migren Tanı ve Sınıflandırması	8
4.4.1. Aurasız migren.....	10
4.4.2. Auralı migren.....	10
4.5. Migren Ataklarının Fazları	11
4.5.1. Prodrom faz.....	12
4.5.2. Aura fazı	12
4.5.3. Baş ağrısı fazı.....	12
4.5.4. Postdrom faz	13
4.6. Migren Atağını Tetikleyen Faktörler.....	13
4.7. Migren Patofizyolojisi	14
4.8. Fossa Cranii Posterior Anatomisi.....	17
4.8.1. Fossa cranii posterior'daki yapılar.....	19
4.8.1.1. Medulla oblangata (bulbus)	19
4.8.1.2. Pons.....	20
4.8.1.3. Mesencephalon	21
4.8.1.4. Cerebellum.....	21

4.8.1.5. Ventriculus quartus (4. ventrikül).....	22
4.8.1.6. Fossa cranii posterior'da bulunan arterler	22
5.MATERYAL VE METOT	23
5.1. Olgular.....	23
5.2. MRG Protokolü	24
5.3. Görüntü Analizi ve Ölçümler	24
5.4. İstatistiksel Analiz	30
6.BULGULAR	31
6.1. Demografik Bilgilere Ait Bulgular.....	31
6.2. For. magnum Ön-Arka Çapının Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	32
6.3. Clivus Uzunluğunun Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması ..	32
6.4. Supraocciput Uzunluğunun Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	33
6.5. Prepontin Ön-Arka Mesafesinin Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	34
6.6. Tonsilla cerebelli Pozisyonunun Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	36
6.7. Tentorium cerebelli Eğiminin Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	37
6.8. FCP ve Arka Beyin (AB) Alanlarının Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	38
6.9. AB Alanı/FCP Alanı Oranının Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	39
7.TARTIŞMA	40
8.SONUÇ	50
9.KAYNAKLAR	51
10.EKLER.....	61
11.ETİK KURUL ONAYI.....	62
12.ÖZGEÇMİŞ	65

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

2B: İki boyutlu

3B: Üç boyutlu

A.: Arteria

AB: Arka beyin

AICA: A. inferior anterior cerebelli

CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid

FCP: Fossa cranii posterior

FCPKİ: Fossa cranii posterior kalabalıklık indeksi

fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

For.: Foramen

ICHD-3 beta: The International Classification of Headache Disorders, 3rd beta edition
(Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması-3 beta versiyon)

IHS: International Headache Society (Uluslararası Baş Ağrısı Derneği)

KSK: Kranioservikal kavşak

KYD: Kortikal yayılma depresyonu

MÖ: Milattan önce

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Milattan sonra

N.: Nervus

Os: Osseus

PACAP-38: Hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptid-38

PICA: A. inferior posterior cerebelli

Proc.: Processus

Tr.: Tractus

TN: Trigeminal nevrалji

TVS: Trigeminovasküler sistem

V.: Vena



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.4-1 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Migren Sınıflandırması (ICHD-3 beta versiyon).....	9
Tablo 4.4.1-1 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Aurasız Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyon).....	10
Tablo 4.4.2-1 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Auralı Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyon).....	11
Tablo 6.1-1 Kontrol ve auralı-aurasız migren alt gruplarına ilişkin yüzdeler.....	31
Tablo 6.1-2 Kontrol ve auralı-aurasız migren alt gruplarına ilişkin yaş bilgileri	31
Tablo 6.2-1 For. magnum ön-arka çapının kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	32
Tablo 6.2-2 For. magnum ön-arka çapının kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması	32
Tablo 6.3-1 Clivus uzunluğunun kontrol ve hasta grup arasında karşılaştırılması	32
Tablo 6.3-2 Clivus uzunluğunu kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması	33
Tablo 6.4-1 Supraocciput uzunluğunun kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	33
Tablo 6.4-2 Supraocciput uzunluğunun kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması	33
Tablo 6.5-1 Preontin ön-arka mesafesinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	34
Tablo 6.5-2 Preontin ön-arka mesafesinin kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması	34
Tablo 6.5-3 Preontin ön-arka mesafesinin auralı-aurasız hasta alt grupları ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	35
Tablo 6.5-4 Preontin ön-arka mesafesinin auralı-aurasız hasta alt grupları ve kontrol grubu arasında cinsiyete göre karşılaştırılması	35
Tablo 6.6-1 Tonsilla cerebelli pozisyonunun kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	36

Tablo 6.6-2 Tonsilla cerebelli pozisyonunun kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 6.7-1 Tentorium cerebelli eğimlerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	37
Tablo 6.7-2 Tentorium cerebelli'nin Twining çizgisine göre olan eğiminin kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 6.7-3 Tentorium cerebelli'nin supraocciput'a göre olan eğiminin kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 6.8-1 FCP ve AB alanlarının kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	38
Tablo 6.8-2 FCP alanının kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması	38
Tablo 6.8-3 AB alanının kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması	38
Tablo 6.9-1 AB alanı/FCP alanı oranlarının kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	39
Tablo 6.9-2 AB alanı/FCP alanı oranlarının kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 7-1 For. magnum Ön-Arka Çapı, Clivus Uzunluğu, Supraocciput Uzunluğu ve Prepontin Ön-Arka Mesafesinin farklı çalışmalardaki değerleri	43
Tablo 7-2 FCP Alanı, AB Alanı ve FCP Kalabalıklığının farklı çalışmalardaki değerleri.....	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 5.3-1 For. magnum ön-arka çap uzunluğu, clivus uzunluğu ve supraocciput uzunluğu ölçümleri.....	25
Şekil 5.3-2 Prepontin ön-arka mesafesinin ölçümü	26
Şekil 5.3-3 Tonsilla cerebelli pozisyonunun ölçümü.....	27
Şekil 5.3-4 Tentorium cerebelli eğimi ölçümleri	28
Şekil 5.3-5 FCP ve AB alanlarının ölçümü.....	29



1. ÖZET

MİGREN HASTALARINDA FOSSA CRANII POSTERIOR ANATOMİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan en yaygın hastalıklardan biri olan migrende, fossa cranii posterior (FCP) anatomisi değerlendirildi. FCP bölgesine ait morfometrik ölçümler yapılarak FCP ile migren arasında bir ilişkinin var olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılan ve migren tanısı alan 60 kişiden oluşan hasta grup (28 erkek, 32 kadın) ile migren tanısı almayan, başka sebeplerle MRG yapılan 50 kişiden oluşan kontrol grubu (25 erkek, 25 kadın) yer almaktadır. Hasta grubunda 20 auralı migren (3 erkek, 17 kadın) ve 40 aurasız migren (25 erkek, 15 kadın) hastası bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen T1 ağırlıklı manyetik rezonans (MR) görüntülerinde midsagittal kesit üzerinde for. magnum magnum ön-arka çapı, clivus uzunluğu, supraocciput uzunluğu, prepontin ön-arka mesafesi, tentorium cerebelli eğimi, FCP ve arka beyin (AB) alanı ölçülürken tonsilla cerebelli pozisyonu for. magnum üzerinde olmak koşulu ile en distalde yer alacak şekilde ölçüldü. Ayrıca AB alanının FCP alanına oranı ile FCP kalabalıklığı hesaplandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migren hastalarında for. magnum ön-arka çapı, clivus uzunluğu, supraocciput uzunluğu, tonsilla cerebelli pozisyonu, tentorium cerebelli eğimi, FCP alanı, AB alanı ve FCP kalabalıklığı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olmadığı saptandı ($p>0,05$). Migren hastalarında prepontin ön-arka mesafesinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Erkek migren hastalarında prepontin ön-arka mesafesinin kontrol grubundaki erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Kadınlarda aurasız migren alt grubunun auralı alt gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük prepontin ön-arka mesafesine sahip olduğu saptandı ($p<0,05$).

Anahtar Kelimeler: Fossa cranii posterior, Migren, MRG, Pons, Trigeminal sinir

2. ABSTRACT

EVALUATION OF POSTERIOR CRANIAL FOSSA ANATOMY IN MIGRAINE PATIENTS

In this study, the posterior cranial fossa anatomy (PFC) were evaluated in migraine disease which is one of the common disabling disorder. The aim of the study was to determine whether there were relationship between PFC morphometric parameters and migraine disease. This study consist of 60 migraine patients (28 male, 32 female) who were diagnosed with migraine and underwent magnetic resonance imaging (MRI) as migraine group and 50 patients (25 male, 25 female) who underwent MRI for other disease as control group. The migraine group were included 20 patients with aura (3 male,17 female) and 40 patients without aura (25 male, 15 female). Anteroposterior diameter of foramen magnum, length of clivus and supraocciput, anteroposterior distance of prepontine, slope of tentorium cerebelli, area of PFC and hindbrain parameters were measured with included T1 weighted midsagittal MRI scans in both groups. In addition, position of the cerebellar tonsil were measured according to tip of the cerebellar tonsil were localised most distally on condition that situated above of foramen magnum. Also the ratio of the hindbrain tissue area to PFC area was used to represent the crowdedness of the PFC. There was no statistically significantly difference between controls and patients with migraine in terms of anteroposterior diameter of foramen magnum, length of clivus and supraocciput, slope of tentorium cerebelli, position of the cerebellar tonsil, area of PFC and hindbrain ($p>0,05$). Compared with controls, patients with migraine had significantly lower anteroposterior distance of prepontine ($p<0,05$). Male migraine patients had significantly lower anteroposterior distance of prepontine compared to controls ($p<0,05$). In addition female migraine patients without aura had significantly lower anteroposterior distance of prepontine compared to female migraine patients with aura ($p<0,05$).

Keywords: Magnetic resonance imaging, Migraine, Pons, Posterior cranial fossa, Trigeminal nerve

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Uzun yıllardan beri insanoğlunun deneyimlediği en yaygın şikayetlerden biri olan baş ağrısı, birçok nedene bağlı gelişebilmektedir. Baş ağrısı bozukluklarının sınıflandırılmasında farklı sistemler bulunsa da tüm dünyada yaygın olarak Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society (IHS)) tarafından oluşturulan sınıflandırma sistemi kabul görmektedir. En son 2018 yılında güncellenen bu sınıflandırmaya göre baş ağrıları primer ve sekonder olmak üzere iki ana grup şeklinde toplanmakla beraber migren primer baş ağrısı grubunun altında yer almaktadır.

Patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılmayan migren hastalığında serebral kan damarlarında reaksiyonel değişimlerin olduğu bilinse de kesin nedeni tartışma konusudur. Bununla beraber, migren hastalarında iskemik orijinli olduğu düşünülen beyaz cevher hiperintensitesi, infratentorial bölgede hiperintensite ve beynin posterior sahasındaki kanlanmadan sorumlu damarlarda infarkt benzeri lezyonlara daha sık rastlanılmaktadır. Lezyonların özellikle cerebellum başta olmak üzere beynin posterior kanlanma sahasında ortaya çıktığı belirtilmektedir (1–3). Bu durumun oluşmasında; kafa tabanı, atlas ve axis kemikleri ile kafatasını servikal bölgeye bağlayan kas ve konnektif dokunun oluşturduğu kranioservikal kavşak (KSK) ve dura mater’de oluşabilecek malformasyonlar, yanlış dizilimler ve deformasyonların rolünün bulunduğu düşünülmektedir. Bu rolün, kranial boşluk ve spinal kanal arasındaki kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) akışına ait hidrodinamide bozulmaya bunun sonucunda ise a. vertebralis’e olan kan akımındaki azalmadan kaynaklandığı ifade edilmektedir. Migren ile ilişkili aura semptomunun, a. vertebralis’in cerebellum ile beraber beslenmesinden sorumlu olduğu medial temporal ve occipital loblara olan kan akımındaki azalmalar sonucunda gelişebileceği düşünülmektedir (4).

KSK’da gelişen anomalilerde fossa cranii posterior (FCP) ve for. magnum büyüklüğünün önemli role sahip olduğu belirtilmektedir (5). Özellikle FCP’nin yetersiz gelişmesine karşılık arka beynin normal gelişmesi sonucunda oluşan FCP kalabalıklığı, bazı hastalıkların altında yatan mekanizma olarak kabul görmektedir. FCP kalabalıklığına, başta Chiari malformasyonu tip 1 (CM1) hastalığı olmak üzere

trigeminal nevroj (TN), primer öksürme baş ağrısı, spontan intrakraniyal hipotansiyon ve hemifasiyal spazm hastalıklarında rastlanmaktadır (6).

Yapılan çalışmalar ile CM1 ve TN hastalıklarında migren baş ağrısı görülme sıklığının yüksek bulunması, bu hastalıkların altında yatan nedenlerin birbirine benzerlik gösterebileceği düşüncesini doğurmuştur (7,8). Bu doğrultuda çalışmamızda, migren hastalığında FCP kalabalıklığının etken rol oynayabileceği düşünülerek FCP morfometrisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Literatürde iki boyutlu (2B) manyetik rezonans (MR) görüntüleri üzerinden FCP kalabalıklığının değerlendirildiği çalışmalarda for. magnum ön-arka çapı, supraocciput ve clivus uzunlukları, prepontin ön-arka mesafesi, tonsilla cerebelli pozisyonu, tentorium cerebelli'nin Twining çizgisine ve supraocciput'a göre olan eğimleri, FCP alanı ve arka beyin alanı ölçümleri yapılmıştır. Çalışmamızda, bahsi geçen bu ölçümleri yaparak migrenli hasta ve kontrol gruplarında FCP morfometrisinin retrospektif olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Migren Tanımı

Migren, genellikle tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ile beraber geçici nörolojik, gastrointestinal, otonomik, kognitif, vestibüler ve emosyonel semptomların yer aldığı epizodik nörolojik bir hastalıktır (9,10). Genellikle çocuklukta yılda birkaç defa ile başlayıp yetişkinlikte haftada birkaç defaya çıkan baş ağrısı atakları, tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı tarzda, orta veya şiddetli olabilen ve fiziksel aktivite ile şiddetini arttıran bir seyir göstermektedir. Mevcut ağrıya, bulantı ve/veya kusma, ışık ve sestten rahatsız olma eşlik edebilmektedir (11,12). Ayrıca, migren hastalarının üçte birinde görsel, duyuşsal, motor bozukluklar ile konuşma ve beyin sapı bozukluklarını içeren ve 'aura' adı verilen geçici nörolojik semptomlar görülebilmektedir (13,14). Migren, kadınlarda yaşam boyunca gerçekleşen hormonal değişimlere bağlı olarak erkeklere oranla 3 kat daha sık görülmektedir (15). Migren her ne kadar yaşamı tehdit edecek herhangi bir durum oluşturmaya da atak şiddeti ve sıklığındaki artış ile kişinin günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayarak yaşam kalitesini azaltabilmektedir (16).

4.2. Migren Tarihçesi

Her insanın hayatında en az birkaç kez deneyimlediği baş ağrısının, insanlığın var olduğu tarihten itibaren görüldüğüne inanılmaktadır. Tarihte baş ağrısı ile ilgili ilk bilgilere milattan önce (MÖ) 7000'li yıllara ait neolitik çağda yaşamış insanlarda baş ağrısı için geliştirilmiş bir cihazla kafatasının delindiği 'trepanasyon' işlemi uygulamasında rastlanmaktadır. Baş ağrısına ilişkin ilk yazılı belgenin Sümerliler'e ait bir epik şiir olduğu tahmin edilmekle birlikte MÖ 1200'lü ve 1500'lü yıllarda Mısırlılar'a ait Ebers Papirüsü'nde baş ağrısı reçeteleri yer almaktadır (17).

MÖ 200'lü yıllarda Hipokrat, baş ağrısından önce tek bir gözde ortaya çıkan ışık parlaması şeklinde görülebilen 'görsel aura' semptomunu tanımlamış ve tek taraflı olan baş ağrısına kusmanın eşlik edebileceğini ifade etmiştir. Ayrıca baş ağrısının

egzersiz ve cinsel ilişki ile tetiklenerek kusma ile beraber azalabileceğini söylemiştir. Migren baş ağrısı, ilk kez kendisinde de migren bulunan Kapadokyalı Aretaeus (MÖ 2. yy) tarafından tanımlanmış olup baş ağrısını sefalalji, sefali ve heterokrania olmak üzere sınıflandırmıştır (18–20).

Yunanca ‘hemicrania’ kelimesinden türetilmiş olan migren kelimesi tarihte ilk kez milattan sonra (MS) 200’lü yıllarda Galen tarafından kullanılmıştır. Galen, migren baş ağrısının bulantı ve kusma ile ilişkili olduğundan yola çıkarak insan beyni ile abdomen arasında bir bağlantının bulunduğu öne sürmüştür. Bu nedenle migren ağrısının iltihap nedeniyle irrite olan beyin zarlarından kaynaklandığını iddia etmiştir (17,19)

İslam filozoflarından biri olan İbn-i Sina, El-Kânun fi’-Tıbb adlı eserinde migren ağrısının yeme-içme, ses ve ışıkla beraber kötüleştiği ve hastaların atak geçene kadar karanlık bir odada yalnız kalma ihtiyacı hissettiklerini açıklamaktadır. İslam filozoflarından biri olan Râzî, baş ağrısının menopoz, çocuk doğurma veya dismenore ile beraber gelişmesine dikkat çekerek migren ile hormonlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (21).

17. yüzyılda (yy) Thomas Willis, migren baş ağrısının beyin zarları içindeki arterler veya serebral arterlerdeki gerilmeler sonucunda geliştiğini öne sürmüştür. (22). Bu düşünceye karşı olarak 19. yy’da Edward Liveing migrenin beyinden kaynaklı bir ‘sinir kargaşası’ olduğu fikrini savunmuştur. Aynı dönemde Peter Wallwork, migrenin kaynağında aura ile tetiklenen vazodilatasyonun yer aldığını ifade etmiştir (23–25). 1940’lı yıllarda Harold Wolff tarafından yapılan çalışmada, kranial kan damarlarının uyarılması ile migren baş ağrısının ortaya çıkması sonucunda migrenin temelde vasküler bir hastalık olduğu düşüncesi yenilenmiştir (26–28). Ancak bu teori 1990’lı yıllarda migren tedavisinde etkili olan, nöral ve vasküler etkilere sahip sumatriptan ilacının bulunması ile beraber hem desteklenmiş hem de sorgulanmıştır (29,30). Günümüzde ise migren hastalığının gelişimi ve tedavisinde daha çok nöral mekanizmaların görev aldığı düşünülmektedir (31).

4.3. Migren Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre migren, dünyadaki en yaygın sağlık problemleri arasında altıncı, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık yaratan hastalıklar arasında ise ikinci sırada yer almaktadır (32). Migren prevalansı, cinsiyet, yaş, ırk ve gelir durumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir (33).

Dünya genelinde 1,04 milyar kişiyi etkileyen migren hastalığının prevalansı toplamda %14,4 olurken, kadın ve erkek cinsiyetlerindeki bu değer sırasıyla %18,9 ve %9,8 olarak bulunmuştur (34). Okul çağındaki çocukların (5-18 yaş) yaklaşık %10'unu migrenden etkilenmektedir. Puberte öncesindeki dönemde (<13 yaş) erkeklerde migren prevalansı kızlara göre daha yüksek iken puberte ile kızlarda erkeklere göre hızlı bir artış olur ve bu artış 40 yaşına kadar devam ettikten sonra azalmaya başlar (31,33,35).

Yapılan bir çalışmaya göre migren en fazla beyaz ırkta, en az Asya kökenli Amerikalılar'da olmakla beraber ırklar arasında migrenle ilişkili semptomların görülme sıklığında da farklılıklar bulunmuştur (36,37). Ayrıca migren prevalansının dünyada en yüksek Avrupa'da, en düşük ise Afrika ve Çin'de olduğu bilinmektedir (38,39). Türkiye'de yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışmada migrenin 1 yıllık prevalansı toplamda %16,4 olurken kadın ve erkek cinsiyetlerindeki bu değer sırasıyla %24,6 ve %8,5 olarak bulunmuştur. Ayrıca migren prevalansı kadınlarda 35-40 yaş aralığında en yüksek iken erkeklerde ise böyle bir farklılığın olmadığı görülmüştür (40).

Amerikan migren prevalansı ve önleme çalışmasına göre yaşam boyu migren insidansının kadınlarda %43, erkeklerde %18 olduğu, kadınlarda 20-24, erkeklerde ise 15-19 yaş aralığında en yüksek seviyeye ulaştıktan sonra yaşla beraber azaldığı tespit edilmiştir (41). Türkiye'de 2008-2013 yılları arasında yapılan çalışmada migren insidansı yıllık %2,38 bulunurken kadın ve erkek cinsiyetlerindeki değerler ise sırasıyla %2,98 ve %1,93'tür (42).

Migren prevalansının, Amerika Birleşik Devletleri'nde gelir durumu ile genellikle negatif ilişkili olduğu tespit edilmiş olmasına rağmen Avrupa'da böyle bir duruma rastlanmamaktadır (43,44). Türkiye'de de migren prevalansı her iki cinsiyette

işsizlerde daha yüksek bulunmuş ve kadınlarda gelir durumundaki azalma ile prevalansta artma olurken erkeklerde böyle bir farklılık görülmemiştir (40).

Migren prevalansının her iki cinsiyette de en yüksek olduğu 25-55 yaş aralığı, ekonomik üretkenliğin en fazla olduğu zamana denk gelmektedir (33). Migren hastalarının %53'ü baş ağrısı nedeniyle iş yapamaz hale geldiklerini veya yatak istirahatine ihtiyaç duyduklarını belirtirken %31'i işlerine veya okullarına gidemediğini rapor etmektedir (45). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, her yıl 25 milyon kişinin migren atakları nedeniyle işe veya okula gidememesi sonucunda 2,25 milyon euro'luk maddi bir zararın oluştuğu bulunmuştur (44). Bu rakam Amerikan Birleşik Devletleri'nde 19,6 milyon dolar iken Avrupa'nın genelinde 27 milyon euro'dur (46,47). Oluşan bu finansal maliyetler migreni aynı zamanda toplumsal bir sağlık problemi haline getirmektedir.

4.4. Migren Tanı ve Sınıflandırması

Migren hastalığına spesifik herhangi bir laboratuvar testi veya radyolojik değerlendirme yönteminin bulunmaması nedeniyle hastadan alınan ayrıntılı öykü tanı koymak için temel oluşturur. Buna karşın başka hastalıklar sonucunda gelişebilecek baş ağrısının dışlanabilmesi için ileri tetkiklerin yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalar tarafından verilen öyküde genellikle baş ağrısına ait özellikler ve beraberinde görülen semptomlar yer alır. Ancak birçok farklı baş ağrısı tipinin bulunması tanıyı zorlaştırabilir. Bu nedenle baş ağrısı tiplerinin, baş ağrısı etiyojisine, sıklığına ve şiddetine göre sınıflandırılması gerekli hale gelmektedir (48). Bu amaçla Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society (IHS)) tarafından ilk kez 1988 yılında yapılan ve yeni bilimsel gelişmeler doğrultusunda 2004 ve 2013 yıllarında revize edilmiş en son versiyonu olan 'The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition' (ICHD-3 beta versiyon) sınıflama sistemi tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (12).

Bu sınıflama sisteminde baş ağrıları başlıca primer baş ağrısı bozuklukları ve sekonder baş ağrısı bozuklukları olmak üzere iki temel grupta ele alınır. Primer baş ağrısı bozukluklarında herhangi bir nörolojik hastalıkla ilişkilendirilebilecek semptom ve

belirti bulunmazken, sekonder baş ağrısı bozukluklarında tümör, felç veya metabolik bozukluk gibi başka hastalıklara bağlı olarak gelişen bir baş ağrısı söz konusudur (48).

Primer baş ağrısı bozuklukları kategorisi altında yer alan migren, major olarak auralı veya aurasız olmak üzere iki temel alt gruba ayrılmakla beraber daha nadir görülen alt tipleri de bulunmaktadır (Tablo 4.4-1) (12).

Tablo 4.4-1 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Migren Sınıflandırması (ICHD-3 beta versiyon)

-
- 1. Migren**
 - 1.1 Aurasız migren**
 - 1.2 Auralı migren**
 - 1.2.1 Tipik auralı migren
 - 1.2.1.1 Baş ağrılı tipik aura
 - 1.2.1.2 Baş ağrısı olmadan tipik aura
 - 1.2.2 Beyin sapı auralı migren
 - 1.2.3 Hemiplejik migren
 - 1.2.3.1 Familial hemiplejik migren (FHM)
 - 1.2.3.1.1 Familial hemiplejik migren tip 1 (FHM1)
 - 1.2.3.1.2 Familial hemiplejik migren tip 2 (FHM2)
 - 1.2.3.1.3 Familial hemiplejik migren tip 3 (FHM3)
 - 1.2.3.1.4 Familial hemiplejik migren, diğer lokalizasyonlar
 - 1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren
 - 1.2.4 Retinal migren
 - 1.3 Kronik migren**
 - 1.4 Migren Komplikasyonları**
 - 1.4.1 Status migrenozus
 - 1.4.2 İnfarkt olmadan ısrarcı migren
 - 1.4.3 Migrenöz infarkt
 - 1.4.4 Migren aurası ile tetiklenen nöbet
 - 1.5 Olası migren**
 - 1.5.1 Aurasız olası migren
 - 1.5.2 Auralı olası migren
 - 1.6 Migren ile ilişkili epizodik sendromlar**
 - 1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık
 - 1.6.1.1 Periyodik kusma sendromu
 - 1.6.1.2 Abdominal migren
 - 1.6.2 Bening paroksizmal vertigo
 - 1.6.3 Bening paroksizmal tortikollis
-

4.4.1. Aurasız migren

Daha önce ‘yaygın migren’ ve ‘hemicrania simpleks’ isimleri ile tanımlanan aurasız migren, 4-72 saat süreli baş ağrısı ataklarının olduğu ve migren hastalarının yaklaşık %70’inde görülen bir migren alt tipidir. Aurasız migrende, tipik olarak başın bir yarımında lokalize, zonklayıcı, orta veya yüksek şiddetli, rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenebilen ağrıya bulantı, fotofobi ve fonofobi semptomları da eşlik etmektedir (12,49). Aurasız migrene ait tanı kriterleri Tablo 4.4.1-1’de verilmiştir.

Tablo 4.4.1-1 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği’nin Aurasız Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyon)

-
- A.** B ve D kriterlerini karşılayan en az beş atak
 - B.** 4-72 saat arasında süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya doğru tedavi edilmemiş)
 - C.** Aşağıdaki 4 özellikten en az ikisine sahip olan baş ağrısı
 1. Tek taraflı lokalize
 2. Zonklayıcı tarzda
 3. Orta veya şiddetli ağrı
 4. Rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenen veya aktiviteden kaçınmaya sebep olan ağrı
 - D.** Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birine sahip olma
 1. Bulantı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve/veya fonofobi
 - E.** Diğer ICHD-3 tanılarına ait kriterlerin karşılanmaması
-

4.4.2. Auralı migren

Önceden ‘klasik’ veya ‘komplike migren’ olarak da isimlendirilen auralı migren, yavaş şekilde gelişen, unilateral ve geçici görsel, duyuşsal ve diğer santral sinir sistemi semptomlarının ardından baş ağrısı ve diğer migren semptomlarının görüldüğü bir migren alt tipidir. Auralı migren, hastaların yaklaşık %20’sinde görülmektedir (12,49). Auralı migrene ait tanı kriterleri Tablo 4.4.2-1’de yer almaktadır.

Tablo 4.4.2-1 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin Auralı Migren Tanı Kriterleri (ICHD-3 beta versiyon)

-
- A.** B ve C kriterlerini karşılayan en az 2 atak
 - B.** Aşağıdaki tamamen geçici aura semptomlarından bir veya birden fazlasına sahip olma
 1. Görsel
 2. Duyusal
 3. Konuşma ve/veya lisan
 4. Motor
 5. Beyin sapı
 6. Retinal
 - C.** Aşağıdaki dört özellikten en az ikisine sahip olma
 1. En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede yavaşça gelişmesi ve/veya iki veya daha fazla semptomun başarılı şekilde gerçekleşmesi
 2. Her bir aura semptomunun 5-60 dakika arasında sürmesi
 3. En az bir aura semptomunun unilateral olması
 4. Aura ile beraber veya aura'dan sonraki 60 dakika içinde baş ağrısının gelişmesi
 - D.** Diğer ICHD-3 tanılarına ait kriterlerin karşılanmaması ve geçici iskemik atağın dışlanmış olması
-

4.5. Migren Ataklarının Fazları

Oldukça kompleks bir yapıya sahip olan ve toplamda birkaç gün sürebilen migren atağı, genellikle ayda 1-4 kez olacak şekilde tekrarlayabilmektedir (50,51). Migren atakları, baş ağrısı ile beraber serebral disfonksiyona bağlı olarak farklı dönemlerde ortaya çıkan birçok semptomu barındırması nedeniyle, birbirinden farklı fazları içerecek şekilde ele alınmalıdır (52). Fazlar, kolaylıkla fark edilen, stereotipik ve atak şiddetinin belirlenmesinde yol gösterici olan baş ağrısına göre tanımlanmaktadır. Buna göre klinikte bir migren atağı prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom faz olmak üzere dört farklı fazda incelenmektedir. Hastaların tümünde gözlenemeyebilen bu fazlar, birbirlerinden kesin sınırlar ile ayrılmamaktadır (50).

4.5.1. Prodrom faz

Migren hastalarının %20-60'ında, migren baş ağrısı başlamadan saatler veya günler öncesinde çeşitli öncül semptomların yer aldığı prodrom fazı gerçekleşmektedir (53,54). Öncül semptomlar içinde en fazla yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü ve ense sertliğine rastlanılmaktadır (55). Bu semptomlar genellikle migren tetikleyicisi olarak yanlış yorumlanabilmektedir (49). Ancak migren atağının başladığını işaret eden bu semptomlar hastaların %72'si tarafından doğru öngörülürse eğer baş ağrıları başlamadan 12 saat öncesine kadar tahmin edebilir (54,56).

4.5.2. Aura fazı

Migren hastalarının üçte birinde, baş ağrısı öncesinde, ağrı ile beraber veya ağrı olmadan ortaya çıkan geçici nörolojik semptomların görüldüğü fazdır (12,57). Bir migren atağı içinde aura fazı yer alıyorsa eğer auralı migren olarak adlandırılır. Ancak auralı migren hastalarının yalnızca 1/5'inde her migren atağında aura semptomları görülürken çoğunlukta aurasız migren atakları da görülmektedir (58). Bu faz genellikle baş ağrısından önce 5-20 dakika içinde gelişir ve 5-60 dakika süren görsel, duyuşal, lisan veya beyin sapı disfonksiyonu ile ilişkili bozuklukları içerir.

Auralı migren hastalarında %90 oranında en sık görsel aura semptomları, ikinci sıklıkta ise çoğunlukla görsel aura ile beraber ortaya çıkan parestezi semptomu yer alır. En az karşılaşılan aura semptomu ise ifade edici lisan bozukluğudur (31).

4.5.3. Baş ağrısı fazı

Hastalar tarafından rapor edilen migren baş ağrısı, genellikle tek tarafta (%60), zonklayıcı şekilde (%50) ve fiziksel aktivite ile şiddetlenme (%90) özelliklerine sahiptir (12). Hastalarda genellikle orta veya şiddetli ağrı meydana gelmektedir. Ağrı ortalama 1 saat içinde en şiddetli noktaya ulaşır ve yaklaşık 24 saat sürer (59,60). Tedavi edilmeyen baş ağrısı yetişkinlerde 4-72 saat, çocuklarda ise 2-72 saat

sürebilmektedir. Hastaların %75'inde baş ağrısına boyun ağrısı da eşlik etmektedir (61). Ağrı, günün her saatinde olabileceği gibi genellikle sabah uyanma ile gelişir (62,63).

Ağrı ile beraber vertigo, bulantı, kusma, dokunma, ışık, ses ve kokuya hassasiyet gibi semptomlar da görülebilmektedir. Duyusal uyaranlara hassasiyet olması nedeniyle hastalar, karanlık ve sessiz bir ortamda yalnız kalmak isterler (35,64).

4.5.4. Postdrom faz

Baş ağrısının azalmaya başlamasından kişinin kendini tamamen normal hissetmesine kadar geçen süre postdrom faz olarak adlandırılır. Migren hastalarının %80'inde görülebilen postdrom fazı genellikle 12 saatten kısa sürmekte olup hastaların yaklaşık %12'sinde 24 saatten uzun sürebilmektedir. Bu fazda yaygın olarak görülen semptomlar halsizlik, yorgunluk, uyku hali, konsantrasyonda güçlük, fofobi, sinirlilik ve bulantıdır (65–67).

4.6. Migren Atağını Tetikleyen Faktörler

Migren hastalarının %75'i, var olan koşullardaki değişimlere bağlı olarak atakların tetiklenmesine neden olabilen birçok faktör tanımlamaktadır (68). Ancak beynin bu faktörlere karşı olan duyarlılığı hastalarda günden güne değişkenlik gösterebilmektedir. Migren hastaları tarafından en çok rapor edilen tetikleyiciler arasında; stres, menstrüel siklus, açlık, hava, uyku bozukluğu, parfüm, parlak ışık, alkol, sigara, geç saatte uyuma, ısı artışı, yemek ve egzersiz yer almaktadır. Bu faktörlerden en az iki tanesinin eş zamanlı olarak gelişmesi sonucunda migren atağı tetiklenebilir (69).

4.7. Migren Patofizyolojisi

Geçmişten günümüze kadar migren hastalığının altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen halen migren patofizyolojisi ve tedavisi ile ilgili birçok bilinmeyen bulunmaktadır. Özellikle migrende baş ağrısının kaynağı ve hangi beyin bölgeleri tarafından başlatıldığına dair tartışmalar söz konusudur (70). Bununla beraber migren atağı sırasında birçok farklı semptomun ve nörolojik bozukluğun görülüyor olması migreni, patofizyolojisi kompleks bir hastalık haline getirmektedir (50). Migren patofizyolojisini açıklamada, 300 yıldan uzun süre boyunca vasküler ve nöral olmak üzere iki mekanizma hâkim olmuştur (71,72). Ancak son yıllarda literatürde daha çok nörovasküler ve metabolik mekanizmalar üzerine odaklanan çalışmalar yer almaktadır (73–75).

Vasküler teori, 17. yy'da Thomas Willis'in migren baş ağrısının serebral arterler veya beyin zarları içinde yer alan arterlerdeki gerilmelere bağlı oluştuğunu öne sürmesi ile gündeme gelmiştir (22,76). 20. yy'a kadar üzerinde çok fazla çalışma yapılmayan bu teori, Harold Wolff'un bilinci açık kişilerde yapmış olduğu kraniotomi sırasında Willis poligonundaki arterler ve proksimal dallarına, meningeal arterlere, büyük venlere, dural venöz sinüslere ve damarlara yakın bulunan dura mater kısımlarına uygulanan mekanik, termal veya elektriksel uyarıların sonucunda ekstrakranial bölgede zonklayıcı ağrının ortaya çıkması ile yeniden gündeme gelmiştir. Bu yapılara ait duyuşal innervasyon çoğunlukla trigeminal sinirin oftalmik dalı tarafından sağlanmaktadır (27). Bu bilgilerden yola çıkarak migren hastalığında gözlenen zonklayıcı tipteki baş ağrısının oluşmasında, nosiseptif uyarılara cevaben damarda gelişen vazodilatasyon ve buna bağlı olarak damar etrafındaki trigeminal sinir sonlanmalarının aktifleşmesinin görev aldığı öne sürülmektedir. Ayrıca bu teoriye göre aura semptomlarının ortaya çıkmasında, damarlarda gelişen vazokonstriksiyona bağlı olarak başlayan geçici iskeminin rol alabileceği öne sürülmüştür (26,71). Buna karşın yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında, auralı migren hastalarında baş ağrısının eş zamanlı olarak serebral kan akımındaki azalma ile başlaması ve serebral kan akımında artış olmasına rağmen ağrı azalma olması veya aurasız migren hastalarında kan akımında değişikliğin gözlenmemesi ile migren atağını tetiklemede yalnız damar vazodilatasyonun yeterli olmadığı

gösterilmiştir (77–79). Bu nedenle günümüzde daha çok vasküler değişimlerin nöral mekanizmalara sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (37).

Migren atağının tetiklenmesini başlatıcı bir beyin bölgesinin var olabileceği hipotezi nöral mekanizmalardan birisidir. Kesin olarak bilinen bir alan olmamakla beraber daha çok beyin sapı ve hipotalamus'ta ağrı modülasyonundan sorumlu alanlara odaklanılmaktadır (80,81). Her ne kadar tek bir beyin bölgesi migren atağını tetikleyebilse veya atağın tetiklenmesi için gereken eşiğin azaltılmasını sağlayabilse de tüm migren hastalarında ortak bir alanın olmadığı düşünülmektedir (58).

Diğer bir nöral mekanizmada ise migrenli beyinde somatosensorial, görsel, işitsel, kokusal ve nosiseptif uyanıların algılanması, uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde görevli beyin bölgelerindeki sinir hücrelerinin aşırı aktivasyonu sonucunda migren atağının tetiklendiği ifade edilir (82). Bu durumun, kortikal hücrelerin intrinsik uyarılabilirliğinden mi yoksa kortikal inhibisyonun yokluğundan mı kaynaklandığı tam olarak bilinmese de genetik varyasyonların etkili olabileceği öne sürülmektedir (83,84). Migren ile ilişkili genetik farklılıklara migrenin nadir görülen bir alt tipi olan familial hemiplejik migren hastalarında rastlanmıştır (85).

Migren patofizyolojisinin yalnızca vasküler veya nöral mekanizmalar ile açıklanamaması günümüzde daha bütüncül olan nörovasküler mekanizmanın kabul görmesine sebep olmuştur. Bu mekanizmaya göre migren hastalığında sıklıkla gözlenen zonklayıcı baş ağrısı ataklarının gelişmesinde trigeminovasküler sistemde oluşan aktivasyon ve sensitizasyonun rol aldığı ifade edilmiştir. Trigeminovasküler sistem (TVS), nuc. spinalis nervi trigemini'nin pars caudalis'i (nuc. caudalis trigemini), ggl. trigeminale, trigeminal sinirin üç dalı (n. ophthalmicus, n. maxillaris, n. mandibularis) ve nuc. caudalis trigemini'den üst seviyedeki kortikal bölgelere uzanan lifleri içerir. Aynı zamanda nuc. caudalis trigemini'nin C2'ye kadar uzanması nedeniyle C1-C2 spinal sinir kökleri ile alınan duyuşsal bilgiler de nuc. caudalis trigemini'ye ulaşır. TVS'ye ait lifler intrakranial ve ekstrakranial kan damarlarının innerve edilmesinde görev alır. Büyük serebral damarlar, pial damarlar, dura mater ve büyük venöz sinüsleri içeren ağrıya duyarlı intrakranial yapıların innervasyonu ggl. trigeminale'den köken alan ve başta trigeminal sinirin oftalmik dalı olmak üzere C1-C2 spinal sinirlerden de ayrılan myelinsiz C ve A delta lifleri tarafından yapılır (58,86).

İntrakranial yapıların mekaniksel, elektriksel veya kimyasal olarak uyarılması ile oluşan nosiseptif duyuların, damar duvarı boyunca dizili bulunan myelinsiz C ve A delta liflerini aktif hale getirmesi ile bu liflerden P maddesi (substans P), nörokinin A, glutamat, nitrik oksit, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptid-38 (PACAP-38) ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) gibi vazoaaktif nöropeptidlerin salınımı gerçekleşir (50). Bunun sonucunda plazma protein ekstrasvazasyonu, damar vazodilatasyonu ve mast hücre degranülasyonu gelişerek steril bir nörojenik inflamasyon oluşur. Bu durum trigeminal sinirde anterograde ve retrograde yönlü iletimin her ikisinin de gelişmesine sebep olur. Anterograde yönlü iletimde nuc. spinalis nervi trigemini'ye ulaşan nosiseptif duyunun burada göz ve göz çevresi, frontal, temporal ve oksipital alanlardaki deri ve kaslardan alınan sinyaller ile sinaps yapması sonucunda bu alanlarda da yansıyan ağrıların oluşmasına neden olur (87). Nuc. spinalis nervi trigemini'den beyin sapı, hipotalamus, bazal çekirdekler, talamus ve serebral kortekse iletilen sinyaller, migren ile ilişkili semptomların görülmesindeki neden olarak gösterilir (88,89). Ayrıca bu sinyallerin modülasyonunda locus coeruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi beyin sapı çekirdekleri, periaqueductal gri cevher, cingulate cortex ve insular korteksten inen fasilitatör ve inhibitör uyaran taşıyan yollar görev almaktadır (90). Retrograde yöndeki iletimde ise, ağrıya duyarlı yapılara ait damarlarda gelişen vazodilatasyon sonucunda ekstrasvazasyon oluşur ve trigeminal sinir uçları daha fazla aktif hale gelerek vazoaaktif nöropeptid salınmasına neden olur (91).

Beyin zarlarındaki nosiseptörler, tekrarlayan aktivasyonlar ile sensitif hale gelerek normalde ağrıya neden olmayacak uyarılara karşı nosiseptif cevabın gelişmesine bağlı olarak trigeminal sinir ile beyin zarlarına ait kan damarlarının bağlantı noktasında periferel sensitizasyon ortaya çıkarmaktadır. Bunun sonucunda ağrı eğilme, öksürme veya yürüme gibi durumlar ile şiddetli hale gelebilir (92). Periferel sensitizasyon, TVS ve talamus'un çekirdeklerinde anormal uyarılabilirliğe sebep olarak santral sensitizasyonu oluşturabilir. Buna bağlı olarak migren atakları sırasında ışığa hassasiyet ve allodini semptomları gelişebilir. Tekrarlayan santral sensitizasyon atakları ile beraber inen ağrı yolağındaki disfonksiyon gelişmesi migren semptomlarının ilerlemesine ve kronik hale gelmesine sebep olabilir (93,94).

TVS'nin aktivasyonunu başlatan mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber aura semptomlarının ortaya çıkmasına neden olduğu kabul edilen kortikal yayılma depresyonu (KYD) olayının rol aldığı düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında KYD ile damar etrafındaki sinirlerden salınan bazı moleküllerin beyin zarlarındaki nosiseptörleri aktive ederek baş ağrısı oluşturabileceği bulunmuştur (93,95). Ancak çoğu migren hastasında aura semptomlarının ortaya çıkmaması, auralı migren hastalarında bile aurasız atakların gözlenebilmesi ve ilaçla tedavide bazı hastaların aura semptomları ortadan kalkarken baş ağrısının devam etmesi nedeniyle kesin olarak kabul görmüş değildir (95,96).

4.8. Fossa Cranii Posterior Anatomisi

Basis cranii interna, calvaria kaldırıldığında görülen cavitas cranii tabanının üstten görünen yüzü olup fossa cranii anterior, fossa cranii media ve fossa cranii posterior (FCP) olarak adlandırılan üç çukur tarafından farklı bölgelere ayrılır. Bu çukurlar beynin farklı kısımları için adeta bir yatak görevi görmektedir (97–99). Fossa cranii anterior ile fossa cranii media arasındaki sınırı os sphenoidale'nin ala minor'u, fossa cranii media ile FCP arasındaki sınırı ise os temporale'nin pars petrosa'sı oluşturur (100).

Cavitas cranii'nin yaklaşık 1/8'ini oluşturan, diğer iki çukura göre daha büyük ve derin olan fossa cranii posterior; medulla oblongata (bulbus), pons ve mesencephalon tarafından oluşturulan beyin sapı (truncus cerebri) ile cerebellum'a ev sahipliği yapmaktadır. Beyine ait bu kısımlarda birçok önemli yapının bulunmasından dolayı FCP, oldukça kompleks bir anatomiye sahip olup bilinç ve hayati fonksiyonların korunması, baş, gövde ve ekstremitelerde motor ve duyu innervasyonunun sağlanması, denge ve yürümenin gerçekleştirilmesi gibi fonksiyonların yerine getirilmesinde önemli olan bir çukurdur (98,100–102).

Os parietale ve os sphenoidale'den de küçük katılımların olduğu FCP, asıl olarak os occipitale ve os temporale tarafından oluşturulmaktadır. FCP önde os sphenoidale'nin dorsum sellae'sı ve corpus'u ile beraber os occipitale'nin pars basilaris'i, yanlarda os temporale'nin pars petrosa'sının margo superior'u ile arkada os occipitale'nin pars

squamosa'sının sulcus sinus transversi seviyesine uzanan kısmı tarafından sınırlandırılır. Fossa cranii posterior'un tabanı os occipitale'nin pars basilaris'i, pars lateralis'i ve squama occipitalis'i ile beraber os temporale'nin pars mastoideus'u tarafından oluşturulur. Tavanını ise cerebellum ile beynin occipital lobunu birbirinden ayıran yarım ay şeklindeki dura mater katlantısı olan tentorium cerebelli yapar (100,102,103).

FCP'nin en derin kısmında ortada yer alan, cranium'un en büyük deliği olan ve os occipitale tarafından oluşturulan for. magnum'un ön ve arka kenarları sırasıyla basion ve opisthion olarak adlandırılır. Bulbus'un geçişine izin vererek medulla spinalis ile beyni birbirine bağlayan for. magnum aynı zamanda a. vertebralis, aa. spinales posteriores, n. accessorius'un pars spinalis'i, beyin zarları ve plexus basilaris ile plexus venosus vertebralis internus arasındaki bağlantıların geçişine imkan sağlamaktadır (99,102,103).

For. magnum'un önünde yer alan os occipitale'nin pars basilaris'i ile önündeki corpus ossis sphenoidale'nin 20-32 yaşlarında birleşmesi sonucunda for. magnum'un önünde yükselen clivus yüzeyi oluşturulur (98,104). Clivus, for. magnum'dan os sphenoidale'nin dorsum sellae'sına doğru gagaya benzer şekilde uzanarak bulbus'un oturması için bir yüzey oluşturur (98,99,102). Clivus'un yanlarında yer alan os temporale'nin pars petrosa'sı ile os occipitale'nin pars basilaris'i arasında sulcus sinus petrosi inferioris bulunur (103).

For. magnum'un kenarlarında, condylus occipitalis'lere yakın olacak şekilde VII. kranial sinirin kafatasını terk ettiği canalis nervi hypoglossi'nin iç deliği bulunmaktadır (99,102).

Os occipitale'nin pars lateralis'ine ait incisura jugularis'i ile os temporale'nin pars petrosa'sına ait incisura jugularis'inin birleşmesi sonucunda for. magnum'un lateralinde yer alan for. jugulare oluşur (102). İçinden önden arakaya doğru olacak şekilde sinus sigmoideus, XI., X. ve IX. kranial sinirler ve sinus petrosus inferior geçmektedir. For. jugulare'den arkaya ve dışa doğru uzanan sulcus sinus sigmoidei, squama occipitalis'in iç yüzünde dışa doğru uzanan sulcus sinus transversi ile birleşir. İki taraftan gelen sulcus sinus transversi'lerin birleşim yerine protuberentia occipitalis interna denir (98,100). For. magnum'un arkasında orta hatta yer alan protuberentia

occipitalis interna'dan aşağıya doğru uzanan çıkıntı crista occipitalis interna iken yukarı doğru uzanan oluk ise sulcus sinus sagittalis superior olarak adlandırılır (98,105). Böylelikle FCP'nin arka kısmı dört çukura bölünmüş olur. Üstteki iki çukur fossa cerebralis olarak adlandırılır ve içine beynin hemisferleri oturur. Alttaki iki çukur ise fossa cerebellaris olarak isimlendirilir ve içine cerebellum'un hemisferleri oturur (98,102). For. jugulare'den geçtikten sonra v. jugularis interna olarak devam eden sinus sigmoideus'a, sinus petrosi inferior da katılır (103).

For. jugulare'nin arkasında, canalis condylaris adı verilen ve içinden v. emissaria'nın geçtiği bir kanal vardır. For. jugulare'nin ön ve üst kısmında, pars petrosa'nın ise arka yüzünde meatus acusticus internus bulunur. Bu deliğin içinden de VII. ve VIII. kranial sinirler ile a.-v. labryinthi geçmektedir (98,99).

4.8.1. Fossa cranii posterior'daki yapılar

FCP beyin sapının bulbus, pons ve mesencephalon bölümleri ile beraber cerebellum ve 4. ventrikülü içermektedir. Ayrıca beyin sapı bölümlerindeki ilk ikisi hariç diğer tüm kranial sinirlere ait çekirdekler, kranial sinirler ile ilgisi olmayan çekirdekler (nuc. gracilis-cuneatus, nuc. formatio reticularis vb) ve birçok arter-ven bulunmaktadır (98,102).

4.8.1.1. Medulla oblangata (bulbus)

Aşağıda medulla spinalis yukarıda ise pons ile bağlantılı olan bulbus, tentorium cerebelli'nin altında ve for. magnum'un üzerinde yer alır. Medulla spinalis ile aralarında belirgin bir sınır olmamasına karşın for. magnum seviyesine denk gelen 1. servikal spinal sinirin çıkış yeri ikisi arasındaki sınırı oluşturur. Bulbus ile pons arasındaki oluk sulcus bulbopontinus olarak adlandırılır ve buradan medialden laterale doğru sırasıyla VI., VII. ve VIII. kranial sinirler beyni terk eder (100,106).

Medulla spinalis'in ortasında yer alan canalis centralis, bulbus içinde yukarı doğru ilerleyerek 4. ventrikül boşluğu olarak genişler. Bulbus ön yüzündeki fissura mediana

anterior'un yanlarında tr. corticospinalis'e ait aksonlar tarafından oluşturulan ve pyramis bulbi olarak adlandırılan şişkinlikler bulunmaktadır (100). Pyramis'lerin posterolateralinde yer alan kabartılara ise oliva denilmektedir. Pyramis ile oliva arasında oluşan oluktan XII. kranial sinir çıkmaktadır. Oliva'nın arkasında yer alan pedunculus cerebellaris inferior, cerebellum ile bulbus'u birbirine bağlar. Oliva ile pedunculus cerebellaris inferior arasından ise IX., X. ve XI. kranial sinirler ve XI. kranial sinirin kranial parçası çıkmaktadır. Bu çıkış yerlerinin arkasında yer alan tuberculum trigeminale'nin derininde başa ait ağrı duyusu ile ilgili nuc. tractus spinalis nervi trigemini bulunur (97).

Bulbus'ta kalp atışı ve solunum hızı gibi hayati fonksiyonların yönetiminden sorumlu merkezler, IX., X., XI. ve XII. kranial sinirlere ait çekirdekler ile beraber inen ve çıkan yollar bulunmaktadır. Bulbus'un beslenmesinden a. vertebralis ve dalları sorumludur (100,106).

4.8.1.2. Pons

Beyin sapının orta bölümü olan pons, tentorium cerebelli'nin altında kalacak şekilde yerleşmiş ve yukarıda mesencephalon ile devam etmektedir (100). Ön tarafında yer alan cisterna pontis aracılığı ile clivus'a komşudur (107). Yan taraflarında bulunan pedunculus cerebellaris medius'lar ile cerebellum'a bağlanmaktadır. Pons ile pedunculus cerebellaris medius'ların birleşim yerinden ise n. trigeminus beyni terk eder. Pons'un ön yüzünde orta hatta yer alan oluk sulcus basilaris olarak adlandırılır ve burada a. basilaris bulunur. Ön yüzü ayrıca os sphenoidale'nin dorsum sellae'sı ve os occipitale'nin pars basilaris'i ile komşudur (106).

Cerebellum tarafından örtülü olan arka yüz ise, dış yan taraflarda pedunculus cerebellaris medius'lar tarafından sınırlandırılmış olup 4. ventrikül tabanı olan fossa rhomboidea'nın üçgen şeklindeki üst yarısını oluşturmaktadır. Pons'ta V., VI., VII. ve VIII. kranial sinirlere ait çekirdekler ile beraber önemli inen ve çıkan yollar bulunmaktadır. Pons'un beslenmesinden, a. basilaris, a. cerebellaris superior ve a. cerebellaris inferior anterior sorumludur (100,106).

4.8.1.3. Mesencephalon

Beynin en küçük parçası olan mesencephalon, pons ile diencephalon arasında yer alır ve beyin tarafından üstten tamamen örtülmüştür. Pons ile olan sınırını ön yüzden sulcus pontocruralis, arka yüzden ise n. trochlearis oluşturur (106). Mesencephalon'un anterolateral yüzeyi boyunca bulunan crus cerebri'lerin arasındaki çöküntü fossa interpeduncularis olarak adlandırılır ve buradan III. kranial sinir beyni terk eder. Arka yüzünde ise colliculus superior ve colliculus inferior olmak üzere 2 çift şişkinlik bulunur. Colliculus inferior'ların aşağısında kalacak şekilde orta hattan IV. kranial sinir çıkmaktadır (102).

Öne doğru eğimli olan ve incisura tentorium'dan geçerek yükselen mesencephalon'un, içinden 3. ventrikülü 4. ventriküle bağlayan aqueductus cerebri geçmektedir. Ayrıca III. ve IV. kranial sinirlere ait çekirdekler bulunmaktadır. Mesencephalon'un beslenmesi genellikle a. cerebri posterior ile sağlanmaktadır (100).

4.8.1.4. Cerebellum

Rhombencephalon'nun en büyük parçası olan cerebellum, bulbus, pons ve 4. ventrikül'ün arkasında, tentorium cerebelli'nin altında yer almaktadır. Cerebellum'un yan taraflarında hemispherium cerebelli ve bunların ortasında yerleşen vermis cerebelli denilen parçaları bulunmaktadır (100). Cerebellum'un bulbus, pons ve mesencephalon'a bağlanmasını sağlayan ayakçıklar sırasıyla pedunculus cerebelli superior, medius ve inferior olarak adlandırılır. Cerebellum birçok reseptör ve merkezden impuls almasına rağmen primer olarak iskelet kaslarının isteğimiz dışındaki tonusunu ayarlama ve dengeyi koruyabilmek için hareketlerin birbiri ile uyum içinde yapılmasını sağlamada görev alır. A. superior cerebelli, a. inferior posterior cerebelli (PICA) ve a. inferior anterior cerebelli (AICA) tarafından beslenir (106).

4.8.1.5. Ventriculus quartus (4. ventrikül)

Çadır şeklindeki 4. ventrikül, bulbus, pons ve cerebellum arasında kalan ve içini beyin omurilik sıvısını üreten ependim hücrelerinin döşediği boşluğa verilen isimdir. Çadırın eşkenar dörtgen şeklindeki tabanı fossa rhomboidea olarak adlandırılır ve bulbus'un üst yarımının arka yüzü ile pons'un tüm arka yüzü tarafından oluşturulur. Yanlarda recessus lateralis'ler tarafından sınırlandırılan taban, yukarıda aqueductus cerebri, aşağıda ise canalis centralis olarak devam etmektedir. Çadırın tavanı veya arka kenarı ise cerebellum'un ön yüzünden içeri doğru giren tegment ventriculi quarti tarafından oluşturulur. Arka kenarın alt yarısında, orta hatta bulunan apertura mediana ventriculi quarti (for. Magendi) ve apertura lateralis ventriculi quarti (for. Luschka) açıklıkları ile 4. ventrikül subaraknoid aralığa bağlanır. Çadırın yan duvarlarını ise pedunculus cerebellaris superior'lar ve pedunculus cerebellaris inferior'lar yapar (106).

4.8.1.6. Fossa cranii posterior'da bulunan arterler

Beynin beslenmesinde, çift sayıdaki a. carotis interna (internal karotid sistem) ile a. vertebralis ve devamındaki a. basilaris (vertebrobaziler sistem) görev alır. Bu arterler birbirleri ile anastomoz yaparak circulus arteriosus cerebri'yi oluşturur. Vertebrobaziler sistem, beyin sapı, cerebellum ile occipital ve temporal lobun bir kısmını besler. Bu sistemdeki herhangi bir dolaşım bozukluğu beyin sapı ve cerebellar disfonksiyona neden olur.

A. vertebralis'in kafatası içindeki dalları; rr. meningei, a. spinalis anterior, a. spinalis posterior ve a. cerebellaris posterior inferior'dur. İki taraftaki a. vertebralis'in pontomeduller bileşkede birleşmesi ile a. basilaris oluşur. A. basilaris'e ait dallar ise a. cerebellaris anterior inferior, aa. pontis, a. cerebellaris superior ve a. cerebri posterior'dur (105).

5. MATERİYAL VE METOT

5.1. Olgular

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/02/2020 tarihli 150 no'lu kararı ile onaylanmış olup İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı ve Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Çalışmamız, Ocak 2016 ve Temmuz 2020 tarihleri arasında Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi Nöroloji polikliniğine baş ağrısı şikâyeti ile başvuran, International Classification of Headache Disorders- 3 Beta (ICHD-3 Beta) tanı kriterleri ve Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikine göre migren tanısı alan (auralı ve aurasız) 18-55 yaş aralığındaki 60 migren hastasının bulunduğu hasta grubu ve başka sebeplerle MRG çekimi yapılan 50 kişilik kontrol grubunun dahil edildiği retrospektif bir klinik çalışmadır. Çalışmamızdaki kontrol grubuna, Kulak Burun Boğaz polikliniğine baş ağrısı olmadan baş dönmesi, ses tellerindeki bozukluklar ve işitme kaybı gibi şikayetler ile başvuran ve MRG tetkiki yapılan 18-55 yaş aralığındaki kişiler dahil edilmiştir.

Çalışmadaki dışlama kriterleri:

- Migren dışında baş ağrısı yapabilecek tüm durumlar
- Chiari malformasyonu
- Tonsillar herniasyon
- Kraniofasiyal anomaliler
- Osteoporoz
- Travma
- Tümör

5.2. MRG Protokolü

1.5 ve 3 Tesla MR (Achieva; Philips medical Systems, Best, Netherlands) ile 8 kanallı baş koili kullanılarak T1W 3D SENSE sekansına göre 25 ms repetition time (TR) ve 4589 ms echo time (TE) sahip görüntüler alınmıştır. İş istasyonunda (Philips İntelli Space) rekonstrüksiyonu yapılarak 1 mm kesit kalınlığına ve 1 mm kesit aralığına sahip sagittal, coronal ve axial görüntüler elde edilmiş ve ölçümler T1 ağırlıklı sagittal görüntüler üzerinde aynı kişi tarafından yapılmıştır.

5.3. Görüntü Analizi ve Ölçümler

Çalışmamızda ölçümlerin yapıldığı midsagittal kesit seviyesinin bulunmasında; corpus callosum'un genu ve splenium kısımlarının, aqueductus cerebri'nin ve gl. pituitaria'nın infundibulum kısmının görülebilmesi kriterleri kullanılmıştır. Midsagittal kesit ve tonsilla cerebelli'nin en distalde kaldığı kesit üzerinde anatomik noktalar arasındaki mesafe, açı ve alan ölçümleri ayrı ayrı yapılmıştır.

5.4. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 programı ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi, tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Kategorik veriler frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



6. BULGULAR

6.1. Demografik Bilgilere Ait Bulgular

Çalışmamızda, 18-55 yaş arasında olmak üzere hasta grubunda 20 auralı migren, 40 aurasız migren olmak üzere toplam 60 ve kontrol grubunda toplam 50 kişi yer almaktadır. Hasta ve kontrol gruplarına ait olgu yüzdeleri ve demografik bilgiler Tablo 6.1-1 ve Tablo 6.1-2’de yer almaktadır.

Tablo 6.1-1 Kontrol ve auralı-aurasız migren alt gruplarına ilişkin yüzdeler

	Aurasız migren	Auralı migren	Kontrol	Toplam
Cinsiyet				
Kadın	15 (%37,5)	17 (%85)	25 (%50)	57 (%51,8)
Erkek	25 (%62,5)	3 (%15)	25 (%50)	53 (%48,2)

Tablo 6.1-2 Kontrol ve auralı-aurasız migren alt gruplarına ilişkin yaş bilgileri

	Aurasız migren	Auralı migren	Kontrol	Toplam
Cinsiyet				
Kadın	36,9 ± 8,5	33,5 ± 7,6	37,9 ± 10,5	36,3 ± 9,2
Erkek	34,1 ± 7,4	41,7 ± 9,9	38,1 ± 7,7	36,4 ± 7,9

6.2. For. magnum Ön-Arka Çapının Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

For. magnum ön-arka çapı hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.2-1 For. magnum ön-arka çapının kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
For. magnum ön-arka çapı	35,1 ± 2,4	35,6 ± 2,3

For. magnum ön-arka çapının hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.2-2 For. magnum ön-arka çapının kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	34,1 ± 2	34,8 ± 2,4
Erkek	36,3 ± 2,3	36,4 ± 2

6.3. Clivus Uzunluğunun Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

Clivus uzunluğu hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.3-1 Clivus uzunluğunun kontrol ve hasta grup arasında karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
Clivus uzunluğu	44,8 ± 4,4	44,7 ± 4,4

Clivus uzunluğunu hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.3-2 Clivus uzunluğunu kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	41,9 ± 3,1	41,9 ± 4,1
Erkek	48,1 ± 3,3	47,5 ± 2,6

6.4. Supraocciput Uzunluğunun Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

Supraocciput uzunluğu hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.4-1 Supraocciput uzunluğunun kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
Supraocciput uzunluğu	39,5 ± 5,1	40,7 ± 4,8

Supraocciput uzunluğunun hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.4-2 Supraocciput uzunluğunun kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	40 ± 5,6	39,9 ± 4,7
Erkek	38,9 ± 4,4	41,6 ± 4,8

6.5. Preontin Ön-Arka Mesafesinin Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

Preontin ön-arka mesafesi hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 6.5-1 Preontin ön-arka mesafesinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
Preontin ön-arka mesafesi	$3,4 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,2$

Preontin ön-arka mesafesi hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$), erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 6.5-2 Preontin ön-arka mesafesinin kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	$3,2 \pm 1,3$	$3,6 \pm 1,2$
Erkek	$3,6 \pm 1,5$	$4,7 \pm 1,1$

Prepontin ön-arka mesafesi, hasta grubunun auralı ve aurasız olmak üzere alt gruplara ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmasında aurasız ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Auralı grup ve diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 6.5-3 Prepontin ön-arka mesafesinin auralı-aurasız hasta alt grupları ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması (mm)

	Aurasız migren	Auralı migren	Kontrol
Prepontin ön-arka mesafesi	$3,3 \pm 1,5b$	$3,7 \pm 1,2ab$	$4,1 \pm 1,2a$

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Prepontin ön-arka mesafesi, hasta grubunun auralı ve aurasız olmak üzere alt gruplara ayrılarak kontrol grubu ile cinsiyete göre karşılaştırılmasında aurasız ve auralı gruptaki kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplar arasında erkek cinsiyetine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 6.5-4 Prepontin ön-arka mesafesinin auralı-aurasız hasta alt grupları ve kontrol grubu arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (mm)

	Aurasız migren	Auralı migren	Kontrol
Cinsiyet			
Kadın	$2,6 \pm 1,1a$	$3,8 \pm 1,2b$	$3,6 \pm 1,2ab$
Erkek	$3,7 \pm 1,6$	$3 \pm 0,9$	$4,7 \pm 1,1$

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

6.6. Tonsilla cerebelli Pozisyonunun Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tonsilla cerebelli pozisyonu hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.6-1 Tonsilla cerebelli pozisyonunun kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
Tonsilla cerebelli'nin pozisyonu	$1,1 \pm 1,1$	$1,6 \pm 1,7$

Tonsilla cerebelli pozisyonu hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.6-2 Tonsilla cerebelli pozisyonunun kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (mm)

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	$1,1 \pm 1$	$1,6 \pm 1,4$
Erkek	$1,2 \pm 1,2$	$1,7 \pm 2$

6.7. Tentorium cerebelli Eğiminin Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

Tentorium cerebelli'nin Twining çizgisine ve supraocciput'a göre olan eğimleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.7-1 Tentorium cerebelli eğimlerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması (°)

	Hasta	Kontrol
Tentorium cerebelli'nin Twining çizgisine göre eğimi	39,5 ± 3,7	38,6 ± 3,8
Tentorium cerebelli'nin supraocciput'a göre eğimi	96,8 ± 7,9	95,1 ± 6,4

Tentorium cerebelli'nin Twining çizgisine ve supraocciput'a göre olan eğimlerinin hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.7-2 Tentorium cerebelli'nin Twining çizgisine göre olan eğiminin kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (°)

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	39,9 ± 4	39 ± 4,3
Erkek	39,1 ± 3,4	38,2 ± 3,3

Tablo 6.7-3 Tentorium cerebelli'nin supraocciput'a göre olan eğiminin kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (°)

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	95,2 ± 8,2	94,7 ± 8,2
Erkek	98,6 ± 7,2	95,5 ± 4

6.8 FCP ve Arka Beyin (AB) Alanlarının Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

FCP ve AB alanları hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.8-1 FCP ve AB alanlarının kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması (mm^2)

	Hasta	Kontrol
FCP alanı	3442,1 \pm 295,4	3478,4 \pm 323
AB alanı	2348,6 \pm 169,8	2373,9 \pm 217,2

FCP alanı hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.8-2 FCP alanının kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (mm^2)

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	3308,7 \pm 297,6	3249 \pm 207,3
Erkek	3594,6 \pm 209,2	3707,8 \pm 245,8

Arka beyin alanı hasta ve kontrol grup arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,050$).

Tablo 6.8-3 AB alanının kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması (mm^2)

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	2267,7 \pm 159	2230,6 \pm 157,8
Erkek	2441,1 \pm 131,8	2517,3 \pm 169,1

6.9 AB Alanı/FCP Alanı Oranının Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

AB alanı/FCP alanı oranı hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.9-1 AB alanı/FCP alanı oranlarının kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol
AB alanı/FCP alanı	$0,68 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,04$

AB alanı/FCP alanı oranı hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6.9-2 AB alanı/FCP alanı oranlarının kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	$0,69 \pm 0,04$	$0,69 \pm 0,04$
Erkek	$0,68 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,03$

7. TARTIŞMA

Literatürde yapılan çalışmalar ile migren hastalarında iskemik orijinli, özellikle beynin posterior sahasının kanlanmasıyla sorumlu damarlarda infarkt benzeri lezyonlara sık rastlanıldığı gösterilmiştir (1–3). Bu lezyonların, KSK ve dura mater’de oluşan anomaliler sonucunda BOS ve kan akımındaki azalmalara bağlı olarak kraniospinal hidrodinamikteki değişiklikler ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu değişiklikler klinikte migren, iskemi ve sersemlik gibi belirtiler ile kendini gösterebilmektedir (2,108). KSK anomalileri ile değişen kraniospinal hidrodinaminin a. ve v. vertebralis’te kan akımını azaltarak kronik iskemi ve ödemi açığa çıkartacağı düşünülmektedir. Bununla beraber kronik ödemin beyinde perfüzyon ve arteriyel basıncı düşürerek oksidatif stres açığa çıkarabileceği de bilinmektedir (4). Migrenli beyinde ise açığa çıkan bu stresin nörojenik inflamasyonu tetikleyebileceği tahmin edilmektedir (109).

KSK’ya ait malformasyonlar arasında Chiari malformasyonları, anormal clivo-axial açı, posterior fossa’nın hipoplazisi, for. magnum’un hipoplazisi, baziler invajinasyon ve platibazi gibi anomaliler yer almaktadır (4). Bu bilgilerden yola çıkarak Asal ve ark., 65 migren tanılı ve 65 sağlıklı kişiden oluşan tanı ve kontrol gruplarında MR görüntülerini kullanarak migren hastalığı ile kafa tabanı açıları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışma sonuçlarında migren hastalarında kontrol grubuna göre modifiye bazal açı ve clivo-axial açıda anlamlı farklılık bulunurken migren hastalarından 5’inde baziler invajinasyon tespit edilmiştir. Bunun sonucunda migren ile kafa tabanı açıları arasında bir ilişkinin var olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmaya migren alt gruplarının dahil edilmemesi veya diğer morfometrik uzunluk ölçümlerinin yapılmaması bu çalışmanın limitasyonları olarak belirtilmektedir (110).

CM1, TN, primer öksürme baş ağrısı, spontan intrakraniyal hipotansiyon ve hemifasiyal spazm gibi hastalıklarda rolü olduğu düşünülen FCP kalabalıklığının değerlendirilmesinde FCP morfometrisi önemli role sahiptir (5). CM1 hastalığında, FCP kalabalıklığı nedeniyle tonsilla cerebelli’nin for. magnum’un en az 3-5 mm altına herniasyonu söz konusudur. Kaplan ve ark.’nın CM1 hastalığında migren görülme sıklığını araştırdıkları çalışmalarında, 73 CM1 hastasının %15,06’sında migren

gözlenirken, bu hastaların %10,95'inde ise migrenin bir alt tipi olan kronik migrenin varlığı tespit edilmiştir. Buna göre CM1 hastalarında kronik migrenin diğer migren alt tiplerine göre üç kat daha fazla görülüyor olması, kronik migren ile CM1 hastalığının ilişkili olabileceği bulgusunu ortaya koymuştur. CM1 hastalarında tonsiller herniasyon ile beraber gelişen yapısal anomaliler sonucunda kranial sinirlerde gerilme, beyin sapı çekirdeklerine, bulbus'un posterolateral kısmına ve C1-C2 sinir kökleri ile n. vagus köklerine bası, PICA ve a. vertebralis tarafından beslenen alanlarda ise vasküler bozukluklar gelişebileceği tespit edilmiştir. Bunun sonucunda kronik migrenli CM1 hastalarında, ağrıya duyarlı yapıların uyarılması ile baş ağrısının oluşabileceği düşünülmüştür (7).

Trigeminal sinir kökünün beyin sapına giriş yaptığı bölgede vasküler yapılar tarafından basıya uğraması sonucunda geliştiği düşünülen TN; hafif dokunma ile tetiklenen, anlık elektrik şoku hissi yaratan ve unilaterale ağrıya neden olan bir rahatsızlıktır (111). TN hastalarının %9'unda migren baş ağrısına rastlanılmakla beraber migren patofizyolojisinde TVS'nin önemli role sahip olduğu bilinmektedir (112). Literatürde ilaçla tedavi edilemeyen migren hastalarına uygulanan cerrahi prosedürde trigeminal sinirin zigomatikotemporal dalında myelin kılıf hasarı olduğu gözlenmiştir (113). Bu durumla mikrovasküler dekompresyon uygulanan TN hastalarında da karşılaşılabilmesi iki hastalık altında yatan nedenlerin birbiri ile ilişkili olabileceği düşüncesini doğurmuştur (8,114).

CM1 ve TN hastalıklarında, FCP kalabalıklığının rolünün bulunması ve kadınlarda FCP'nin erkeklere göre daha kalabalık olma durumu ile migren, CM1 ve TN hastalıklarının çoğunlukla kadın cinsiyetini etkiliyor olması durumu örtüşmektedir (6,15). Bu bilgilerden yola çıkarak migren hastalığının etiyojisinde FCP kalabalıklığının rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

FCP morfometrisinin değerlendirilmesi için tek boyutlu uzaklık, iki boyutlu (2B) açı ve alan oranı veya üç boyutlu (3B) hacim ölçümleri olmak üzere birçok parametre kullanılmaktadır. Ancak kesit kalınlığının düşük olduğu beyin MR görüntülerinde FCP ve arka beynin hacim ölçümleri yapılırken her kesitte ilgili alanların ölçülüp kesit kalınlığı ile çarpılması işlemi oldukça zaman almaktadır. Lirng ve ark.'nın 52 sağlıklı kişi üzerinde FCP kalabalıklığının yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisini araştırdıkları

çalışmada, MR görüntüleri üzerinde FCP kalabalıklığının yarı otomatik segmentasyon metodu kullanılarak 2B ve 3B değerlendirilme sonuçları karşılaştırılmıştır. Buna göre 2B ve 3B ölçüm sonuçları arasında yüksek korelasyon olduğu bulunmuştur (6). Bu sonuçtan yola çıkarak çalışmamızda, daha az zaman alıcı olması sebebiyle FCP morfometrisinin 2B ölçümlerle değerlendirilmesine karar verilmiştir.

Çalışmamızda materyal metot kısmında detaylı şekilde açıklanan parametreleri kullanarak migren hastalığı ile FCP kalabalıklığı arasındaki ilişkiyi araştırmaya çalışılmıştır. Literatürde migren hastalarında FCP kalabalıklığını değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması nedeniyle çalışmamız, FCP kalabalıklığının migren hastalığına olan etkisini araştıran ilk çalışma olma özelliğine sahiptir.

Tablo 7.1’de for. magnum ön-arka çapı, clivus ve supraocciput uzunlukları ve preontin ön-arka mesafesi ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar yer almaktadır. Tabloda da görülebileceği gibi ölçüm sonuçları çalışma popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir.

Tablo 7-1 For. magnum Ön-Arka Çapı, Clivus Uzunluğu, Supraocciput Uzunluğu ve Prepontin Ön-Arka Mesafesinin farklı çalışmalardaki değerleri

Araştırmacılar	Çalışma yılı	Çalışma popülasyon grubu	Çalışmaya dahil edilen kişi sayısı	Çalışma yöntemi	For. magnum ön-arka çapı (mm)	Clivus uzunluğu (mm)	Supraocciput uzunluğu (mm)	Prepontin ön-arka mesafesi (mm)
Whitney ve ark.	2013	Çeşitli nörolojik hastalığı bulunan yetişkinler	523 kişi	MRG	Toplam 35,7			
Eppelheimer ve ark.	2018	Yetişkin kadın migrenli CM1 hastalar	Hasta (147) Kontrol (140)	MRG	Ortalama değerlere yer verilmemiş			
Aydın ve ark.	2005	Yetişkin CM1 hastaları	Hasta (60) Kontrol (30)	MRG	<u>Hasta</u> 31,7 <u>Kontrol</u> 25,2			
Chen ve ark.	2004	Yetişkin ve yaşlı primer öksürme baş ağrılı hastalar	Hasta (18) Kontrol (18)	MRG		<u>Hasta</u> 41,9 <u>Kontrol</u> 46,6	<u>Hasta</u> 41,1 <u>Kontrol</u> 41,8	<u>Hasta</u> 5,2 <u>Kontrol</u> 7,2
Lirng ve ark.	2005	Yetişkin sağlıklı kişilerde	52 kişi	MRG				
Hardaway ve ark.	2018	Yetişkin TN hastaları	Hasta (232) Kontrol (100)	MRG				<u>Hasta</u> 5,3 <u>Kontrol</u> 6,5
Çalışmamız	2020	Yetişkin migren hastaları	Hasta (60) Kontrol (50)	MRG	<u>Hasta</u> 35,1 <u>Kontrol</u> 35,6	<u>Hasta</u> 44,5 <u>Kontrol</u> 44,2	<u>Hasta</u> 39,1 <u>Kontrol</u> 40,7	<u>Hasta</u> 3,4 <u>Kontrol</u> 4,1

Migren hastalarında for. magnum ön-arka çapında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Aydın ve ark. ise occipital kemiğin yetersiz gelişmesine bağlı olarak for. magnum ön-arka çapının artmış olduğunu bulmuştur. Bu artışın tonsiller herniasyona uyum sağlayabilmek için geliştiği ifade edilmiştir (115). Çalışmamız ile Aydın ve ark.'nın çalışması arasındaki bu farklılığın, çalışma gruplarında tonsiller herniasyonun mevcut olup olmamasına göre değişiklik gösterdiği düşünülmektedir. Eppelheimer ve ark. migrenli CM1 hastalarında for. magnum ön-arka çapının daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (116). Bu sonuç migren ve CM1 hastalıklarının bir arada bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamız sonuçları Whitney ve ark.'nın çalışması ile uyumluluk gözlenmektedir (117).

Çalışmamızda migren hastalarında clivus uzunluğunda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Eppelheimer ve ark.'nın sonuçları ile çalışmamız arasında uyum gözlenmektedir (116). Bu uyumun, literatürde tonsiller herniasyonlu kişilerde clivus uzunluğundaki değişimler ile ilgili kesin sonuçların yer almamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (118–120). Chen ve ark. primer öksürme baş ağrılı hastalarda clivus uzunluğunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğunu bulmuştur (121). Bu farklılığın, her iki çalışma popülasyonunun ortalama yaş değerlerindeki farklılık ve yaşa bağlı olarak clivus uzunluğunda görülen değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (122). Bununla beraber primer öksürme baş ağrısının etiolojisinde rol aldığı bilinen platibazi anomalisinin, clivus uzunluğundaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123,124). Buna karşın Asal ve ark.'nın yaptığı çalışmada migren hastalarında platibazi anomalisinin gözlenmediği ortaya konmuştur (110). Bu durumun, Chen ve ark.'nın sonuçları ile çalışmamız sonuçları arasındaki farklılığın oluşmasında etkili bir diğer faktör olduğu düşünülmektedir.

Migren hastalarında supraocciput uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Chen ve ark.'nın primer öksürme baş ağrılı hastalarda anlamlı bir farklılık saptamamış olması çalışmamız sonuçları ile uyum göstermektedir (121). Literatürde supraocciput uzunluğundaki değişiklikler, occipital kemik hipoplazisinin gözlemlendiği CM1 hastaları ile ilişkilendirilmektedir (115,120,125). Bu doğrultuda Chen ve ark.'nın çalışma sonuçları ile çalışmamız

sonuçları arasında benzerlik bulunmasında her iki hastalık grubunda occipital kemiğe ait gelişimsel bir anomalinin gözlenmemesinin etkili olduğu düşünülmektedir.

Prepontin ön-arka mesafesinin migren hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Çalışmamız ölçüm sonuçları, Chen ve ark.'nın bulmuş olduğu sonuçlar ile uyumlu olmakla beraber daha düşük değerlere sahip olduğu gözlenmektedir (121). Bu durumun, iki çalışma arasında mesafe ölçümünün yapılmasında kullanılan referans noktalarındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Chen ve ark., pons'un orta noktasından clivus kemiğinin spongiöz kısmını da içine alacak şekilde kompakt kısmına kadar olan mesafeyi ölçmüştür. Ancak çalışmamızdaki gibi pons'un ortasından clivus arkasındaki dura mater'e olan mesafe ölçümünün daha kesin sonuçlar vereceği düşünülmektedir. Çalışmamız sonuçlarının Chen ve ark.'nin bulmuş oldukları sonuçlar ile benzerlik göstermesinde, FCP kalabalıklığına bağlı olarak pontin ön-arka mesafesinin azalmış olmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Lirng ve ark. pontin ön-arka mesafesinin FCP kalabalıklığı ile korelasyonunun yüksek olduğunu bulmuştur (6). Bu sonuçlara göre pontin ön-arka mesafesinin daha düşük bulunduğu migren hastalarında, FCP kalabalıklığının hastalıkla ilişkili olabileceği hipotezimiz desteklenmiş olmaktadır. Ayrıca Hardaway ve ark. TN hastalarında pontin ön-arka mesafesinin anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuştur (126). Bu sonucun çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerlik göstermesinde, TN ve migren hastalıklarının altında yatan mekanizmaların birbiri ile bağlantılı olabileceği görüşünü düşündürmektedir.

Migren hastalarında azalan pontin ön-arka mesafesi, auralı ve aurasız migren alt tiplerine ayrılarak daha detaylı şekilde incelendiğinde aurasız grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Bu değerlendirme cinsiyete göre yapıldığında ise kadın aurasız migren hastalarında, auralı hastalara göre anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Erkek hastalarda ise alt gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bu durumun erkek hastalarda migren alt gruplarının homojen şekilde dağılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna göre anlamlı olduğu bulunan iki sonuç beraber düşünüldüğünde pontin ön-arka mesafesinin, aurasız migren hastalarında daha fazla etkilendiği yorumu yapılabilir. Migren hastalarında pontin ön-arka mesafe

cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise erkek hastalarda prepontin ön-arka mesafesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu sonucun erkek hasta grubundaki vakaların çoğunun aurasız migrenli vakalar olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Migren hastalarında sıklıkla rastlanan posterior kanlanma sahasındaki damarlara ait infarktların gelişmesinde, a. basilaris'teki daralma veya oklüzyonların rol alabileceği belirtilmektedir (1,127). Bu durumun oluşmasında, çalışmamızda tespit edilen prepontin aralıktaki daralmanın etkili olacağı düşünülmektedir. Bununla beraber auralı migren alt tipinde infarktlara daha sık rastlanılmasına rağmen çalışmamızda yalnızca aurasız grupta anlamlı farklılıkların tespit edilmiş olmasının auralı migren hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Migren hastalarında for. magnum seviyesi üzerinde kalan tonsilla cerebelli'nin pozisyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Chen ve ark. primer öksürme baş ağrısı hastalarında midsagittal kesitte for. magnum seviyesi üzerinde yer alan tonsilla cerebelli'nin daha distalde yer aldığını bulmuştur. Literatürde midsagittal kesit üzerindeki ölçümlerde tonsilla cerebelli'nin distale olan yer değişiminin koronal kesitteki ölçümlere göre daha yüksek bulunduğunu gösteren çalışmalar yer almaktadır (128). Bu nedenle iki çalışma sonuçları arasındaki farklılığın, tonsilla cerebelli pozisyonunu değerlendirmede kullanılan kesit seviyesindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca tonsilla cerebelli pozisyonunun kafa genişliği ve boy uzunluğu ile değişebilir olmasının da sonuçlardaki farklılığın oluşmasında rol alabileceği düşünülmektedir (129).

Migren hastalarında her iki tentorium cerebelli eğimi ölçümünde anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Aynı ölçümlerin yapıldığı Chen ve ark.'nın çalışmasında bulunan sonuçlar ile çalışmamız sonuçları arasında uyum gözlenmektedir (121). Literatürde tonsiller herniasyona sahip kişilerde tentorium cerebelli eğiminin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar yer almaktadır. Bu artışın embriyonal dönemde FCP kalabalıklığının kompanse edilebilmesi için tentorium cerebelli'nin yukarı doğru genişlemesi sonucunda oluştuğu belirtilmektedir (118,119,125). Buna göre Chen ve ark.'nın çalışması ile çalışmamız arasındaki benzerliğin çalışma gruplarında tonsiller herniasyonlu kişilerin dışlanmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 7.2’de FCP alanı, AB alanı ve FCP kalabalıklığı ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar yer almaktadır. Tabloda da görülebileceği gibi farklı hastalık gruplarında ölçüm sonuçları değişkenlik göstermektedir.



Tablo 7-2 FCP Alanı, AB Alanı ve FCP Kalabalıklığının farklı çalışmalardaki değerleri

Araştırmacılar	Çalışma yılı	Çalışma popülasyon grubu	Çalışmaya dahil edilen kişi sayısı	Çalışma yöntemi	FCP alanı (mm ²)		AB alanı (mm ²)		FCP hacmi (cm ³)		AB hacmi (cm ³)		FCP kalabalıklığı	
Chen ve ark.	2004	Yetişkin ve yaşlı primer öksürme baş ağrılı hastalar	Hasta (18) Kontrol (18)	MRG	<u>Hasta</u> 3164,9	<u>Kontrol</u> 3510,6	<u>Hasta</u> 2463,1	<u>Kontrol</u> 2553,3					<u>Hasta</u> 0,78	<u>Kontrol</u> 0,73
Lirng ve ark.	2005	Yetişkin sağlıklı kişilerde	52 kişi	MRG					Toplam 188,7		Toplam 177,8			Toplam 0,93
Cheng ve ark.	2017	Yetişkin TN hastaları	Hasta (46) Kontrol (46)	MRG					<u>Hasta</u> 182,7	<u>Kontrol</u> 186,1	<u>Hasta</u> 155,4	<u>Kontrol</u> 152,9	<u>Hasta</u> 0,85	<u>Kontrol</u> 0,82
Çalışmamız	2020	Yetişkin migren hastaları	Hasta (60) Kontrol (50)	MRG	<u>Hasta</u> 3442,1	<u>Kontrol</u> 3478,4	<u>Hasta</u> 2348,6	<u>Kontrol</u> 2373,9					<u>Hasta</u> 0,68	<u>Kontrol</u> 0,68

Migren hastalarında FCP alanında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Chen ve ark. primer öksürme baş ağrısı hastalarında FCP alanının daha küçük olduğunu ve sonucunda FCP kalabalıklığı gelişebileceğini ifade etmiştir (121). Bu çalışmadaki azalmanın hastalığın altında yatan nedenlerden biri olduğu bilinen platibazi anomalisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde platibazi anomalisinin FCP kemik duvar yapısını etkileyerek FCP büyüklüğünde değişikliklere sebep olabileceğini gösteren çalışmalar yer almaktadır (130). Buna göre Chen ve ark.'nın primer öksürme baş ağrısı hastalarında azalmış olarak bulduğu clivus uzunluğunun, FCP alanının daha küçük bulunmasında rol alabileceği düşünülmektedir.

Migren hastalarında AB alanında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Chen ve ark.'nın çalışma sonuçları ile çalışmamız sonuçları benzerlik göstermektedir (121). Bu benzerliğin literatürde her iki hastalık grubu ile AB atrofi arasında daha önce tespit edilen herhangi bir ilişkinin olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda FCP kalabalıklığı sonuçlarında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Chen ve ark. primer öksürme baş ağrılı hastalarının daha kalabalık FCP'ye sahip olduğunu bulmuştur (121). Bu sonucun hastalarda azalan clivus uzunluğuna bağlı olarak FCP alanının küçülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Cheng ve ark.'nın çalışmasında FCP ve AB hacimlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Buna karşın FCP kalabalıklık indeksi (FCPKİ) olarak isimlendirilen ve $AB \text{ hacmi}/FCP \text{ hacmi} \times 100$ ile hesaplanan FCP kalabalıklığı sonuçlarında gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Bu nedenle Cheng ve ark. tarafından FCPKİ'nin, FCP kalabalıklığını yansıtmada daha hassas bir değerlendirme olabileceği ifade edilmektedir (111). Bununla beraber Lirng ve ark., FCPKİ'nin prepointin ön-arka mesafesi ile yüksek korelasyona sahip olduğunu bulmuştur (6). Bu sonuçlar beraber değerlendirildiğinde çalışmamızda FCP kalabalıklığı ölçümünde migren hastalarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olsa da azalan prepointin ön-arka mesafesinin FCP kalabalıklığını yansıtabileceği düşünülmektedir.

8. SONUÇ

Çalışmamızda migren hasta grubu ile kontrol grubu arasında; for. magnum ön-arka çapı, clivus uzunluğu, supraocciput uzunluğu, tonsilla cerebelli pozisyonu, tentorium cerebelli eğimi, FCP alanı, AB alanı ve FCP kalabalıklığı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılığın olmadığı saptanmıştır ($p<0,05$). Prepontin ön-arka mesafesinin ise hasta grubunda ortalama 3,4 mm ve kontrol grubunda ortalama 4,1 mm olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu sonucun FCP kalabalıklığı nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

Migren hastalarında azalan prepontin ön-arka mesafesinin, BOS ve a. basilaris'teki kan akışını etkileyerek migren ile ilişkili semptomların açığa çıkmasında önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, spesifik olarak herhangi bir radyolojik bulguya sahip olmayan migren hastalığında prepontin ön-arka mesafesi ölçümünün, hasta hikayesi ile beraber tanı koymada yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Migren gelişiminde rol alabilecek gross anatomik yapılara ait farklılıkların daha net olarak ortaya konabilmesi için daha fazla vakanın yer alacağı ve FCP anatomisinin 3B yöntemler ile değerlendirileceği yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, Bakkers JTN, Terwindt GM, Ferrari MD et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *Jama*. 291(4); 427–34, 2004.
2. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke*. 37(4); 1109–12, 2006.
3. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 128(9); 2068–77, 2005.
4. Flanagan MF. The role of the craniocervical junction in craniospinal hydrodynamics and neurodegenerative conditions. *Neurol Res Int*. 2015.
5. Iqbal S, Robert A, Mathew D. Computed tomographic study of posterior cranial fossa, foramen magnum, and its surgical implications in Chiari malformations. *Asian J Neurosurg*. 12(3); 428, 2017.
6. Lirng J-F, Fuh J-L, Chen Y-Y, Wang S-J. Posterior cranial fossa crowdedness is related to age and sex: an magnetic resonance volumetric study. *Acta radiol*. 46(7); 737–42, 2005.
7. Kaplan Y, Oksuz E. Chronic migraine associated with the Chiari type 1 malformation. *Clin Neurol Neurosurg*. 110(8); 818–22, 2008.
8. Lin K-H, Chen Y-T, Fuh J-L, Wang S-J. Increased risk of trigeminal neuralgia in patients with migraine: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*. 36(13); 1218–27, 2016.
9. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol*. 14(1); 65–80, 2015.
10. Silberstein SD. Migraine. *363*: 381–91, 2004.
11. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 35(17); 6619–29, 2015.
12. (IHS) HCC of the IHS. The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*. 33(9); 629–808, 2013.
13. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*. 79(20); 2044–9, 2012.

14. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*. 36(3); 216–24, 2016.
15. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Negro A, Ornello R, Raffaelli B et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain*. 19(1); 117, 2018.
16. MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A, Giammarco R. Impact of migraine on patients and their families: the Migraine And Zolmitriptan Evaluation (MAZE) survey–Phase III. *Curr Med Res Opin*. 20(7); 1143–50, 2004.
17. Baykan B. Baş Ağrısının Genel Özellikleri ve Sınıflaması p. 131–2 İçinde: Emre M, editor. *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2013.
18. Borsook D, Goadsby PJ, Hargreaves R. The migraine brain: imaging structure and function p. 3–11. Oxford University Press, 2012.
19. Seymour D, J. Urban George. Migraine p. 420–5 In: Steven D. Waldman, editor. *Pain Management*. Elsevier Health Sciences, 2011.
20. Cal R, Bahmad Jr F. Migraine associated with auditory-vestibular dysfunction. *Braz J Otorhinolaryngol*. 74(4); 606–12, 2008.
21. <https://www.news-medical.net/health/Migraine-History.aspx>, Erişim tarihi 03 Mart 2020.
22. Willis T. *Anatomy of the Brain and Nerves*. Feindel W, editor. Montr McGill Queen's Press, 1965.
23. Liveing E. *On megrim, sick-headache, and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms*. Churchill; 1873.
24. Weatherall MW. The migraine theories of Liveing and Latham: a reappraisal. *Brain*. 135(8); 2560–8, 2012.
25. Pearce JMS. Latham and the vasomotor theory of migraine p. 271–6 In: *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, 2006.
26. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry*. 39(4); 737–63, 1938.
27. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg*. 41(4); 813–56, 1940.
28. Wolff HG. *Headache and other head pain*. Oxford University Press New York, 1963.

29. Feniuk W, Humphrey PPA, Perren MJ, Connor HE, Whalley ET. Rationale for the use of 5-HT 1-like agonists in the treatment of migraine. *J Neurol.* ;238(1); 57–61, 1991.
30. Humphrey PPA, Goadsby PJ. The mode of action of sumatriptan is vascular? A debate. *Cephalalgia.* 14(6); 401–10, 1994.
31. Dodick DW. Migraine. *Lancet.* 391(10127); 1315–30, 2018.
32. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 390(10100); 1211–59, 2017.
33. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache J Head Face Pain.* 45: 3–13, 2005.
34. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 17(11); 954–76, 2018.
35. Silberstein SD. Migraine symptoms: Results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache J Head Face Pain.* 35(7); 387–96, 1995.
36. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology.* 47(1); 52–9, 1996.
37. Abel H. Migraine headaches: diagnosis and management. *Optom Am Optom Assoc.* 80(3); 138–48, 2009.
38. Saylor D, Steiner TJ. The global burden of headache p. 182–90 In: *Seminars in neurology.* Thieme Medical Publishers, 2018.
39. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 37(4); 631–49, 2019.
40. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S ve ark. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain.* 13(2); 147, 2012.
41. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia.* 28(11); 1170–8, 2008.
42. Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E ve ark. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain.* 16(1); 103, 2015.

43. Stang PE, Osterhaus JT. Impact of migraine in the United States: data from the National Health Interview Survey. *Headache J Head Face Pain.* 33(1); 29–35, 1993.
44. 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.* 23(7); 519–27, 2003.
45. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache J Head Face Pain.* 41(7); 646–57, 2001.
46. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *Jama.* 290(18); 2443–54, 2003.
47. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen H, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol.* 12: 1–27, 2005.
48. Baykan B, İdrisoğlu HA. Baş Ağrısı p. 373–95 İçinde: Öge AE, Baykan B, editors. *Nöroloji.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
49. MacGregor EA. Diagnosing migraine. *J Fam Plann Reprod Heal Care.* 42(4); 280–6, 2016.
50. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 97(2); 553–622, 2017.
51. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 68(5); 343–9, 2007.
52. Aksel S. Migren. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi. Report No: 30, 2002.
53. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome p. 175–82 In: *Seminars in neurology.* Thieme Medical Publishers, Inc., 1995.
54. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology.* 60(6): 935–40, 2003.
55. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. *J Headache Pain.* 17(1); 94, 2016.

56. Katsarava Z, Manack A, Yoon MS, Obermann M, Becker H, Dommes P et al. Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia*. 31(5); 520–9, 2011.
57. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist*. 13(3); 118–25, 2007.
58. Garza I, Schwedt TJ, Robertson CE, Smith JH. Headache and Other Craniofacial Pain p. 1686–99 In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Elsevier Inc., 2016.
59. Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache J Head Face Pain*. 45(8); 1038–47, 2005.
60. Kelman L. Pain characteristics of the acute migraine attack. *Headache J Head Face Pain*. 46(6); 942–53, 2006.
61. Calhoun AH, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie Y. The prevalence of neck pain in migraine. *Headache J Head Face Pain*. 50(8); 1273–7, 2010.
62. Gori S, Lucchesi C, Baldacci F, Bonuccelli U. Preferential occurrence of attacks during night sleep and/or upon awakening negatively affects migraine clinical presentation. *Funct Neurol*. 30(2); 119, 2015.
63. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache J Head Face Pain*. 45(7); 904–10, 2005.
64. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: diagnosis and treatment. *Wolff's headache other head pain*. 16: 96–170, 2001.
65. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*. 87(3); 309–13, 2016.
66. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 26(2); 214–20, 2006.
67. Quintela E, Castillo J, Munoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia*. 26(9); 1051–60, 2006.
68. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 27(5); 394–402, 2007.
69. Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftell F. Primary headaches: a convergence hypothesis. *Headache J Head Face Pain*. 42(3); 204–16, 2002.
70. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 97(2); 553–622, 2017.

71. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol*. 6(10); 573, 2010.
72. ARAKI N. Chronic Headache. *J Japan Med Assoc*. 47(3); 124–9, 2004.
73. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci*. 13:3, 07–11, 1992.
74. Amery WK. Brain hypoxia: the turning-point in the genesis of the migraine attack? *Cephalalgia*. 2(2); 83–109, 1982.
75. Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sándor PS, Schoenen J. The metabolic face of migraine—from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol*. 15(11); 627–43, 2019.
76. Mason BN, Russo AF. Vascular contributions to migraine: time to revisit? *Front Cell Neurosci*. 12: 233, 2018.
77. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, vd. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc*. 28(6); 791–8, 1990.
78. Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 3(1); 1, 1991.
79. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Østergaard L et al. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia*. 19(8); 701–7, 1999.
80. Stankewitz A, May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology*. 77(5); 476–82, 2011.
81. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 137(1); 232–41, 2014.
82. Datta R, Aguirre GK, Hu S, Detre JA, Cucchiara B. Interictal cortical hyperresponsiveness in migraine is directly related to the presence of aura. *Cephalalgia*. 33(6); 365–74, 2013.
83. Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol*. 8(3); 162–71, 2012.
84. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 48(8); 856–66, 2016.

85. Ducros, Anne. Familial hemiplegic migraine: a model for the genetic studies of migraine. *Cephalalgia*. 34(13); 1035-37, 2014.
86. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc*. 16(2); 157–68, 1984.
87. Bartsch T, Goadsby PJ. Anatomy and physiology of pain referral patterns in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Curr*. 2(2); 42–8, 2005.
88. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci*. 31(40); 14204–17, 2011.
89. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol*. 84(4); 2078–112, 2000.
90. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 8(2); 136–42, 2002.
91. Johnson KW, Bolay H. Neurogenic inflammatory mechanisms p. 309-19 In: Olesen J, editor. Lippincott, Williams & Wilkins, PA, USA, 2006.
92. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 35(17); 6619–29, 2015.
93. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 154: 44-53, 2013.
94. Boyer N, Dallel R, Artola A, Monconduit L. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Pain*. 155(7); 1196–205, 2014.
95. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 75: 365–91, 2013.
96. Charles A. Does cortical spreading depression initiate a migraine attack? Maybe not... *Headache J Head Face Pain*. 50(4); 731–3, 2010.
97. Arifođlu, Yasin. Her Yönüyle Anatomi. İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2016.
98. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt. Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.
99. Waschke, Jens et al. Sobotta Anatomi Konu Kitabı cilt 2. Güneş Tıp Kitabevleri,

Ankara, 2015.

100. Snell RS. Klinik Nöroanatomi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2011.
101. Şeker A, Rhoton AL. The Anatomy of the Posterior Cranial Fossa. p. 75–99 In: Posterior Fossa Tumors in Children. Springer, 2015.
102. Yıldırım M. Resimli Sistemik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017.
103. Drake, Richard Lee et al. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Gray's Anatomi, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2011.
104. Özdiler E. Sfeno-okspital Sinkondrozis Faaliyetine Bağlı Kranial Değişiklikler ve Yüz İskeletinin Büyüme Modeli Arasındaki İlişkiler. Doktora Tezi, 1987.
105. Yıldırım M. Topografik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004.
106. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 2. cilt. Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.
107. Doğan T, Atasever A, Durgun B. Fonksiyonel Nöroanatomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı, 2008.
108. Henderson Sr FC, Henderson Jr FC, Wilson 4th WA, Mark AS, Koby M. Utility of the clivo-axial angle in assessing brainstem deformity: pilot study and literature review. *Neurosurg Rev.* 41(1); 149–63, 2018.
109. Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache.* 56(1); 12–35, 2016.
110. Asal N, Şahan MH. Migren hastalığı ile kafa tabanı açıları arasında bir ilişki var mı? *Ortadoğu Tıp Derg.* 10(4); 465–70, 2019.
111. Cheng J, Meng J, Liu W, Zhang H, Hui X, Lei D. Primary trigeminal neuralgia is associated with posterior fossa crowdedness: a prospective case-control study. *J Clin Neurosci.* 47; 89–92, 2018.
112. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *Bmj.* 348: g474, 2014.
113. Guyuron B, Yohannes E, Miller R, Chim H, Reed D, Chance MR. Electron microscopic and proteomic comparison of terminal branches of the trigeminal nerve in patients with and without migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 134(5); 796e, 2014.
114. Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. *Neurosurgery.* 35(2); 299–303, 1994.
115. Aydın S, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Yentur E, Kaynar MY. Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa.

- Surg Neurol. 64(3); 237–41, 2005.
116. Eppelheimer MS, Houston JR, Bapuraj JR, Labuda R, Loth DM, Braun AM et al. A retrospective 2D morphometric analysis of adult female chiari type I patients with commonly reported and related conditions. *Front Neuroanat.* 12: 2, 2018.
 117. Whitney N, Sun H, Pollock JM, Ross DA. The human foramen magnum--normal anatomy of the cisterna magna in adults. *Neuroradiology.* 55(11); 1333–9, 2013.
 118. Dagtekin A, Avci E, Kara E, Uzmannel D, Dagtekin O, Koseoglu A ve ark. Posterior cranial fossa morphometry in symptomatic adult Chiari I malformation patients: comparative clinical and anatomical study. *Clin Neurol Neurosurg.* 113(5); 399–403, 2011.
 119. Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg.* 86(1); 40-7, 1997.
 120. Taştumur Y, Sabancıogullari V, Salk İ, Sönmez M, Cimen M. The relationship of the posterior cranial fossa, the cerebrum, and cerebellum morphometry with tonsillar herniation. *Iran J Radiol.* 14(1); 1–11, 2017.
 121. Chen Y-Y, Lirng J-F, Fuh J-L, Chang F-C, Cheng H-C, Wang S-J. Primary cough headache is associated with posterior fossa crowdedness: A morphometric MRI study. *Cephalalgia* 24(9); 694–9, 2004.
 122. Chaurasia A, Katheriya G, Patil R. Radio-morphometric evaluation of Clivus in Indian ethnicity-A cone beam computed tomography study. *J Oral Med Oral Surgery, Oral Pathol Oral Radiol.* 3: 35–41, 2017.
 123. Sands GH, Newman L, Lipton R. Cough, exertional, and other miscellaneous headaches. *Med Clin North Am.* 75(3); 733–47, 1991.
 124. Diniz JM, Botelho RV. The role of clivus length and cranial base flexion angle in basilar invagination and Chiari malformation pathophysiology. *Neurological Sciences.* 41: 1751-57, 2020.
 125. Sekula RF, Jannetta PJ, Casey KF, Marchan EM, Sekula LK, McCrady CS. Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2: 1–7, 2005.
 126. Hardaway FA, Holste K, Ozturk G, Pettersson D, Pollock JM, Burchiel KJ et al. Sex-dependent posterior fossa anatomical differences in trigeminal neuralgia patients with and without neurovascular compression: a volumetric MRI age-

- and sex-matched case-control study. *J Neurosurg.* 132(2); 631–8, 2019.
127. Caplan LR. Migraine and vertebrobasilar ischemia. *Neurology.* 41(1); 55, 1991.
 128. Tubbs RS, Yan H, Demerdash A, Chern JJ, Fries FN, Oskouian RJ et al. Sagittal MRI often overestimates the degree of cerebellar tonsillar ectopia: a potential for misdiagnosis of the Chiari I malformation. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 32(7); 1245–8, 2016.
 129. Smith BW, Strahle J, Bapuraj JR, Muraszko KM, Garton HJL, Maher CO. Distribution of cerebellar tonsil position: implications for understanding Chiari malformation. *J Neurosurg.* 119(3); 812–9, 2013.
 130. Kanpolat Y, Tatli M, Ugur HC, Kahilogullari G. Evaluation of platybasia in patients with idiopathic trigeminal neuralgia. *Surg Neurol.* 67(1); 72–8, 2007.



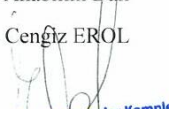
10. EKLER

İLGİLİ MAKAMA

01.06.2020

İstanbul Medipol Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans programının Y1180111 numaralı öğrencisi Ebru OTU'nun 'Migren Hastalarında Fossa Cranii Posterior Anatomisinin Değerlendirilmesi' isimli tez çalışmasını yürütebilmesi için gerekli izin verilmiştir.

Bağcılar Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Cengiz EROL



11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.10067
Konu : Etik Kurulu Kararı

25/02/2020

Sayın Ebru OTU

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Migren hastalarında fossa cranii posterior anatomisinin değerlendirilmesi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 25.02.2020 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 612ABAE7XF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Migren hastalarında fossa cranii posterior anatomisinin değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Ebru OTU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapist			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 150	Tarih: 19/02//2020			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası i belgeler araştırmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araşt etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ oybirliği ” ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
---------------------------------------	------------------------

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	✓
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	✓
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	✓
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	✓

* :Toplantıda Bulunma