T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MİGREN HASTALARINDA OKT/OKT ANJİYOGRAFİ BULGULARININ BOS BİYOBELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Başak Özkan Eralp

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya Ertaşoğlu Toydemir

İSTANBUL- 2026





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MİGREN HASTALARINDA OKT/OKT ANJİYOGRAFİ BULGULARININ BOS BİYOBELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Başak Özkan Eralp

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya Ertaşoğlu Toydemir

İSTANBUL- 2026

I. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, çok değerli bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları olan, gerek hekimlik gerek idarecilik gerek insani olarak bana örnek olan, asistanı olmaktan hep onur duyduğum ve duyacağım kıymetli Hocam Prof. Dr. Vildan YAYLA'ya,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi birikimi, güzel kalbi ve desteğiyle bu süreci anlamlı kılan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Hülya ERTAŞOĞLU TOYDEMİR'e, bilgi ve deneyimiyle yolumuzu aydınlatan, her türlü desteğini hissettiren, sorunlarımıza çözüm bulan, bizi cesaretlendiren ve vizyon kazandıran çok değerli abim Doç. Dr. İbrahim ACIR'a, klinik tecrübesiyle bize yol gösteren, enerjisi ve desteğini her zaman hissettiren değerli Başasistanım Uzm. Dr. Haci Ali ERDOĞAN'a, akademik bilgisi olduğu kadar güzel kalbi, güzel düşünceleri, hayatı yaşayışıyla örnek aldığım sevgili ablam Uzm. Dr. Özlem GELİŞİN'e olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarıma,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli Canan YILDIZ, Didem SAVAŞÇI, Hatice VARLIBAŞ ve Huzeyfe TOLU'ya, asistanlık hayatım boyunca her konuda desteğini gördüğüm, her derdimi ve mutluluğumu paylaştığım çok sevgili Ayşe KURT'a, bu süreci eğlenceli hale getiren, desteklerini hiç esirgemeyen sevgili Eylül ÇEVİK, Mehmet DEMİR ve Nisa KAYA'ya, tüm sevgili kıdemlilerime, BEAH Nöroloji'yi değerli kılan, ileride özlemle hatırlayacağım güzel anılar biriktirmeme neden olan tüm asistan arkadaşlarıma, nöroloji yoğun bakım ve servis hemşirelerine, yardımcı sağlık personeline,

Bugünlere gelmemde emekleri çok olan, sabırla, özveriyle, sevgiyle beni yetiştiren, bana her daim güvenen en büyük şanslarım canım annem Memduha ÖZKAN ve canım babam Burhan ÖZKAN'a ve küçüklüğümden beri her daim yanımda olan en büyük destekçim biricik abim Buğra ÖZKAN'a,

Sevgisi, anlayışı ve desteği ile her zaman yanımda olan, en zorlandığım anlarda beni yüreklendiren, yol arkadaşım biricik eşim Sur Ege ERALP'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Başak ÖZKAN ERALP

İstanbul, 2026

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR ..... İ i

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1.MİGREN 2

2.1.1. TARİHÇESİ 2

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ 3

2.1.3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ 3

2.1.4. PATOFİZYOLOJİSİ 4

2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER 5

2.1.6. TANI VE DEĞERLENDİRME 5

2.1.7. TEDAVİ 6

2.2. MİGREN VE BİYOBELİRTEÇLER 7

2.3. MİGREN VE BOS BULGULARI 8

2.4. MİGREN VE IGG 8

2.5. OKT VE OKT ANJİYOGRAFİ 9

2.6. MİGREN VE MR 10

3. GEREÇ VE YÖNTEM 11

3.1. HASTA SEÇİMİ 11

3.2. HASTA DEĞERLENDİRME 12

3.3. OKT 12

3.4. OKT ANJİYOGRAFİ 13

3.5. MR'DA LEZYON YÜKÜ DEĞERLENDİRMESİ 14

3.6. ETİK KURUL ONAYI 15

3.7. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME 15

4. BULGULAR 16

5. TARTIŞMA 24

6. SONUÇ 29

7. KAYNAKLAR 30

8. EKLER 36

Ek 1: ONAM FORMU 36

Ek 2: HASTA TAKİP FORMU 37

II. İÇİNDEKİLER ..... İİ

III. ÖZET ..... İİİ IV. ABSTRACT ..... İV

V. KISALTMALAR ..... Vİ

VI. TABLO LİSTESİ Viii

VII. ŞEKİL LİSTESİ Viii

EK 3: ETİK KURUL ONAYI ..... **HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.**

9. ÖZGEÇMİŞ ..... HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

III. ÖZET

Amaç: Migren, ataklarla seyreden bir primer başağrısı bozukluğu olmakla birlikte, bazı olgularda nörovasküler ve bariyer fizyolojisine ilişkin biyolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada, ciddi atipik başağrısı veya MR'da T2 hiperintens odak nedeniyle lomber ponksiyon (LP) yapılmış ve izlemde migren tanısı alan 41 hastada beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasal parametreleri ile nöroretinal ve mikrovasküler ölçümler (OKT/OKTA) arasındaki ilişkinin araştırılması ve klinik alt grupların (aura, MR'da T2 hiperintens odak varlığı, sigara kullanımı, ek hastalık) bu biyolojik ölçümlerle olası bağlantılarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Tek merkezli, retrospektif bir çalışma olarak planlandı. Tanı aşamasında LP ve OKT/OKTA yapılan ve migren tanısı konan 41 hastanın demografik ve klinik özellikleri, MR bulguları, BOS biyokimyasal parametreleri ve OKT/OKTA ölçümleri kaydedildi. BOS parametreleri ile OKT/OKTA ölçümleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Alt grup karşılaştırmalarında uygun parametrik veya parametrik olmayan testler kullanıldı ve $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 41 hasta dahil edildi. OKT ölçümlerinde RSTL kalınlıkları ile BOS protein düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler saptandı (ortalama RSTL–BOS protein $r=0,429$; $p=0,005$; inferior RSTL–BOS protein $r=0,473$; $p=0,002$; superior RSTL–BOS protein $r=0,335$; $p=0,033$). Ayrıca inferior RSTL ile BOS albümin arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0,313$; $p=0,047$). OKTA ölçümlerinde inferior hemidensite ile

BOS albümin arasında zayıf pozitif ilişki izlendi (r=0,309; p=0,050). Aura alt grup analizinde auralı hastalarda ağrı şiddeti daha yüksek saptandı (VAS 9,5±0,85 vs 8,3±1,52; p=0,010) ve MR'da T2 hiperintens odak varlığı auralı grupta daha sık bulundu (p=0,040).

Sonuç: Seçilmiş bir migren popülasyonunda BOS biyokimyası ile OKT/OKTA ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi, özellikle BOS protein düzeyi ile RSTL kalınlıkları arasındaki pozitif ilişki üzerinden, migrenin bazı olgularda kan–BOS bariyeri/taşınım dinamikleri ve nöroretinal-mikrovasküler ölçümlerle ilişkili olabilecek biyolojik bir zemine işaret edebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Migren, Beyin Omurilik Sıvısı, Optik Koherens Tomografi, Optik Koherens Tomografi Anjiyografi, Retina Sinir Lifi Tabakası, Aura, Beyaz Cevher Hiperintensitesi.

IV. ABSTRACT

Aim: Although migraine is a primary headache disorder characterized by recurrent attacks, it has been suggested that, in some patients, it may also be associated with biological alterations related to neurovascular function and barrier physiology. This study aimed to investigate the relationship between cerebrospinal fluid (CSF) biochemical parameters and retinal axonal and microvascular measurements obtained by optical coherence tomography/angiography (OCT/OCTA) in 41 patients who were underwent lumbar puncture (LP) due to atypical severe headache or T2-hyperintense lesions on brain MRI and were subsequently diagnosed with migraine. We also aimed to examine the potential associations of clinical subgroups (aura, T2-hyperintense lesions on brain MRI, smoking, and comorbidity) with these biological measures.

Materials and Methods: This single-center retrospective study included patients whose LP and OCT/OCTA examinations were performed during diagnostic work-up of headache. Demographic and clinical characteristics, MRI findings, CSF biochemical parameters, and OCT/OCTA measurements were recorded for 41 patients with a confirmed migraine diagnosis on follow-up. Associations between CSF parameters and OCT/OCTA measurements were

assessed using Spearman correlation analysis. Subgroup comparisons were performed using appropriate parametric or non-parametric tests, and $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 41 patients were included in the study. OCT measurements revealed significant positive correlations between retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and CSF protein levels (average RNFL–CSF protein: r=0.429, p=0.005; inferior RNFL–CSF protein: r=0.473, p=0.002; superior RNFL–CSF protein: r=0.335, p=0.033). In addition, inferior RNFL thickness showed a weak positive correlation with CSF albumin (r=0.313, p=0.047). On OCTA, inferior hemidensity demonstrated a weak positive association with CSF albumin (r=0.309, p=0.050). In the subgroup analysis, patients with aura had higher pain severity (VAS 9.5±0.85 vs 8.3±1.52; p=0.010), and T2-hyperintense lesions on brain MRI were more frequent in the aura group (p=0.040).

Conclusions: In this selected migraine population, concomitant assessment of CSF biochemistry and OCT/OCTA measurements suggests that migraine, in some patients, may be linked to biological processes involving blood–CSF barrier/transport dynamics and retinal axonal–microvascular measures, as reflected by the positive association between CSF protein levels and RSTL thickness.

Keywords: Migraine, Cerebrospinal fluid, Optical coherence tomography, Optical coherence tomography angiography, Retinal nerve fiber layer, Aura, White matter hyperintensities.

V. KISALTMALAR

AHS American Headache Society

ALT Alanin aminotransferaz

AST Aspartat aminotransferaz

BFT Böbrek fonksiyon testleri

BOS Beyin omurilik sıvısı

CGRP Kalsitonin gen ilişkili peptit

CRP C-reaktif protein

DBK Demir bağlama kapasitesi

EKŞ Eş zamanlı kan şekeri

ESR Eritrosit sedimentasyon hızı

FAZ Foveal avasküler zon

GBD Global Burden of Disease (Küresel Hastalık Yükü)

GFR Glomerüler filtrasyon hızı

GHK Gangliyon hücre kompleksi

GWAS Genom çapında ilişkilendirme çalışması

HDL Yüksek yoğunluklu lipoprotein

ICHD-3 International Classification of Headache Disorders-3 (Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflaması-3)

IFN İnterferon

IgG İmmünoglobulin G

IgG1 İmmünoglobulin G1

IgG2 İmmünoglobulin G2

IgG3 İmmünoglobulin G3

IgG4 İmmünoglobulin G4

ILM Inner limiting membrane (İç sınırlayıcı membran)

ILM-NFL İç sınırlayıcı membran–sinir lifi tabakası

LDL Düşük yoğunluklu lipoprotein

LP Lomber ponksiyon

MR Manyetik rezonans

NGF Nöroglial Faktör

OCT Optik koherens tomografi

OCTA Optik koherens tomografi anjiyografi

PRS Poligenik risk skoru

Qalb Albümin BOS/serum oranı (albümine ait quotient)

Qfib Fibrinojen BOS/serum oranı (fibrinojene ait quotient)

RPC Radial peripapiller kapiller pleksus

RSTL Retina sinir lifi tabakası

SCP Yüzeyel kapiller pleksus

SLO Scanning laser ophthalmoscopy

SNNOOP10 Sekonder başağrısı "kırmızı bayrak" tarama mnemonigi

SSADA Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography

TDBK Total demir bağlama kapasitesi

TG Trigliserid

TNF Tümör nekroz faktörü

TNF-α Tümör nekroz faktörü-alfa

VAS Görsel analog skala

VKİ Vücut kitle indeksi

WBC Beyaz küre sayısı

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (N=41) 17
Tablo 2: Oftalmolojik ölçümler (OKT/OKTA) 17
Tablo 3: Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları (N=41) 18
Tablo 4: Laboratuvar bulguları (N=41) 18
Tablo 5: Aura durumuna göre klinik, görüntüleme ve laboratuvar özellikleri (N=41) 20
Tablo 6: MR'da T2 hiperintensitesi durumuna göre klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları 22

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: OKTA optik disk ölçüm görseli A. Damar yoğunluğu, B. ILM sinir lifi tabakası (NFL) ölçümü, C. SLO tekniği (Scanning laser opthalmoscopy), D. Koroid, E. Vitreus/Retina, F. Radial peripapiller

kapiller pleksus, ILM-NFL ölçümü ..... 14 Şekil 2: OKTA inferior hemidensite ve BOS albümini arasındaki ilişki 19
Şekil 3: Ortalama RSTL ve BOS protein arasındaki ilişki 19
Şekil 4:Inferior RSTL ve BOS albümin arasındaki ilişki 19
Şekil 5: Inferior RSTL ve BOS protein arasındaki ilişki 20

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, oldukça sık görülen nörolojik bir hastalıktır ve dizabiliteye neden olan ikinci en sık hastalık olarak bildirilmiştir (1). Auralı veya aurasız olmak üzere sınıflandırılan migrenin santral sinir sistemi ve vasküler sistem üzerine çeşitli yapısal ve fonksiyonel etkileri bulunmaktadır (2).

Özellikle auralı migreni olanlarda, kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemede T2-FLAIR hiperintens lezyonlar sık karşımıza çıkabilmektedir ve bu durumun nörovasküler disfonksiyon ve mikrovasküler iskemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3).

Klinik pratikte migren tanısı büyük ölçüde klinik tablo ile koyulabilmesine karşın, özellikle şiddetli, atipik ya da ilk kez görülen başağrısı ile başvuran hastalarda sekonder nedenlerin dışlanması gerekebilir. Olgular acil servise başvurduğunda, intrakraniyal hipertansiyon/hipotansiyon, enfeksiyöz menenjit, subaraknoid kanama ya da demiyelinizan hastalıklar gibi durumların ayırıcı tanısı kritik hale gelebilir ve bu olgular için ileri nörogörüntülemeye ve lomber ponksiyona (LP) sıklıkla başvurulabilir (4,5).

Çalışmamıza şiddetli ve atipik başağrısı ile acil servise başvuran ve ayırıcı tanı amacıyla LP yapılan, BOS bulguları sekonder patoloji göstermeyen ve takiplerinde migren tanısı konmuş bireyler dahil edilmiştir. Ayrıca kraniyal MR'da T2 hiperintens lezyonları olan ve benzer şekilde BOS analizi sonrası sekonder tanıların dışlandığı bireyler de çalışmaya dahil edilmiştir.

Migren patogenezi hakkında teoriler mevcuttur. Bu teorilerden en önemlisi trigeminovasküler ağrı yolaklarının aktivasyonu ile ilişkilidir (6). Migren tanısı, Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflandırması'nın üçüncü baskısında (ICHD-3) yer alan klinik ölçütlere dayanmaktadır; bu durum migrene özgü biyobelirteçlerin saptanmasına yönelik araştırmaları hızlandırmıştır (7). Genetik, biyokimya ve nörogörüntüleme alanlarında kaydedilen gelişmeler, migrenin patogenezine ilişkin kavrayışımızı belirgin biçimde genişletmiş, tanısal ve prognostik biyobelirteçlerin tanımlanması ile kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli bir zemin oluşturmuştur.

Retina, embriyolojik ve anatomik olarak merkezi sinir sisteminin bir uzantısı kabul edilir, bu nedenle retinaya yönelik incelemeler santral patolojilerin araştırılmasında katkı sağlayabilmektedir. Optik koherens tomografi (OKT) ve OKT anjiyografi (OKTA) gibi ileri görüntüleme yöntemleriyle retina sinir lifi tabakası (RSTL), gangliyon hücre tabakası ve retina damar ağları non-invazif şekilde incelenebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, migrenli bireylerde RSTL kalınlığında azalma, maküler ve peripapiller kapiller yoğunlukta düşme gibi

bulgular raporlanmıştır. Bu bulgular, migrenin görsel sistem üzerindeki mikrovasküler etkilerine işaret etmektedir (8,9).

BOS bulguları ile retinal mikrovasküler değişikliklerin bir arada değerlendirilmesi, migrenin santral inflamatuvar süreçler ve oksipital korteks-retina bağlantısı açısından nasıl bir etki oluşturduğunu ortaya koymak açısından önemlidir. OKT ve OKTA bulguları, ileride migren tanısında veya alt tip ayırımında kullanılabilecek biyobelirteçlerin geliştirilmesine de katkı sağlayabilir.

Çalışmamızın amacı, 2021-2024 tarihleri arasında başağrısı ile başvuran, sekonder başağrısı olasılığıyla değerlendirilmiş ve bu nedenle lomber ponksiyon (LP) uygulanmış, ancak ileri tetkikler ve takipler sonucunda migren tanısı almış bireylerde, hem beyin omurilik sıvısı (BOS) hem de retina görüntüleme bulgularını birlikte analiz ederek, migrenin olası nöroinflamatuvar ve mikrovasküler etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.MİGREN

Migren, sık görülen nörolojik bir hastalıktır ve engelliliğe neden olan ikinci en sık hastalık olarak bildirilmiştir (1). Migren patogenezi hakkında teoriler mevcuttur. Bu teorilerden en önemlisi trigeminovasküler ağrı yolaklarının aktivasyonu ile ilişkilidir (6).

Tipik klinik özellikler; tek taraflı yerleşimli, zonklayıcı nitelikte, orta-şiddetli düzeyde tekrarlayan başağrısı atakları, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ve bulantı-kusma, fotofobi ile fonofobi eşlik etmesidir (7).

2.1.1. TARİHÇESİ

Migren semptomları Antik Babil döneminde tanımlanmış; etiyoloji ve tedavide doğaüstü güçlerin rol oynadığına inanılmıştır. Greko-Romen dönemde, patofizyoloji humoral denge üzerinden yorumlanmış ve tedavi bu yaklaşıma göre şekillenmiştir. Aretaeus ise başağrılarını sefalalji (cephalalgia), sefalea (cephalea)ve heterokrani (heterocrania) olarak bölümlere ayırmıştır. Daha sonra Galen, *heterocrania* terimini hemikrani (hemicrania) olarak

değiştirmiştir (10). Hekimler 17. yüzyılda başağrısını meninksler, ekstrakraniyal periost ve kraniyal kan damarları ile ilişkilendirmiştir. Patofizyoloji açısından Willis, intrakraniyal vazokonstriksiyonu takiben vazodilatasyon ortaya çıktığını öne sürmüştür. Tissot ve Fothergill, görsel semptomları da içeren kapsamlı migren tanımlamaları yapmıştır (11).

Aura ve kortikal yayılan depresyon (KYD) 1940'ların başında çalışılmış; 1980'lerde oligemi ile ilişkilendirilmiştir. KYD sonrasında hiperemiyi takiben oligemi geliştiği gösterilmiştir. Kalsitonin gen ilişkili peptitin (CGRP) keşfinin ardından ise yeni bir ilaç sınıfı klinik çalışmaların odağı hâline gelmiştir (12).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Migren, küresel olarak en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir. Küresel hastalık yükü (global burden of disease, GBD) analizlerine göre migrenin tüm yaş ve cinsiyet gruplarında engelliliğin önde gelen nedenleri arasında yer aldığı, özellikle genç kadınlarda en üst sıralara çıktığı görülmektedir (13). GBD verilerine göre 2021 yılında migrenli kişi sayısının yaklaşık 1,2 milyar olduğu ve yaş-standardize prevalansın yaklaşık %14 düzeyinde seyrettiği; kadınlarda prevalansın erkeklerden belirgin biçimde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (14). Prevalans bölgeler ve ülkeler arasında değişmekle birlikte, mevcut derlemeler migrenin dünya genelinde yüksek ve süregelen bir halk sağlığı yükü oluşturduğu konusunda uyumludur (15). Türkiye'de yürütülen ulusal bir çalışmada migrenin bir yıllık prevalansı %16,4 olarak bildirilmiş, ayrıca yıllık insidans yaklaşık %2,38 (kadınlarda daha yüksek) olarak raporlanmıştır (16).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, migrenin özellikle çalışma hayatında olan ve kadınlarda daha sık görülen, bireysel işlevsellik ve toplumsal üretkenlik üzerinde belirgin bir yük oluşturduğu, bu nedenle kronikleşme ve dizabiliteyi azaltmaya yönelik erken tanı, risk faktörlerini belirleme ve hedefe yönelik önleyici tedavilerin önem taşıdığı anlaşılmaktadır (17).

2.1.3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Migren, genetik yatkınlık zemininde çevresel ve davranışsal faktörlerle etkileşerek ortaya çıkan kompleks bir nörovasküler hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Son yıllardaki

genetik çalışmalar, migrenin çok genli yapısını ortaya çıkararak hem migren alt tiplerini hem de patofizyolojik yolaklara dair ipuçları vermiştir (18).

Patogenezde trigeminovasküler sistemin aktivasyonu, santral ve periferik duyarlılaşma ve nöropeptid aracılı inflamasyon önemli yer tutar. Özellikle CGRP'nin trigeminal sistem üzerindeki rolü güçlü bir biçimde ortaya çıkarılmıştır (19). Migren ataklarında (özellikle aura ile seyredenlerde) kortikal yayılan depresyonun başlatıcı süreçlerden biri olabileceği ve trigeminovasküler aktivasyonu kolaylaştırabileceği gösterilmiştir (19).

Migrenin başlamasını ve kötü seyretmesini etkileyen risk faktörleri, değiştirilemeyen (kadın cinsiyet, aile öyküsü/genetik yatkınlık, yaş) ve değiştirilebilir (stres, uyku düzensizliği, hormonal dalgalanmalar, düzensiz beslenme/öğün atlama, bazı yaşam tarzları) olarak incelenebilir (1). Migrenin epizodik formdan kronik ya da daha sık ataklı forma ilerlemesine neden olan etkenler arasında akut tedavinin yetersiz olması veya optimal olmaması, kutanöz allodini, akut ilaç aşırı kullanımı, obezite ve psikiyatrik komorbiditeler (özellikle depresyon/anksiyete) öne çıkmaktadır. Güncel yaklaşım, değiştirilebilir risk faktörlerinin erken dönemde hedeflenmesini ve hastalığın kronikleşmesini önlemeye yönelik kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin düzenlenmesini önermektedir (20).

2.1.4. PATOFİZYOLOJİSİ

Migren patofizyolojisi, genetik yatkınlık zemininde trigeminovasküler sistemin aktive olduğu kompleks bir nörobiyolojik süreç olarak tanımlanmaktadır (21). Güncel çalışma modelleri, migren atağının prodrom, aura (varsa), başağrısı ve postdrom evrelerinde beynin farklı bölgelerinin ve yolaklarının rol aldığını, hipotalamus, kortikolimbik ağların ve beyin sapının çeşitli semptomlara neden olduğunu vurgular (22). Auralı migreni en iyi açıklayan mekanizma kortikal yayılan depresyondur. Kortekste yayılan depolarizasyon iyon dengesi, nörotransmiter salınımı ve bölgesel kan akımı değişikliklerine neden olarak aura ortaya çıkarabilir ve meningeal noziseptörleri duyarlılaştırarak trigeminovasküler aktivasyonu tetikleyebilir (22).

Başağrısı evresinde, dura ve intrakraniyal damarları uyaran trigeminal sinir lifleri aktive olur. Bunun sonucunda CGRP başta olmak üzere bazı nöropeptidler salgılanır ve ağrı sinyali ortaya çıkar. Ardından bu sinyaller beyin sapı, talamus ve kortekse taşınarak ağrının işlenmesi ve algılanması sağlanır. CGRP'nin intravenöz (IV) verilmesiyle migren atağının

tetiklenebilmesi ve CGRP hedefli tedavilerin etkinliği, bu sistemin patogenezdeki rolünü destekleyen en güçlü veriler arasındadır (23). Atakların uzaması ve allodini gibi bulgular ise periferik süreçler haricinde santral duyarlılaşma mekanizmalarıyla ilişkilendirilir (22). Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda, nöroinflamasyon, glial aktivasyon ve IL-1β, IL-6, TNFα, IL-10, TGF-β gibi sitokinler ile CXCL8, CCL2 gibi kemokin salınımı gibi inflamatuvar faktörlerin hem atak şiddetine hem de kronikleşme riskine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (24).

Bu yaklaşım, migrenin genetik yatkınlık ve kortikal uyarılabilirlik zemininde trigeminovasküler sistem aktivasyonu ve santral duyarlılaşma süreçlerinin etkileşimiyle ortaya çıkan çok faktörlü bir hastalık spektrumu olduğunu ortaya koymaktadır (21).

2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

Migren, tanısı klinik ölçütlere göre koyulan, tekrarlayan ataklarla seyreden nörolojik bir hastalıktır. ICHD-3 kriterlerine göre migren atağı genellikle tedavi edilmediğinde 4–72 saat sürer. Başağrısı çoğu zaman tek taraflı, zonklayıcı karakterde, orta-şiddetli ağrı olup rutin fiziksel aktiviteyle artma ya da aktiviteden kaçınma şeklindedir ve atağa bulantı/kusma ile fotofobi ve/veya fonofobi eşlik edebilir (25).

Bazı hastalarda başağrısından önce prodromal evre olarak tanımlanan yorgunluk, esneme, duygu durum değişikliği, konsantrasyon güçlüğü veya boyun ağrısı gibi belirtiler görülebilir. Atak sonrası postdrom evrede ise bitkinlik ve bilişsel yavaşlama gibi bulgular ortaya çıkabilir (25–27). Auranın eşlik ettiği migren olgularında ise başağrısından önce veya ağrı ile birlikte gelişen en sık görsel bulgular olmak üzere duysal ya da dil ile ilişkili nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir (21,25).

Klinik spektrumun ağır ucunda yer alan kronik migren ise en az 3 ay boyunca ayda 15 günden fazla başağrısı gününün bulunması ve bu başağrısı ataklarının 8 gününden fazlasında migren özellikleri taşıması şeklinde tanımlanır (28).

2.1.6. TANI VE DEĞERLENDİRME

Migrenin tanı ve değerlendirmesi ayrıntılı başağrısı öyküsü ve nörolojik muayeneye dayanır. Tanı, Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. baskı (ICHD-3) kriterlerine göre klinik olarak konulur. Değerlendirmede atakların başlangıç yaşı ve seyri, ağrının süresi ve karakteri, eşlik eden bulantı veya kusma, fotofobi-fonofobi varlığı, aura, tetikleyiciler, kullanılan ilaçlar ve aşırı kullanım olasılığı, komorbiditeler ve işlev kaybı sistematik olarak sorgulanmalıdır. Özellikle sık tekrarlayan başağrılarında en az 1 ay süreyle başağrısı günlerini ve eşlik eden semptomları kaydetmek için hastalara başağrısı günlüğü tutmaları önerilir; ICHD-3, kronik migrenin karakterini anlamamızda başağrısı günlüğünün önemini vurgular (25). Takipte hastalık yükünü ölçülebilir sayılarla kaydetmek için "aylık migren başağrısı günleri" gibi standart ölçütlerin kullanılması ve hastaların klinik yanıta göre izlenmesi önerilmektedir (29). İşlevsellik ve dizabiliteyi değerlendirmede kullanılan Headache Impact Test-6 (HIT-6) gibi ölçekler klinik kullanımda pratik olup bu ölçeklerin epizodik ve kronik migren hastalarında geçerliliği gösterilmiştir (30,31).

Atipik özellikte, yeni başlangıçlı veya ilerleyici karakterde olan veya anormal nörolojik muayene varlığında sekonder başağrısı olasılığını dışlamak için SNNOOP10 gibi "kırmızı bayrak" yaklaşımları kullanılmalı ve hastalara mutlaka ileri inceleme planlanmalıdır (32,33). Tipik migren özellikleri gösteren, nörolojik muayenesi normal ve kırmızı bayrak bulguları olmayan hastalarda rutin nörogörüntüleme genellikle gerekli değildir. Klinik tabloya göre görüntüleme kararı verilebilir (34,35).

2.1.7. TEDAVİ

Migren tedavisi, akut atak tedavisi ve profilaktik tedavi planlarını içerir. Uluslararası Başağrısı Derneği'nin (IHS) 2024 küresel uygulama önerilerinde akut tedavide erken müdahalenin, uygun analjezik/antiemetik kullanımının ve atak şiddetine göre basamaklı yaklaşımın önemi vurgulanmaktadır. Yanıtsız veya kontrendikasyonu olan olgularda migrene özgü ajanlar olarak triptanlar, ditanlar ve gepantların da seçenekler arasında yer aldığı belirtilmektedir (36).

Profilaktik tedaviye sık atak, belirgin dizabilite veya akut ilaçların aşırı kullanım riski gibi durumlarda başlanılmalıdır. IHS'nin 2024 koruyucu tedavi önerileri beta blokörler, antiepileptikler, bazı antidepresanlar gibi klasik profilaksi tedavileri yanında CGRP hedefli tedavilerin (monoklonal antikorlar ve gepantlar) güncel tedavi algoritmalarında giderek daha

erken basamaklarda konumlandığı bildirilmektedir (36–38). Kronik migren grubunda onabotulinumtoxin A ve CGRP hedefli tedaviler için kanıt birikimi artmaktadır ve tedavi düzenlenmesi atak sıklığı, komorbiditeler, tolerabilite ve erişilebilirlik gibi faktörlere göre bireyselleştirilmektedir (36,38).

Güncel literatür, migren tedavisinde hedefe yönelik ajanların yaygınlaşmasıyla birlikte akut tedavide atak kontrolünün iyileştirilmesi, koruyucu tedavide ise atak günlerinin ve dizabilitenin azaltılmasına yönelik daha kişiselleştirilmiş algoritmalara geçildiğini göstermektedir (36).

2.2. MİGREN VE BİYOBELİRTEÇLER

Migren tanısı için biyobelirteç araştırmaları hızla devam etse de güncel derlemeler, klinikte tanı koyduracak "hastalığa özgü ve doğrulanmış" bir biyobelirtecin henüz bulunmadığını ve bu nedenle tanının klinik ölçütlere dayandığını özellikle vurgulamaktadır (1,21).

Bu alandaki çalışmalar geniş örneklemli ve farklı etnik kökenleri kapsayan genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS) ve meta-analiz çalışmaları migrene yatkınlıkla ilişkili çok sayıda genetik lokusu ortaya çıkarmıştır. Bu verilerden elde edilen poligenik risk skorunun (PRS) bireylerin migren için risk düzeyini kaydetmek ve bazı alt tipleri ya da hastalığın seyrine ilişkin olasılıkları öngörmek amacıyla kullanılabileceği tartışılmaktadır. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar PRS gibi genetik göstergelerin tek başına klinikte tanı koydurucu bir test olmadığını, daha çok risk değerlendirmesi ve alt grup ayırımı için araştırma düzeyinde anlam taşıdığını göstermektedir (39–41).

Özellikle CGRP infüzyonu ile yapılan insan provokasyon modellerinde atağın güvenilir biçimde tetiklenebilmesi, yolak düzeyinde bir kanıt sunarak ilaç hedeflerinin doğrulanmasına katkı sağlamıştır. Buna karşın provokasyon yanıtının tedavi yanıtını öngörmede her zaman yeterli olmadığı ve klinik uygulamaya aktarımda sınırlılıklar bulunduğu gösterilmiştir (42–44). Biyokimyasal yaklaşımlarda, dolaşımdaki CGRP düzeylerinin ölçülmesi ve migrene özgü olabilecek protein veya metabolitlerin belirlenmesi umut verici görünmektedir. Ancak mevcut çalışmaların sonuçları hasta gruplarının heterojen olması, örneklerin atağın hangi evresinde alındığının (atak sırasında mı, ataklar arasında mı) değişkenlik göstermesi, kullanılan ölçüm yöntemlerinin farklı olması ve bulguların farklı çalışmalarda birbirini desteklememesi gibi

nedenlerle sınırlıdır. Bu nedenle, biyobelirteç adaylarının kullanılabilir olması için ölçüm protokollerinin standardize edilmesi ve elde edilen bulguların bağımsız hasta gruplarında doğrulanması gerekmektedir (45–47).

Nörogörüntüleme açısından ise yapısal ve fonksiyonel MR çalışmalarında ağrı yolakları ve bağlantılarında değişiklikler raporlanmakla birlikte, bireyler arası değişkenlik ve yöntemsel çeşitlilik nedeniyle henüz tanısal biyobelirteç standardına ulaşılmadığı belirtilmektedir.
Genetik, biyokimya, provokasyon modelleri ve nörogörüntüleme verilerini entegre eden çok modlu yaklaşımlar önerilmektedir (21,48).

2.3. MİGREN VE BOS BULGULARI

Migren olgularında BOS incelemesi rutin tanı aracı değildir. Tipik migren öyküsü ve normal nörolojik muayenesi olan hastalarda BOS genellikle normaldir ve lomber ponksiyon daha çok menenjit/ensefalit, subaraknoid kanama şüphesi, intrakraniyal basınç artışı bulguları gibi sekonder başağrısı şüphesini dışlamak için planlanır (49,50). Migrene eşlik eden BOS pleositozu gibi belirgin anormallikler nadirdir. Migrenin bir varyantı gibi kabul etmekten ziyade geçici başağrısı ve nörolojik defisitlerle seyreden BOS lenfositozu (HaNDL) gibi migreni taklit edebilen sendromlar veya enfeksiyöz nedenler açısından ayırıcı tanı yapılması önerilir (25,51,52).

Bununla birlikte migrene özgü biyobelirteç arayışı doğrultusunda BOS'ta nöropeptidler ve nörotransmiterlerle ilgili araştırma düzeyinde çalışmalar mevcuttur. Van Dongen ve arkadaşlarının derlemesinde kronik migrende BOS glutamat, CGRP ve NGF düzeylerinde artış, β-endorfin düzeylerinde ise azalma bildirilmiştir. Ancak çalışmaların örneklem büyüklükleri, iktal-interiktal örnekleme zamanlaması ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle bu bulguların tanısal test olarak kullanımının henüz mümkün olmadığı vurgulanmıştır (53,54). Güncel çalışmalarda kan–BOS bariyeri ve adezyon proteinleri (BOS sVCAM-1) gibi parametrelerin migren sıklığı ile ilişkisi araştırılmış olsa da bu parametrelerin standardizasyon ve bağımsız kohort ile doğrulanması gerektiği belirtilmektedir (55,56).

2.4. MİGREN VE IGG

Bazı araştırmalara göre migren yalnızca nörovasküler bir hastalık olarak değil, aynı zamanda immün sistemle ilişkili olan bir bozukluk olarak değerlendirilmiştir. IgG antikorlarının migrenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Özellikle gıdaya özgü IgG antikorlarının yüksekliği, kronik inflamatuvar yanıtları tetikleyerek migren atak sıklığını ve şiddetini artırabilmektedir. Bu bağlamda Zhao ve ark. çalışmalarında 98 migren hastasında IgG düzeylerine bağlı oluşturulan eliminasyon diyetinin IL-6, TNF-α ve CGRP seviyelerini azaltarak semptomlarda iyileşme sağladığını göstermiştir (57). Günümüzde antikorlar yalnızca tanısal açıdan değil, terapötik açıdan da önem kazanmaktadır; bu kapsamda IgG antikorları da öne çıkmaktadır. Galcanezumab ve fremanezumab gibi IgG2 sınıfı monoklonal antikorlar, migrenin önlenmesine yönelik onaylanmış tedaviler arasında yer almaktadır. Bu monoklonal antikorların trigeminal sistem üzerindeki etkileri değerlendirilerek hem epizodik hem de kronik migrenin kontrolünde etkin oldukları gösterilmiştir (58).

Ayrıca, migrenli kişilerde artmış IgG indeks düzeyleri ve oligoklonal IgG bantları merkezi sinir sisteminde ortaya çıkan bir immün yanıtın göstergesi olabilir. Boyko ve ark. bu durumun multipl skleroz gibi diğer nöroimmün hastalıklarla karışabileceğine dikkat çekmişlerdir (59). Benzer şekilde, bildirilen bir vakada, migrenle birlikte seyreden inflamatuvar belirteçlerde IgG indeks yüksekliği gösterilmiştir (60). IgG düzeylerinin klinik değerlendirme ve tedavi yaklaşımında dikkate alınması, migrenin daha bütüncül bir şekilde değerlendirilmesini sağlayabilir. Özellikle IgG'ye dayalı kişiselleştirilmiş diyet ve immünmodülatör tedavilerin, migren hastalarının yaşam kalitesini yükseltmede etkili olabileceği yönünde bilimsel kanıtlar bulunmaktadır.

2.5. OKT VE OKT ANJİYOGRAFİ

OKT ve OKTA, migren gibi nörovasküler hastalıklarda retinal mikrovasküler yapının değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılan non-invazif görüntüleme teknikleridir. OKT, düşük koherensli ışık kullanarak dokuların kesitsel görüntülerini elde etmeyi sağlayan bir görüntüleme tekniğidir. Yüksek çözünürlük (3-5 mikron) ve non-invazif yapısı sayesinde retina tabakalarının mikroyapısal analizinde önemli bir yöntem haline gelmiştir. OKT ile RSTL, maküla ve optik sinir başı gibi önemli yapılar incelenebilir (61).

OKTA ise klasik OKT teknolojisinin bir uzantısı olarak geliştirilmiş, retina ve koroid damar dolaşımını kontrast madde kullanmadan analiz eden bir görüntüleme yöntemidir. Bu

teknik, hareket eden eritrositlerin ortaya çıkardığı sinyal değişimlerini analiz eder ve vasküler ağ yapısını üç boyutlu ve tabakalar halinde haritalandırır. Avantajları arasında hızlı tarama süresi, non-invazif oluşu ve detaylı kapiller ağ gösterimi sayılabilir. Maküler iskemi, neovaskülarizasyon, damar yoğunluğu değişiklikleri gibi patolojiler erken evrede saptanabilir hale gelmiştir. Güncel bir derleme ve meta-analiz çalışmasına göre, migrenli olgularda OKT/OKTA ile hem retinal yapısal ölçümlerde hem de mikrovasküler parametrelerde kontrol grubuna göre farklılıklar saptandığı, bazı alt analizlerde bu değişimlerin auralı migren gibi alt tiplerine göre değişebildiğini gösterilmiştir (9).

Birkaç çalışma migrenin iktal ve interiktal dönem karşılaştırmasına odaklanmıştır. Atak sırasında retinal mikrovasküler perfüzyonda geçici değişiklikler ortaya çıkabileceğini bulmuşlardır. Fakat örneklem büyüklüğü, atak zamanlaması, cihaz protokolleri ve vasküler risk profili gibi değişkenler nedeniyle standardizasyon ve bağımsız kohortlarda doğrulama gereksinimi öne çıkmaktadır (62,63).

OKT ve OKTA, yıllar içinde yalnızca göz hastalıklarının değil, aynı zamanda migren, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıkların erken tanı ve izleminde kullanılmaya başlanmıştır (64).

2.6. MİGREN VE MR

Migren olgularında MR'ın temel amacı, migren tanısını doğrulamaktan çok sekonder başağrısı nedenlerini dışlamaktır. Tipik migren öyküsü tarifleyen, nörolojik muayenesi normal ve kırmızı bayrak bulgusu bulunmayan hastalarda rutin olarak nörogörüntüleme önerilmez. Amerikan Başağrısı Derneği'nin (AHS) sistematik derleme ve kanıta dayalı kılavuzu bu grupta MR/BT'nin gerekli olmadığını vurgulamaktadır (65). Migren hastalarının MR'ında en sık raporlanan bulgular arasında nonspesifik beyaz cevher hiperintensiteleri yer alır. Ancak bu bulguların klinik anlamı heterojendir ve her zaman hastalığa özgü bir biyobelirteç olarak yorumlanamaz (66).

Yapısal ve fonksiyonel MR çalışmaları, migrenin ağrı ile ilişkili ağlarında ve bu ağlar arasındaki yolaklarda bazı değişiklikler olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, bazı bölgelerde gri cevher hacmi/kalınlığı veya beyaz cevher bütünlüğüne ait ölçümlerde farklılıklar raporlanmıştır. Ancak çalışmalarda hasta gruplarının farklı özellikler taşıması ve kullanılan görüntüleme yöntemlerinin standart olmaması nedeniyle bulguların tutarlılığı sınırlıdır. Bu

nedenle mevcut MR bulguları güncel klinik uygulamada tanı koydurucu bir test olarak kullanılamamakta, daha çok migren patofizyolojisini anlamaya yönelik araştırma verileri olarak değerlendirilmektedir (67,68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya, 2021-2024 tarihleri arasındaki dönemde T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başağrısı polikliniğine başvuran, kraniyal MR'da T2 hiperintens odakları olan ve ayırıcı tanı için LP yapılan 16 hasta ve atipik başağrısı ile başvurmuş, ayırıcı tanı için LP yapılmış ve sonrasında klinik takiplerinde migren tanısı almış 25, toplam 41 hasta dahil edildi. Poliklinik takiplerinde OKT/OKTA görüntülemesi yapılan hastalar 15.02.2025-15.08.2025 tarihleri arasında retrospektif olarak değerlendirildi. Tarama sırasında LP yapılamayan 11 hasta, LP yapılan ve açılış basıncı yüksek çıkan 3 hasta çalışmaya dahil edilmedi. LP yapılmış olan fakat göz operasyonu geçirmiş 1 hasta ve sistemsel hata nedeniyle verilerine ulaşılamayan 2 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi tüm ayrıntılarıyla anlatıldı ve bilgilendirilmiş onam formu alındı (Ek 1). Hasta seçiminde aşağıdaki dahil edilme ve dışlama kriterleri kullanıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Uluslararası Başağrısı Derneği (ICHD-3) kriterlerine göre migren tanısı almış olmak
- 18 yaş üzeri olmak
- LP yapılmış ve sekonder neden dışlanmış olması
- Gözde görüntülemeye engel olarak patoloji bulunmaması
- Çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam vermiş olmak

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- BOS analizinde sekonder patoloji saptanması
- MR lezyonlarının demiyelinizan hastalıkla uyumlu olması

- Oküler hastalık öyküsü
- LP yapılamayan hastalar
- OKT ve OKTA yapılamayan hastalar
- Migren dışı başağrısı tanısı almış hastalar

3.2. HASTA DEĞERLENDİRME

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve dahil edilme kriterlerini sağlayan olguların demografik ve klinik verileri kaydedildi. Lomber ponksiyon öncesinde olası kontrendikasyonlar değerlendirildi. Çalışmaya katılım için alınan yazılı aydınlatılmış onama ek olarak, LP işlemi için ayrıca yazılı aydınlatılmış onam temin edildi. LP sedasyon uygulanmaksızın, olgular sol lateral dekübit pozisyonda iken, her iki crista iliaca üzerinden geçen hat (interkristal çizgi) referans alınarak uygun intervertebral aralık belirlendikten sonra aseptik koşullarda gerçekleştirildi. İşlem esnasında 18 G × 90 mm LP iğnesi kullanılarak L3–L4 vertebra aralığından subaraknoid aralığa girildi ve BOS akışı gözlendikten sonra LP manometresi ile açılış basıncı ölçülerek kaydedildi. Beyin omurilik sıvısında (BOS) biyokimyasal incelemeler, IgG indeksi, hücre sayımı için alınan örnek miktarı ve açılış basıncına göre gereklilik halinde toplam boşaltılan BOS miktarı kayıt altına alındı. Örnekleme tamamlandıktan sonra iğne çıkarılarak işlem sonlandırıldı.

Takiplerinde migren tanısı alan olguların poliklinik değerlendirmelerinde, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, başağrısı atak sıklığı, ağrının karakteri, lokalizasyonu/tarafı, ay içerisindeki toplam başağrılı gün sayısı, eşlik eden semptomlar, komorbiditeler ve kullanılan ilaçlar ayrıntılı olarak kaydedildi. Ayrıca BOS açılış basıncı, IgG indeksi, BOS protein/albümin/glukoz düzeyleri ve hücre sayımı sonuçları, ağrı şiddetinin VAS ile değerlendirilmesi, kraniyal MR'da T2 hiperintens beyaz cevher lezyon yükü, OKT ve OKT anjiyografi bulguları ile ilgili laboratuvar parametreleri çalışma veri setine dâhil edildi. Klinik verilerin doğrulanması amacıyla olguların takip dosyaları ve kayıtları gözden geçirildi (Ek 2).

3.3. OKT

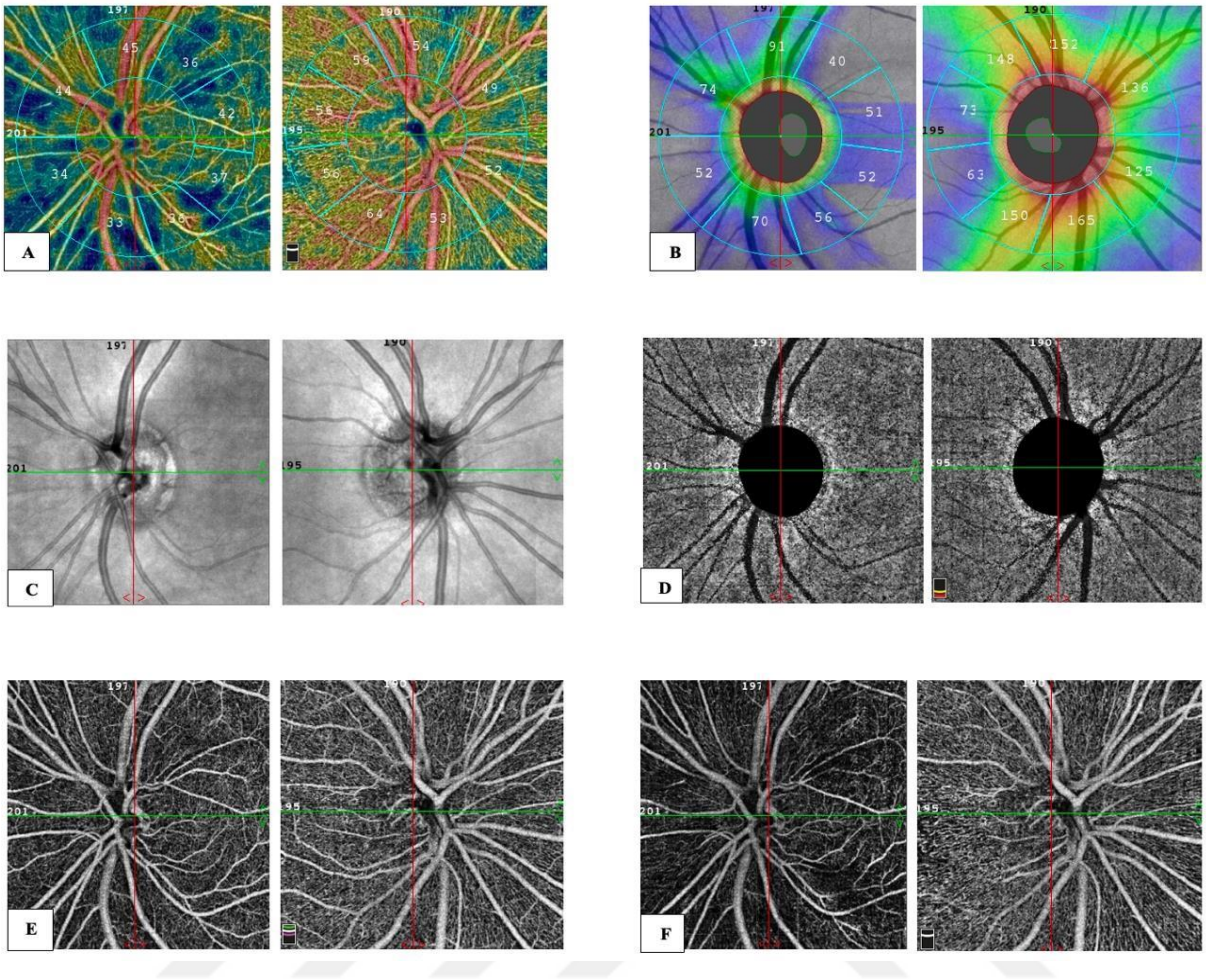
Migren tanısı alan hastalara poliklinik takiplerinde OKT çekimi yapıldı. AngioVue ile RTVue XR Avanti; Optovue, Inc., Fremont, CA yazılımı kullanan OKT cihazı ile optik sinir

başı, maküla ve retina görüntüleri kaydedildi. Görüntüleme dik pozisyonda yapıldı. OKT muayenesi sırasında baş pozisyonu sabit tutuldu. Her göz için ardışık iki ölçüm elde edildi ve ortalama değer belirlendi. Optik sinir başı görüntülerinde ortalama RSTL, superior, inferior, temporal ve nazal kadranlardaki RSTL kalınlıkları kaydedildi. Maküla çekimlerinde ortalama gangliyon hücre kompleksi (GHK), superior ve inferior yarılardaki GHK kalınlıkları kaydedildi. Retina çekimlerinde tüm retina katmanlarının fovea, perifovea ve parafovea alanlarında kalınlıklar kaydedilirken retinanın iç ve dış katmanları ayrı ayrı kaydedildi.

3.4. OKT ANJİYOGRAFİ

Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA) algoritmasını kullanan OKTA cihazı (AngioVue, RTVue XR Avanti; Optovue Inc., Fremont, CA) ile optik sinir başı ve optik disk görüntüleri elde edildi. Tüm katılımcılarda optik disk merkezli 6×6 mm'lik tarama protokolü uygulandı. Görüntülemeler dik oturur pozisyonda gerçekleştirildi ve ölçüm sırasında baş pozisyonunun sabit kalması sağlandı. Her bir göz için ardışık iki ölçüm yapılarak analizlerde ortalama değer kullanıldı.

Optik sinir başına ait ölçümlerde optik disk alanı ile RSTL kalınlıkları, ortalama değer ve peripapiller bölgeye ait temporal, nazal, superior ve inferior kadranlar şeklinde kaydedildi. Retinal damar yoğunluğu, 4,5×4,5 mm'lik görüntü alanının tamamı üzerinden hesaplandı. Optik disk çevresindeki vasküler yoğunluk ise cihazın otomatik analiz yazılımı kullanılarak optik disk başındaki vasküler yoğunluk AnjioVue OKT ile otomatik olarak 750 μm peripapiller bölge (ILM'den RSLT arka sınırına kadar) için hesaplandı. Peripapiller bölgede özellikle superior ve inferior sektörlere ait değerler ayrı olarak kaydedildi. Örnek OKTA ölçümü Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1: *OKTA optik disk ölçüm görseli **A.** Damar yoğunluğu, **B.** ILM sinir lifi tabakası (NFL) ölçümü, **C.** SLO tekniği (Scanning laser opthalmoscopy), **D.** Koroid, **E.** Vitreus/Retina, **F.** Radial peripapiller kapiller pleksus, ILM-NFL ölçümü*

3.5. MR'DA LEZYON YÜKÜ DEĞERLENDİRMESİ

Son bir yıl içinde elde edilen kraniyal MR'larda T2-ağırlıklı görüntülerde izlenen beyaz cevher hiperintens lezyonları, bir radyoloji uzmanı ve yine tek bir nöroloji uzmanı tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Lezyon yükü, lezyon sayısı/yoğunluğu temel alınarak yarı-kantitatif bir ölçekle derecelendirilmiş ve olgular 0 (lezyon yok), 1 (düşük lezyon yükü), 2 (orta lezyon yükü) ve 3 (yüksek lezyon yükü; >3 lezyon) kategorilerine ayrılmıştır.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 02/09/2024 tarihli 2024/259 dosya numaralı 2024-09-07 karar no'lu yazısı ile alındı (Ek 3).

3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ise ortalama ± standart sapma ya da ortanca (%25–%75. persentil) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığı histogramlar, Q-Q plotlar ve normal dağılım testleriyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler iki grup arasında karşılaştırılırken normal dağılıma göre Student's t-testi veya Mann–Whitney U testi kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki doğrusal ilişki için normal dağılım olup olmamasına göre Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısına ve anlamlılığına bakıldı. Korelasyon katsayısı 0 ile ±0,19 arasında ise çok zayıf ilişki, 0,2-0,39 arasında ise pozitif (-ise: negatif) yönde zayıf ilişki, 0,4 ile 0,59 arasında ise pozitif (- ise: negatif) yönde orta düzeyde ilişki, 0,6-0,79 ise güçlü düzeyde (- ise: negatif) ilişki, 0,8-1,0 arasında ise pozitif (-ise: negatif) yönde ise çok güçlü ilişki olduğu kabul edildi (Evans, 1996). Tüm analizler R yazılımı (sürüm 4.0.0) kullanılarak gerçekleştirildi. İki yönlü p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 41 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 37,7±11,3 yıl olup olguların %92,7'si (n=38) kadın ve %7,3'ü (n=3) erkekti. Vücut kitle indeksi (VKİ) 25,4±5,08 kg/m² olarak saptandı. Hastaların başağrılı gün sayısı 11,1±7,43 gün olup ortanca değeri 10,0 [6,00–15,0] gündü; VAS ağrı şiddeti 8,73±1,43 puan olup ortanca değeri 9,00 [8,00–10,0] idi. Atak sıklığı dağılımında olguların %4,9'u (n=2) ayda 1 atak, %34,1'i (n=14) ayda 1–4 atak, %53,7'si (n=22) ayda 5–14 atak ve %7,3'ü (n=3) ayda 14 üzeri atak bildirdi. Başağrısı karakteri çoğunlukla zonklayıcıydı (%92,7; n=38) ve en sık lokalizasyon temporal bölgeydi (%75,6; n=31). Aura %34,1 (n=14) olguda mevcuttu. Ağrı laterizasyonu tek taraflı %43,9 (n=18), iki yanlı %4,9 (n=2), iki yanlı ancak bir yanda belirgin %17,1 (n=7) ve tek taraflı ancak taraf değiştiren %34,1 (n=14) olarak dağıldı. Eşlik eden semptomlar bulantı-kusma %78,0 (n=32), fonofobi %85,4 (n=35), fotofobi %80,5 (n=33), osmofobi %61,0 (n=25) ve sersemlik/baş dönmesi %63,4 (n=26) olarak saptandı. Allodini %2,4 (n=1) olguda izlendi. Fiziksel aktivite ile ağrıda artış %87,8 (n=36) olguda bildirildi. Ek hastalık varlığı %41,5 (n=17), düzenli ilaç kullanımı %31,7 (n=13) ve sigara kullanımı %43,9 (n=18) olarak kaydedildi. MR'da T2 hiperintens odak %39 (n=16) olguda saptandı. Lezyon yüküne göre dağılım; 1 lezyon %12,5 (n=2), 2 lezyon %43,8 (n=7) ve >3 lezyon %43,8 (n=7) şeklinde idi (Tablo 1).

Oftalmolojik ölçümlerde ortalama RSTL 102,7±6,87 µm, superior RSTL 104,9±20,0 µm ve inferior RSTL 99,8±7,21 µm olarak ölçüldü. OKTA parametrelerinde peripapiller damar yoğunluğu 59,3±3,92 %, superior hemidensite 59,0±5,78 % ve inferior hemidensite 59,9±2,49 % idi (Tablo 2). BOS incelemesinde IgG indeksi 0,58±0,46, BOS açılış basıncı 21,6±5,33 cm H_2O, BOS protein 38,1±55,4 mg/dL, BOS albümin 21,3±33,0 mg/dL, BOS glukoz 60,3±5,18 mg/dL ve EKŞ 99,9±14,2 mg/dL olarak bulundu; BOS eritrosit ve lökosit sayıları sırasıyla 496±1689 /mm³ ve 0,73±2,24 /mm³ idi (Tablo 3). Laboratuvar değerlendirmesinde WBC 7,18±1,76 ×10³/µL, hemoglobin 12,8±1,41 g/dL ve trombosit 256±75,7 ×10³/µL idi. Kreatinin 0,71±0,12 mg/dL ve GFR 107±15,6 mL/dk/1,73 m²; AST 18,0±8,75 U/L ve ALT 15,7±11,6 U/L olarak saptandı. Lipid profilinde LDL 98,5±27,9 mg/dL, trigliserid 113±78,3 mg/dL, HDL 51,9±13,4 mg/dL ve total kolesterol 170±37,7 mg/dL idi. Demir parametrelerinde demir 73,0±37,6 µg/dL, DBK 286±76,0 µg/dL, TDBK 355±51,1 µg/dL ve ferritin 36,8±33,1 ng/mL olarak ölçüldü. CRP 2,97±5,90 mg/L ve ESR 7,98±8,54 mm/saat idi. Serum immünoglobulin alt sınıfları IgG1 6,77±1,73 g/L, IgG2 3,64±1,27 g/L, IgG3 0,46±0,19 g/L ve IgG4 0,66±0,60 g/L olarak kaydedildi (Tablo 4).

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (N=41)

Demografik ve klinik özellikler	**Değer**
Yaş (yıl), ortalama±SS	37,7±11,3
Cinsiyet, n (%)	
- Erkek	3 (%7,32)
- Kadın	38 (%92,7)
VKİ (kg/m²), ortalama±SS	25,4±5,08
Atak sıklığı, n (%)	
- Ayda 1 atak	2 (%4,88)
- Ayda 1-4 atak	14 (%34,1)
- Ayda 5-14 atak	22 (%53,7)
- Ayda >14 atak	3 (%7,32)
Ayda başağrılı gün sayısı (gün), ortalama±SS	11,1±7,43
Ağrı karakteri, n (%)	
- Sıkıştırıcı	3 (%7,32)
- Zonklayıcı	38 (%92,7)
Ağrı lokalizasyonu, n (%)	
- Frontal	3 (%7,32)
- Oksipital	4 (%9,76)
- Temporal	31 (%75,6)
- Verteks	3 (%7,32)
Aura, n (%)	
- Var	14 (%34,1)
- Yok	27 (%65,9)
Ağrı laterizasyonu, n (%)	
- Tek taraflı	18 (%43,9)
- İki yanlı	2 (%4,88)
- İki yanlı (bir yanda belirgin)	7 (%17,1)
- Tek taraflı, taraf değiştiren	14 (%34,1)
VAS, ortalama±SS	8,73±1,43
Bulantı-kusma, n (%)	Var 32 (%78,0) / Yok 9 (%22,0)
Fonofobi, n (%)	Var 35 (%85,4) / Yok 6 (%14,6)
Fotofobi, n (%)	Var 33 (%80,5) / Yok 8 (%19,5)
Osmofobi, n (%)	Var 25 (%61,0) / Yok 16 (%39,0)
Sersemlik/baş dönmesi, n (%)	Var 26 (%63,4) / Yok 15 (%36,6)
Allodini, n (%)	Var 1 (%2,44) / Yok 40 (%97,6)
Kraniyal otonomik özellik, n (%)	Yok 41 (%100)
Fiziksel aktivite ile artış, n (%)	Var 36 (%87,8) / Yok 5 (%12,2)
Ek hastalık, n (%)	Var 17 (%41,5) / Yok 24 (%58,5)
Düzenli ilaç kullanımı, n (%)	Var 12 (%29,3) / Yok 29 (%70,7)
Sigara kullanımı, n (%)	Var 18 (%43,9) / Yok 23 (%56,1)
T2 hiperintens odak, n (%)	Var 16 (%39,0) / Yok 25 (%61,0)
MR lezyon yükü (yalnızca verisi olanlar, n=16), n (%)	1: 2 (%12,5) / 2: 7 (%43,8) / >3: 7 (%43,8)

Not: Sürekli değişkenler ortalama±SS; kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

Tablo 2: Oftalmolojik ölçümler (OKT/OKTA)

Parametre	**n**	**Değer (ortalama±SS)**
OKT		

Ortalama RSTL (µm)	41	103,0±6,87
Superior RSTL (µm)	41	109,0±19,8
Inferior RSTL (µm)	41	99,2±7,21
OKTA		
Peripapiller damar yoğunluğu (%)	41	59,3±3,92
Superior hemidensite (%)	41	59,0±5,78
Inferior hemidensite (%)	41	59,9±2,49

Not: Sürekli değişkenler ortalama±SS olarak sunulmuştur.

Tablo 3: Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları (N=41)

Değişken	**Değer**	**n**
IgG indeksi	0,58±0,46	41
BOS açılış basıncı (cmH_2O)	21,6±5,33	41
BOS protein (mg/dL)	38,1±55,4	41
BOS albümin (mg/dL)	21,3±33,0	41
BOS glukoz (mg/dL)	60,3±5,18	41
EKŞ (mg/dL)	99,9±14,2	41
BOS'ta eritrosit varlığı	15 (%36,6)	41
BOS'ta lökosit varlığı	7 (%17,1)	41
BOS eritrosit sayısı (/mm^3)	496±1689	41
BOS lökosit sayısı (/mm^3)	0,73±2,24	41

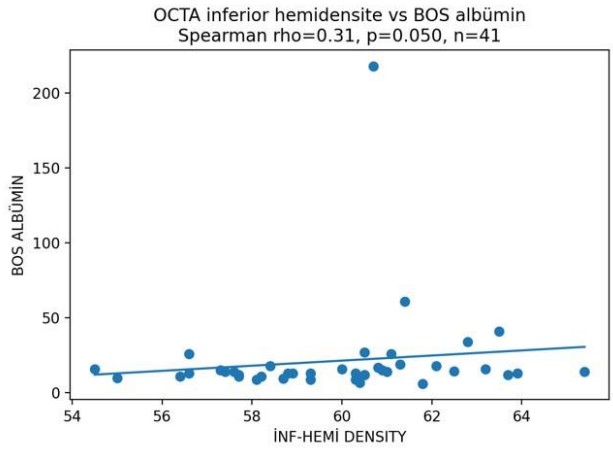
Not: Sürekli değişkenler ortalama±SS, kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

Tablo 4: Laboratuvar bulguları (N=41)

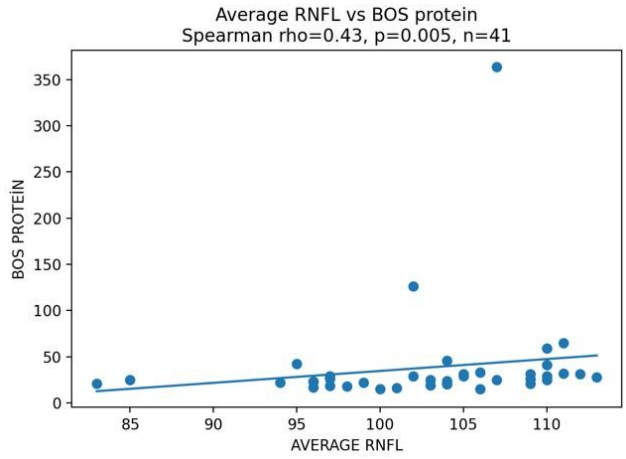
Parametre	**Değer**
WBC ($\times 10^3/\mu L$)	7,18±1,76
Hemoglobin (g/dL)	12,8±1,41
Trombosit ($\times 10^3/\mu L$)	256±75,7
Kreatinin (mg/dL)	0,71±0,12
GFR (mL/dk/1,73 m^2)	107±15,6
AST (U/L)	18,0±8,75
ALT (U/L)	15,7±11,6
LDL (mg/dL)	98,5±27,9
Trigliserid (mg/dL)	113±78,3
HDL (mg/dL)	51,9±13,4
Total kolesterol (mg/dL)	170±37,7
Serum demiri (µg/dL)	73,0±37,6
DBK (µg/dL)	286±76,0
TDBK (µg/dL)	355±51,1
Ferritin (ng/mL)	36,8±33,1
CRP (mg/L)	2,97±5,90
ESR (mm/saat)	7,98±8,54
IgG1(g/L)	6,77±1,73
IgG2 (g/L)	3,64±1,27

Not: Sürekli değişkenler ortalama±SS olarak verilmiştir.

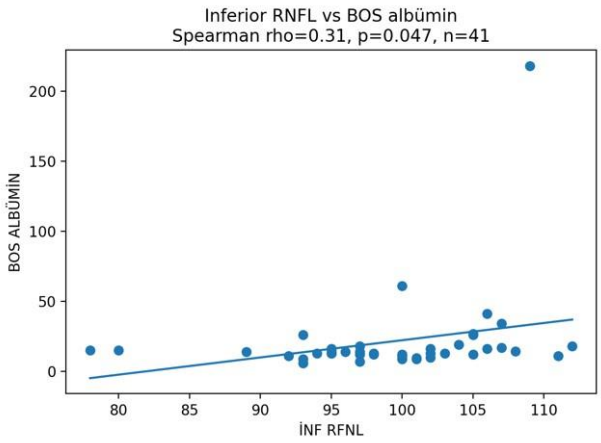
Korelasyon analizinde OKTA ile ölçülen inferior hemidensite ile BOS albümin arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r=0,31; p=0,050). RSTL ölçümleri ile BOS protein düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı; inferior RSTL ile BOS protein (r=0,47; p=0,002), ortalama RSTL ile BOS protein (r=0,43; p=0,005) ve superior RSTL ile BOS protein (r=0,33; p=0,033) arasında zayıf-orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu. Ayrıca inferior RSTL ile BOS albümin arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r=0,31; p=0,047). Diğer değişken çiftleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi (p>0,05), (Şekil 2,3,4,5).



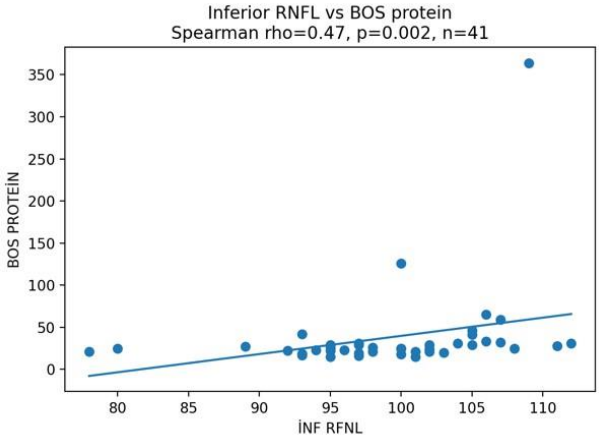
Şekil 2: *OKTA inferior hemidensite ve BOS albümini arasındaki ilişki*



Şekil 3: *Ortalama RSTL ve BOS protein arasındaki ilişki*



Şekil 4:*Inferior RSTL ve BOS albümin arasındaki ilişki*



Şekil 5: *Inferior RSTL ve BOS protein arasındaki ilişki*

Aura durumuna göre yapılan karşılaştırmada (N=41; auralı n=14, aurasız n=27) VAS ağrı şiddeti auralı grupta daha yüksek saptandı (10,0 [9,25–10,0] puan vs 8,00 [8,00–10,0] puan; p=0,010). MR'da T2 hiperintens odak varlığı auralı grupta daha sık izlendi (%64,3 vs %25,9; p=0,040). Ferritin düzeyi auralı grupta daha düşük bulundu (18,0 [6,75–28,5] ng/mL vs 27,0 [15,0–60,5] ng/mL; p=0,049). Yaş (yıl), cinsiyet, VKİ (kg/m²), atak sıklığı (atak/ay), başağrılı gün sayısı (gün/ay), ağrı karakteri/lokalizasyonu/laterizasyonu ve eşlik eden semptomlar açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0,05, Tablo 5). Ayrıca OKT ölçümleri (ortalama/superior/inferior RSTL; µm), OKTA yoğunluk parametreleri (%), BOS açılış basıncı (cm H_2O), BOS protein (mg/dL), BOS albümin (mg/dL), BOS glukoz (mg/dL) ve BOS hücre varlığı/sayıları (/mm³) açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 5: Aura durumuna göre klinik, görüntüleme ve laboratuvar özellikleri (N=41)

Değişken	**Aura var (n=14)**	**Aura yok (n=27)**	**p**
Yaş (yıl), ortanca [25–75]	36,5 [33,0–42,5]	34,0 [27,5–46,5]	0,601
Cinsiyet, n (%)			1,000
Erkek	1 (7,14)	2 (7,41)	
Kadın	13 (92,9)	25 (92,6)	
VKİ (kg/m²), ortanca [25–75]	24,5 [23,7–27,5]	25,4 [22,4–27,0]	0,880
Atak sıklığı, n (%)			0,789
Ayda 1 atak	0 (0,00)	2 (7,41)	
Ayda 1–4 atak	4 (28,6)	10 (37,0)	
Ayda 5–14 atak	9 (64,3)	13 (48,1)	
Ayda 14 üstü	1 (7,14)	2 (7,41)	
Başağrılı gün sayısı, ortanca [25–75]	10,0 [8,25–15,0]	9,00 [4,50–12,0]	0,229
Ağrı karakteri, n (%)			1,000
Sıkıştırıcı	1 (7,14)	2 (7,41)	
Zonklayıcı	13 (92,9)	25 (92,6)	
Lokalizasyon, n (%)			0,117
Frontal	2 (14,3)	1 (3,70)	
Oksipital	3 (21,4)	1 (3,70)	
Temporal	8 (57,1)	23 (85,2)	
Verteks	1 (7,14)	2 (7,41)	
Ağrı laterizasyonu, n (%)			0,480
Tek taraflı	5 (35,7)	13 (48,1)	
İki yanlı	0 (0,00)	2 (7,41)	
İki yanlı (bir yanda belirgin)	2 (14,3)	5 (18,5)	
Tek taraflı, taraf değiştiren	7 (50,0)	7 (25,9)	
VAS, ortanca [25–75]	10,0 [9,25–10,0]	8,00 [8,00–10,0]	0,010
Bulantı-kusma, n (%)			0,692
Yok	2 (14,3)	7 (25,9)	
Var	12 (85,7)	20 (74,1)	
Fonofobi, n (%)			0,645
Yok	1 (7,14)	5 (18,5)	
Var	13 (92,9)	22 (81,5)	
Fotofobi, n (%)			0,692
Yok	2 (14,3)	6 (22,2)	
Var	12 (85,7)	21 (77,8)	
Osmofobi, n (%)			0,515
Yok	4 (28,6)	12 (44,4)	
Var	10 (71,4)	15 (55,6)	
Sersemlik/baş dönmesi, n (%)			0,796
Yok	6 (42,9)	9 (33,3)	
Var	8 (57,1)	18 (66,7)	
Allodini, n (%)			0,341
Yok	13 (92,9)	27 (100)	

Var	1 (7,14)	0 (0,00)	
Kraniyal otonomik özellikler	Yok (100)	Yok (100)	
Fiziksel aktivite ile artış, n (%)			1,000
Yok	2 (14,3)	3 (11,1)	
Var	12 (85,7)	24 (88,9)	
Ek hastalık, n (%)			1,000
Yok	8 (57,1)	16 (59,3)	
Var	6 (42,9)	11 (40,7)	
Düzenli ilaç kullanımı, n (%)			0,719
Yok	9 (64,3)	20 (74,1)	
Var	5 (35,7)	7 (25,9)	
Sigara, n (%)			0,118
Var	9 (64,3)	9 (33,3)	
Yok	5 (35,7)	18 (66,7)	
MR'da lezyon yükü (yalnız veri olanlar, n=16), n (%)			0,786
1	1 (11,1)	1 (14,3)	
2	3 (33,3)	4 (57,1)	
>3	5 (55,6)	2 (28,6)	
İskemik/gliotik odak, n (%)			0,040
Var	9 (64,3)	7 (25,9)	
Yok	5 (35,7)	20 (74,1)	
Ortalama RSTL (µm), ortanca [25–75]	106 [102–109]	103 [97,0–106]	0,107
Superior RSTL (µm), ortanca [25–75]	111 [105–114]	105 [98,5–114]	0,118
Inferior RSTL (µm), ortanca [25–75]	102 [96,2–105]	100 [93,5–104]	0,335
Peripapiller yoğunluk, ortanca [25–75]	59,6 [58,8–60,8]	59,5 [57,8–61,4]	0,752
Superior hemidensite, ortanca [25–75]	59,4 [58,2–60,7]	59,1 [57,5–62,0]	0,773
Inferior hemidensite, ortanca [25–75]	60,4 [59,0–61,1]	60,3 [57,7–61,6]	0,527
IgG indeksi, ortanca [25–75]	0,50 [0,46–0,53]	0,47 [0,43–0,49]	0,087

Not: Sürekli değişkenler ortanca [25–75], kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

MR'da T2 hiperintens odak varlığına göre yapılan karşılaştırmada (N=41; odak var n=16, odak yok n=25) demografik özellikler (yaş, cinsiyet, VKİ), atak sıklığı, başağrılı gün sayısı, ağrı karakteri, lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile VAS skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü için p>0,05). Aura varlığı T2 hiperintens odak saptanan grupta daha sık izlendi (%56,2 vs %20,0; p=0,040). Düzenli ilaç kullanımı odak varlığı olan grupta daha yüksek orandaydı (%50,0 vs %16,0; p=0,034). OKT ölçümleri (ortalama/superior/inferior RSTL), OKTA yoğunluk parametreleri ve diğer laboratuvar ile BOS değişkenleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05, Tablo 6).

Tablo 6: MR'da T2 hiperintensitesi durumuna göre klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları

Değişken	**T2 hiperintensitesi var (n=16)**	**T2 hiperintensitesi yok (n=25)**	**p**
Yaş (yıl), ortanca [25–75]	37,0 [35,2–45,5]	32,0 [29,0–45,0]	0,164
Cinsiyet, n (%)			0,268

Erkek	0 (0,00)	3 (12,0)	
Kadın	16 (100)	22 (88,0)	
VKİ (kg/m²), ortanca [25–75]	24,5 [22,9–28,4]	25,4 [22,9–26,7]	0,738
Atak sıklığı, n (%)			0,942
Ayda 1 atak	1 (6,25)	1 (4,00)	
Ayda 1–4 atak	6 (37,5)	8 (32,0)	
Ayda 5–14 atak	8 (50,0)	14 (56,0)	
Ayda ≥14 atak	1 (6,25)	2 (8,00)	
Başağrılı gün sayısı (gün/ay), ortanca [25–75]	9,50 [6,75–12,8]	10,0 [6,00–15,0]	0,717
Aura, n (%)			0,040
Var	9 (56,2)	5 (20,0)	
Yok	7 (43,8)	20 (80,0)	
Ortalama RSTL (µm), ortanca [25–75]	104 [100–109]	104 [97,0–107]	0,758
Superior RSTL (µm), ortanca [25–75]	106 [102–114]	105 [99,0–114]	0,830
Inferior RSTL (µm), ortanca [25–75]	100 [95,8–105]	100 [95,0–104]	0,789
Peripapiller yoğunluk (%), ortanca [25–75]	59,8 [59,0–60,9]	59,4 [57,9–61,2]	0,698
Superior hemidensite (%), ortanca [25–75]	59,6 [58,7–61,0]	58,9 [57,7–62,2]	0,630
Inferior hemidensite (%), ortanca [25–75]	60,3 [59,0–60,8]	60,3 [57,7–61,8]	0,936
IgG indeksi, ortanca [25–75]	0,48 [0,45–0,50]	0,48 [0,43–0,52]	0,904
IgG1 (g/L), ortanca [25–75]	6,89 [5,36–7,83]	6,28 [5,67–7,71]	0,968
IgG2 (g/L), ortanca [25–75]	3,14 [2,25–3,85]	3,71 [2,87–4,44]	0,195
IgG3 (g/L), ortanca [25–75]	0,45 [0,37–0,52]	0,43 [0,34–0,50]	0,679
IgG4 (g/L), ortanca [25–75]	0,44 [0,27–0,70]	0,46 [0,26–1,12]	0,575
BOS açılış basıncı (cmH_2O), ortanca [25–75]	19,5 [16,5–25,5]	23,0 [19,0–26,0]	0,180
BOS protein (mg/dL), ortanca [25–75]	24,5 [21,0–29,0]	27,0 [21,0–31,0]	0,377
BOS albümin (mg/dL), ortanca [25–75]	13,5 [10,8–15,2]	14,0 [12,0–18,0]	0,302
BOS glukoz (mg/dL), ortanca [25–75]	59,0 [56,0–62,0]	62,0 [58,0–66,0]	0,255
EKŞ (mg/dL), ortanca [25–75]	91,0 [87,8–96,5]	102 [97,0–110]	0,008
BOS'ta eritrosit varlığı, n (%)			1,000
Var	6 (37,5)	9 (36,0)	
Yok	10 (62,5)	16 (64,0)	
BOS'ta lökosit varlığı, n (%)			0,685
Var	2 (12,5)	5 (20,0)	
Yok	14 (87,5)	20 (80,0)	
BOS eritrosit sayısı (/mm³), ortanca [25–75]	0,00 [0,00–78,0]	0,00 [0,00–30,0]	0,975
BOS lökosit sayısı (/mm³), ortanca [25–75]	0,00 [0,00–0,00]	0,00 [0,00–0,00]	0,582

Not: Sürekli değişkenler ortanca [25–75], kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

Sigara kullanımına göre yapılan karşılaştırmada (N=41; sigara var n=18, sigara yok n=23) yaş, cinsiyet, VKİ, atak sıklığı, başağrılı gün sayısı, ağrı karakteri ve lokalizasyonu, aura varlığı, ağrı laterizasyonu ile eşlik eden semptomlar (bulantı-kusma, fonofobi, fotofobi, osmofobi, sersemlik/baş dönmesi, allodini) ve fiziksel aktivite ile artış açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Ferritin düzeyi sigara içen grupta daha düşük bulundu (15,0 [9,10–25,5] ng/mL vs 29,0 [21,0–55,5] ng/mL; p=0,029) ve IgG1 düzeyi sigara içenlerde daha yüksek saptandı (7,32 [6,66–8,80] g/L vs 6,02 [5,28–6,94] g/L; p=0,019). OKT ölçümleri (ortalama/superior/inferior RSTL; µm), OKTA yoğunluk parametreleri (%), ve BOS parametreleri (açılış basıncı; cm H_2O, BOS protein; mg/dL, BOS albümin; mg/dL, BOS glukoz; mg/dL, EKŞ; mg/dL ve BOS hücre varlığı/sayıları; /mm³) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05).

Ek hastalık varlığına göre analizde ek hastalığı olan grupta yaş daha yüksek bulundu (43,5±12,7 vs 33,7±8,3; p=0,011) ve düzenli ilaç kullanımı daha sıktı (%64,7'ye karşı %8,3; p<0,001). T2 hiperintens odak varlığına göre karşılaştırmada aura daha sık izlendi (%56,2'ye karşı %20,0; p=0,040).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın temel amacı, başağrısı ayırıcı tanısında lomber ponksiyon ile değerlendirilmiş ve izlemde migren tanısı almış olan 41 hastada BOS parametrelerini, OKT/OKTA bulgularını incelemek ve bu tetkikler arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymak ve klinik alt grupların (aura, MR'da T2 hiperintens odak, sigara kullanımı, ek hastalık) bu değerlerler ile olası bağlantılarını incelemekti. Bugüne kadar BOS bulguları ve OKT/OKTA bulgularının ilişkisinin incelendiği çalışmalar çok sınırlıdır. Bulgularımız arasında kategorik olarak belirgin bir ilişki olmamakla birlikte tek başlarına değerlendirildiklerinde migren hastalarında tanısal destek sağlayabilecek bazı sonuçlar elde edilmiştir.

Hastalarımız arasında kadın predominansının belirgin olması ve klinik hastalık yükünün görece yüksek seyretmesi (başağrılı gün sayısı ve VAS) migren epidemiyolojisiyle uyumlu iken seçilmiş bir popülasyonda BOS ve retinal ölçümlerin birlikte değerlendirilmesi migrenin nöroinflamatuvar ve mikrovasküler bileşenlerinin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Çalışmamızdaki hastaların demografik ve klinik profili, migrenin epidemiyolojik özellikleriyle genel olarak uyumlu bulunmuştur. Çalışma grubunda yaş ortalaması 37,8±11,3 yıl olup olguların %93,3'ünün kadın olması, migrenin özellikle üretken yaş grubunda daha sık görülmesi ve kadınlarda belirgin baskın olmasıyla paralellik göstermektedir (69).

BOS bulguları ile OKT/OKTA ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, tezimizin en dikkat çekici sonucu RSTL kalınlıklarının BOS protein düzeyi ile pozitif yönde

ilişkili bulunmasıydı (ortalama RSTL–BOS protein r=0,429; p=0,005; inferior RSTL–BOS protein r=0,473; p=0,002; superior RSTL–BOS protein r=0,335; p=0,033). Buna ek olarak inferior RSTL ile BOS albümin arasında (r=0,313; p=0,047) ve OKTA ile ölçülen inferior hemidensite ile BOS albümin arasında zayıf düzeyde pozitif ilişki saptanması (r=0,309; p=0,050), migrenin bazı olgularda yalnızca klinik ataklarla sınırlı kalmayıp kan–BOS bariyeri fizyolojisi ve nörovasküler ünite düzeyinde daha geniş bir biyolojik zeminle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu yorum, Cowan ve ark.'nın migren hastalarında BOS'ta belirgin bir hücresel ya da inflamatuvar artış göstermekten ziyade, kan–BOS bariyerinden protein geçişini yansıtan ölçümlerde (özellikle albümin ve fibrinojenin BOS/kan oranları; Qalb ve Qfib) farklılık saptamasına dayanmaktadır. Bu nedenle migrenin patofizyolojisinde klasik inflamasyon bulgularından çok, kan–BOS bariyerinin bütünlüğü ve bazı proteinlerin BOS'a geçişini düzenleyen taşınım mekanizmalarındaki değişikliklerin rol oynayabileceği düşünülebilir (55).

Öte yandan migrenin BOS sitokin profiline dair literatürün genel olarak sınırlı ve heterojen olması, tek bir BOS biyobelirtecinin klinik fenotipleri tutarlı biçimde ayırt etmesini güçleştirmektedir. Bu da bizim çalışmamızda gözlenen ilişkilerin yaygın inflamasyon kanıtı olarak değil, seçilmiş bir hasta grubunda bariyer/geçiş dinamikleri ile retinal ve mikrovasküler ölçümlerinin birbirine paralel değişiklikler sergileyebileceklerini akla getirmektedir (70–72). Dolayısıyla Cowan ve ark.'nın bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, tezimizde BOS protein/albümin düzeyleriyle RSTL ve OKTA parametreleri arasındaki pozitif ilişkiler, migren patofizyolojisinde kan–BOS bariyeri düzeyinde seçici değişikliklerin retinal yapısal ve mikrovasküler ölçümlere yansıyabileceğini düşündürmektedir ancak korelasyonların zayıf-orta düzeyde olması, bazı sonuçların sınırda anlamlılıkta kalması ve hasta grubunun klinik olarak seçilmiş yapısı nedeniyle gelecek çalışmalara (özellikle Qalb/Qfib gibi daha özgül bariyer göstergeleriyle, kontrol gruplu ve zamanlama standardize edilmiş çalışma tasarımlarına) ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır (55,70,72).

Migren ile OKT bulguları arasındaki ilişkiyi inceleyen güncel literatürler, özellikle peripapiller RSTL'nin migrenin nörovasküler ve nörodejeneratif bileşenlerine duyarlı bir periferik pencere sunabileceğini düşündürmektedir. Sistematik derlemeler ve meta-analizler, migrenli bireylerde RSTL kalınlığının sağlıklı kontrollere kıyasla ortalama olarak daha ince olabildiğini ve bu eğilimin özellikle auralı migren alt grubunda daha belirgin raporlandığını bildirmektedir (9,73). Bu nedenle OKT bulguları migren için tek başına tanısal bir belirteç

olmaktan ziyade, iyi tanımlanmış kohortlarda ve standardize protokollerle değerlendirildiğinde migrenin olası nöroretinal etkilenimini ve hastalık yüküyle ilişkili alt grup farklılıklarını araştırmada destekleyici bir araç olarak tartışılmalıdır (73,74).

Migrenli bireylerde OKTA ile retinal mikrodolaşımda değişiklikler saptanabildiği ancak bulguların tüm çalışmalarda aynı yönde ve tutarlılıkta olmadığı gösterilmiştir. Sistematik derlemeler ve meta-analizlerde özellikle maküler düzeyde foveal avasküler zon (FAZ) alanında artış ve parafoveal damar/perfüzyon yoğunluğunda azalma gibi bulguların daha sık raporlandığı vurgulanmaktadır (2,9,75). Ayrıca atak sırasında retinal perfüzyonun geçici olarak azalabildiğini gösteren çalışmalar, OKTA sonuçlarının ne zaman ölçüldüğüne duyarlı olabileceğini ve standart olmayan zamanlamanın gruplar arası olası farkları maskeleyebileceğini düşündürmektedir.

Güncel literatür, migrenli bireylerde beyin MR'ında T2 beyaz cevher hiperintensitelerinin sağlıklı kontrollere göre daha sık görülebildiğini, ancak bu bulguların çoğu zaman küçük ve nonspesifik olup klinik sonuçlarla ilişkisinin net olmadığını göstermektedir (76,77). Bu nedenle tipik migren öyküsü ve normal nörolojik muayenesi olan hastalarda rutin nörogörüntüleme önerilmez; görüntüleme daha çok atipik özellikler veya "kırmızı bayrak" bulguları varlığında düşünülmelidir (65).

Çalışmamızda OKTA optik disk ölçümlerinde peripapiller damar yoğunluğu ile superior ve inferior hemidensite arasında çok güçlü pozitif korelasyonların saptanması kullanılan ölçüm setinin iç tutarlılığını desteklemektedir. Buna karşın aura, MR'da T2 hiperintens odak, sigara kullanımı ve ek hastalık alt gruplarında OKTA parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmemesi, migrene bağlı retinal mikrovasküler değişikliklerin özellikle peripapiller düzeyde küçük boyutlu olabileceğini veya bu etkinin dönemsel (iktal–interiktal) dalgalanmalar ve ölçüm protokollerindeki heterojenlik nedeniyle her hasta grubunda yakalanamayabileceğini düşündürebilir. Nitekim güncel derlemeler ve meta-analizler, migrenli bireylerde OKTA ile özellikle maküler düzeyde (FAZ alanında artış ve parafoveal damar yoğunluğunda azalma gibi) mikrovasküler değişiklikler bildirildiğini, ancak sonuçların cihaz, yazılım, ölçümün yapıldığı katman, hasta grubunun klinik özelliklerine (epizodik-kronik, aura var-yok) ve ölçüm zamanlamasına göre belirgin heterojenlik gösterdiğini vurgulamaktadır (2,9,75).

Özellikle atak sırasında retinal perfüzyonun interiktal döneme göre azalabileceğini gösteren fizyoloji tabanlı çalışmalar, OKTA bulgularının ne zaman ölçüldüğü ile yakından ilişkili olabileceğine işaret etmektedir; bu durum klinik pratikte yapılan ölçümlerde alt grup farklarının ayırt edilememesine yol açabilir (62,78). Güncel literatür, OKTA'nın migren için potansiyel bir biyobelirteç penceresi sunduğunu ancak klinik alt tipleri ayırt edecek düzeyde güvenilir sonuçlar için standardize protokoller (aynı cihaz/segmentasyon), iktal–interiktal zamanlama kontrolü ve daha büyük örneklemler gerektiğini göstermektedir; bizim sonuçlarımız da bu çerçeveyle uyumlu şekilde, peripapiller OKTA parametrelerinin hasta alt gruplarını belirgin biçimde ayırmadığını ancak mikrovasküler ölçümlerin biyolojik olarak tutarlı olduğunu ortaya koymaktadır (9,75).

Xu ve ark.'nın migren hastalarında serum IgG glikozilasyon paternlerini inceledikleri çalışmada, migrenin immün yanıtla ilişkili olabileceği ve özellikle IgG1'e ait bazı Nglikopeptidlerin migren grubunda arttığı, ayrıca aura alt grubunda IgG1/IgG2 glikozilasyon özelliklerinde farklılıklar saptanabildiği bildirilmiştir. Bu bulgular, bizim çalışma verilerimizle birlikte değerlendirildiğinde humoral bağışıklık sistemi bileşenlerinin migren fenotipiyle etkileşebileceğini destekleyen bir bakış açısı sunmaktadır. Çalışmamızda serum IgG alt tipleri beklenen dağılım paterninde izlenmiş (IgG1 6,77±1,73; IgG2 3,64±1,27; IgG3 0,46±0,19; IgG4 0,66±0,60) ve klinik alt gruplar arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Xu ve ark.'nın çalışmasında migrenle ilişkili immün değişiklikler, IgG1–IgG4 gibi alt sınıfların kandaki miktarından çok, IgG'nin nasıl çalıştığını belirleyen glikozilasyon gibi nitel özelliklerde daha belirgin olabileceği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda IgG glikozilasyonu değerlendirilmediği için, alt tip düzeylerinde belirgin bir ayrışma görülmemesi bu bakımdan beklenebilir bir sonuç olarak yorumlanmıştır. Dolayısıyla iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, migrenin humoral bağışıklıkla ilişkisini değerlendirmede yalnızca IgG alt tip konsantrasyonlarının değil, IgG'nin fonksiyonel özelliklerini yansıtan daha duyarlı ölçümlerin yapıldığı çalışmalara gerekli olduğu sonucuna varılabilir (79).

Aura alt grup analizinde auralı hastalarda ağrı şiddeti, aurasız hastalara göre daha yüksek bulundu (9,5±0,85 vs 8,3±1,52; p=0,010). Bu bulgu, aura varlığının migren atağı sırasında beyinde ağrı yollarını daha güçlü biçimde tetikleyen bir mekanizmayla ilişkili olabileceğini ve bu nedenle ağrının daha şiddetli hissedilebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca auralı grupta MR'da T2 hiperintens odak varlığının daha sık saptanması (p=0,040), migrenaura fenotipi ile beyaz cevher hiperintensiteleri ilişkisine dair literatürle birlikte ele alınmalıdır. Son dönem

derlemeler, migren hastalarında beyaz cevher hiperintensitelerinin sık görüldüğünü, ancak klinik anlamının ve nedensel ilişkisinin net olmadığını, bazı çalışmalarda aura ve atak yükünün T2 hiperintens odak ile ilişkili bulunabildiğini, diğerlerinde ise ilişkinin daha zayıf ya da tutarsız raporlandığını vurgulamaktadır (76,80). Bizim bulgumuz, en azından bu seçilmiş hasta grubunda aura fenotipinin MR'daki odaklarla daha sık birliktelik gösterebildiğini desteklerken, kesitsel tasarım ve kontrol grubu yokluğu nedeniyle yorum yapılmasını sınırlamaktadır.

MR'da T2 hiperintens odak varlığına göre değerlendirmede, odak saptanan grupta auranın daha sık izlenmesi (p=0,040) migren fenotiplerinin küçük damar hastalığı spektrumu, endotel disfonksiyonu ve bariyer dinamikleriyle ortak zeminler paylaşabileceği olasılığını gündeme getirir. Bununla birlikte T2 hiperintens odakların migrenin bir sonucu mu, eşlik eden vasküler risklerin bir yansıması mı yoksa birlikte görülen bağımsız bir süreç mi olduğu hâlen tartışmalıdır; güncel derlemeler bu belirsizliğe özellikle dikkat çekmektedir (80,81). Çalışmamızda da odak varlığının klinik ve biyobelirteçlerle ilişkisi sınırlı sayıda değişkende anlamlılık göstermiş, bu da ilişkinin çok etmenli olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın limitasyonları arasında, hasta sayısının az olması, kontrol grubunun bulunmaması, tek merkezli olması, migrenin daha detaylı alt gruplarını içermemesi, olası biyobelirteçler açısından sınırlı laboratuvar imkanlarının olması ve retrospektif tasarımı sayılabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma LP yapılarak ayırıcı tanısı yapılmış seçilmiş bir hasta grubunda BOS parametreleri ile OKT/OKTA ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesiyle, migrenin inflamatuvar ve mikrovasküler bileşenlerine yönelik bir araştırma zemini sağlamaktadır. RSTL ile BOS protein arasındaki pozitif korelasyonlar çalışmanın en özgün ve hipotez oluşturucu bulguları olarak öne çıkarken, aura ve MR odak birlikteliği migren fenotiplerinin farklılığına işaret etmektedir. İleride sağlıklı kontrol grubu içeren ve atak/interiktal dönem ayırımını yapan çalışmalarda BOS bariyer göstergeleri, inflamatuvar belirteçler ve OKT/OKTA parametrelerinin birlikte ve çok değişkenli biçimde değerlendirilmesi, bu tezde sunulan ilişkilerin irdelenmesini ve tutarlı veri birikimini artıracaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, lomber ponksiyon endikasyonu ile değerlendirilmiş ve izlemde migren tanısı alan 41 hastada BOS biyokimyasal parametreleri ile nöroretinal ve mikrovasküler ölçümler (OKT/OKTA) arasındaki ilişki incelenmiş, ayrıca klinik alt grupların (aura, MR'da T2 hiperintens odak varlığı, sigara kullanımı ve ek hastalık) bu biyolojik ölçümlerle olası bağlantıları değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, migrenin seçilmiş bir hasta grubunda yalnızca klinik semptomlarla sınırlı kalmayıp, BOS içeriği ve retinal yapısal/mikrovasküler parametrelerle ilişkili olabilecek biyolojik bir zemine işaret edebileceğini düşündürmektedir:

- OKT ölçümlerinde RSTL kalınlıkları ile BOS protein düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Ortalama RSTL–BOS protein ($r=0,429$; $p=0,005$), inferior RSTL–BOS protein ($r=0,473$; $p=0,002$) ve superior RSTL–BOS protein ($r=0,335$; $p=0,033$) arasındaki bu ilişkiler, tezimizin BOS–OKT eksenindeki en dikkat çekici bulgularını oluşturmuştur.

- RSTL ile BOS albümin arasında da ilişki izlenmiş; inferior RSTL ile BOS albümin düzeyi arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,313$; $p=0,047$). Bu bulgu, BOS protein içeriğine eşlik eden bariyer/taşınım dinamiklerinin nöroretinal ölçümlere yansıyabileceği olasılığını desteklemektedir.

- OKTA ölçümlerinde inferior hemidensite ile BOS albümin arasında zayıf düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,309$; $p=0,050$). Sınırda anlamlılık düzeyindeki bu ilişki, peripapiller mikrovasküler parametrelerin BOS bileşenleriyle ilişkili olabileceğine dair hipotez oluşturucu bir sinyal sunmaktadır.

- Aura alt grup analizinde auralı hastalarda ağrı şiddetinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (VAS $9,5\pm0,85$ vs $8,3\pm1,52$; $p=0,010$). Bu sonuç, aura varlığının klinikte daha yüksek ağrı yükü ile seyreden bir fenotipi işaret edebileceğini düşündürmektedir.

- MR'da T2 hiperintens odak varlığı, auralı grupta daha sık saptanmıştır ($p=0,040$). Bu bulgu, migren alt tipleri ile MR'da saptanan beyaz cevher değişiklikleri arasında ilişki olabileceğine işaret eden bir gözlem olarak değerlendirilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MAM, de Boer I, Lee MJ, Hay DL, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. Vol. 397, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021. p. 1496–504.
2. Pang Y, Cao T, Zhang Q, Hu H, Wang Z, Nie J, et al. Retinal microvasculature features in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2023 Sep 15;14.
3. Altunisik E, Oren B. Retinal Neurovascular Structural Changes in Optical Coherence Tomography and the Relationship between These Changes and White Matter Hyperintensities in Patients with Migraine. Eur Neurol. 2021;84(6):460–71.
4. Dziubek D, Dziubek K, Stodolak M. Cerebrovascular manifestation of tick-borne encephalitis virus infection. Neurol Neurochir Pol. 2025 Oct 7;
5. Lazarev A. SAT-584 Headache, Diplopia, and Ophthalmoplegia, and Eye Pain in a WellControlled Diabetic Patient: An Important Consideration in the Differential Diagnosis. J Endocr Soc. 2025 Oct 22;9(Supplement_1).
6. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. Vol. 18, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2019. p. 795–804.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan 25;38(1):1–211.
8. Romozzi M, Cuffaro G, Rollo E, Mattei R, Marcelli S, Rizzo S, et al. Microvascular involvement in migraine: an optical coherence tomography angiography study. J Neurol. 2023 Aug 8;270(8):4024–30.
9. Liu Z, Jie C, Wang J, Hou X, Zhang W, Wang J, et al. Retina and microvascular alterations in migraine: a systemic review and meta-analysis. Vol. 14, Frontiers in Neurology. Frontiers Media SA; 2023.
10. Koehler PJ, Boes CJ. History of migraine. Handb Clin Neurol [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Dec 22];198:3–21. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/chapter/handbook/abs/pii/B9780128233566000020?via%3Dihub
11. Eadie MJ. An 18th century understanding of migraine – Samuel Tissot (1728–1797). Journal of Clinical Neuroscience [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2025 Dec 22];10(4):414–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0967586803000675
12. Eadie MJ. The pathogenesis of migraine – 17th to early 20th Century understandings. Journal of Clinical Neuroscience [Internet]. 2005 May 1 [cited 2025 Dec 22];12(4):383–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0967586805000433
13. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain. 2020 Dec 2;21(1):137.
14. Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet Neurol [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025

Dec 23];24(12):1005–15. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442225004028?utm_source=chatgpt.c om
15. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. J Headache Pain. 2022 Dec 12;23(1):34.
16. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. J Headache Pain. 2012 Mar 14;13(2):147–57.
17. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain. 2020 Dec 2;21(1):137.
18. Bjornsdottir G, Chalmer MA, Stefansdottir L, Skuladottir ATh, Einarsson G, Andresdottir M, et al. Rare variants with large effects provide functional insights into the pathology of migraine subtypes, with and without aura. Nat Genet. 2023 Nov 26;55(11):1843–53.
19. Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. Pain. 2013 Dec;154(Supplement 1):S44–53.
20. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, Tietjen GE, Martin VT, Löf E, et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. J Neurol. 2023 Dec 24;270(12):5692–710.
21. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, et al. Migraine. Nat Rev Dis Primers. 2022 Jan 13;8(1):2.
22. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. J Neurol. 2023 Jul 8;270(7):3654–66.
23. Ashina M. Migraine. New England Journal of Medicine. 2020 Nov 5;383(19):1866–76.
24. Morgan CT, Nkadimeng SM. The Role of Inflammation in Migraine Headaches: A Review. FASEB Bioadv. 2025 Jul 9;7(7).
25. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan 25;38(1):1–211.
26. Messina R, Cetta I, Colombo B, Filippi M. Tracking the evolution of non-headache symptoms through the migraine attack. J Headache Pain. 2022 Dec 23;23(1):149.
27. Eigenbrodt AK, Christensen RH, Ashina H, Iljazi A, Christensen CE, Steiner TJ, et al. Premonitory symptoms in migraine: a systematic review and meta-analysis of observational studies reporting prevalence or relative frequency. J Headache Pain. 2022 Dec 12;23(1):140.
28. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. 2021 Aug 18;17(8):501–14.
29. Diener HC, Ashina M, Durand-Zaleski I, Kurth T, Lantéri-Minet M, Lipton RB, et al. Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: A position statement of the International Headache Society. Cephalalgia. 2021 Mar 20;41(3):279–93.
30. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT6TM) across episodic and chronic migraine. Cephalalgia. 2011 Feb 6;31(3):357–67.

31. Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS. Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores for Migraine Patients: Their Relation to Disability as Measured from a Headache Diary. Journal of Clinical Neurology. 2008;4(4):158.
32. Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice. Neurology. 2019 Jan 15;92(3):134–44.
33. García-Azorín D, Abelaira-Freire J, González-García N, Rodriguez-Adrada E, Schytz HW, Barloese M, et al. Sensitivity of the SNNOOP10 list in the high-risk secondary headache detection. Cephalalgia. 2022 Dec 24;42(14):1521–31.
34. Evans RW, Burch RC, Frishberg BM, Marmura MJ, Mechtler LL, Silberstein SD, et al. Neuroimaging for Migraine: The American Headache Society Systematic Review and Evidence-Based Guideline. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2020 Feb 31;60(2):318–36.
35. Utukuri PS, Shih RY, Ajam AA, Callahan KE, Chen D, Dunkle JW, et al. ACR Appropriateness Criteria® Headache: 2022 Update. Journal of the American College of Radiology [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Dec 23];20(5):S70–93. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1546144023001886?utm_source=chatgpt.com
36. Puledda F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia. 2024 Aug 12;44(8).
37. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A. Calcitonin gene-related peptidetargeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2024 Apr 11;64(4):333–41.
38. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2021 Jul 23;61(7):1021–39.
39. Rajabli F, Benchek P, Tosto G, Kushch N, Sha J, Bazemore K, et al. Multi-ancestry genomewide meta-analysis of 56,241 individuals identifies known and novel cross-population and ancestry-specific associations as novel risk loci for Alzheimer's disease. Genome Biol. 2025 Jul 17;26(1):210.
40. Chase BA, Frigerio R, Rubin S, Franada T, Semenov I, Meyers S, et al. An Integrative Migraine Polygenic Risk Score Is Associated with Age at Onset But Not Chronification. J Clin Med. 2024 Oct 29;13(21).
41. Gasperi M, Rosenthal SB, Maihofer AX, Gerstenberger A, Dochtermann D, Choquet H, et al. A multi-ancestry meta genome-wide association study of migraine among veterans: associations with traumatic brain injury, depression, and post-traumatic stress disorder. Mol Psychiatry. 2025 Dec 19;
42. Al-Khazali HM, Ashina H, Christensen RH, Wiggers A, Rose K, Iljazi A, et al. Hypersensitivity to CGRP as a predictive biomarker of migraine prevention with erenumab. Cephalalgia. 2024 Jun 11;44(6).
43. Al-Khazali HM, Ashina H, Wiggers A, Rose K, Iljazi A, Christensen RH, et al. Calcitonin generelated peptide causes migraine aura. J Headache Pain. 2023 Sep 7;24(1):124.

44. Olesen J. Provocation of attacks to discover migraine signaling mechanisms and new drug targets: early history and future perspectives - a narrative review. J Headache Pain. 2024 Jun 20;25(1):105.
45. Huang Q, Li N, Dou H, Han H, Suo M, Wang Y, et al. Circulating CGRP as a diagnostic biomarker in female migraine patients: a single-center case-control study. J Headache Pain. 2025 Oct 17;26(1):222.
46. Liu J, Ren Q, Du B, Liu X, An Y, Zhang P, et al. Multi-omics approaches to deciphering complex pathological mechanisms of migraine: a systematic review. Front Pharmacol. 2025 Jan 9;15.
47. Woldeamanuel YW, Sanjanwala BM, Cowan RP. Deep and unbiased proteomics, pathway enrichment analysis, and protein–protein interaction of biomarker signatures in migraine. Ther Adv Chronic Dis. 2024 Jan 18;15.
48. Pikor D, Banaszek-Hurla N, Drelichowska A, Hurla M, Dorszewska J, Wolak T, et al. fMRI Insights into Visual Cortex Dysfunction as a Biomarker for Migraine with Aura. Neurol Int. 2025 Jan 21;17(2):15.
49. Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. Neurology. 2019 Jan 15;92(3):134–44.
50. Shahan B, Choi EY, Nieves G. Cerebrospinal Fluid Analysis. Am Fam Physician. 2021 Apr 1;103(7):422–8.
51. Al-Chalabi M, Hegde P, Asghar F, Aladamat N, Delcimmuto N, Gharaibeh K, et al. Transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis syndrome: A comprehensive systematic review of 93 patients from 57 studies. Cephalalgia. 2023 Apr 1;43(4).
52. Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. Neurology. 1981 Oct;31(10):1257–1257.
53. Van Dongen RM, Zielman R, Noga M, Dekkers OM, Hankemeier T, Van Den Maagdenberg AMJM, et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and metaanalysis. Vol. 37, Cephalalgia. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 49–63.
54. Gárate G, Pascual J, Pascual-Mato M, Madera J, Martín MMS, González-Quintanilla V. Untangling the mess of CGRP levels as a migraine biomarker: an in-depth literature review and analysis of our experimental experience. J Headache Pain. 2024 Apr 29;25(1):69.
55. Cowan RP, Gross NB, Sweeney MD, Sagare AP, Montagne A, Arakaki X, et al. Evidence that blood–CSF barrier transport, but not inflammatory biomarkers, change in migraine, while CSF sVCAM1 associates with migraine frequency and CSF fibrinogen. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2021 Mar 16;61(3):536–45.
56. Charles A, Nwaobi SE, Goadsby P. Inflammation in migraine…or not…: A critical evaluation of the evidence. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2021 Nov 22;61(10):1575–8.
57. Zhao Z, Yang M, Wan F, Ning B, Song T, Fu J, et al. Food-specific IgG-based elimination diet decreased IL-6, TNF-α, and CGRP and improved symptoms in adults with migraine. Front Nutr. 2025 Dec 15;12.
58. Vila-Pueyo M, Goadsby PJ, Johnson KW, Holland PR. Galcanezumab reduces trigeminal nociception and is effective in preclinical models of migraine and trigeminal autonomic cephalalgias. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2025 Nov 21;65(10):1693–703.

59. Boyko AN, Gosteva V V, Omarova MA, Lozovskaya IS, Sivertseva SA, Spirin NN, et al. [Results of a 5-year project for the early diagnosis of multiple sclerosis in first-line blood relatives (RADIRS program)]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2025;125(7. Vyp. 2):28–33.
60. Madjidov A, Abbott MA, Mullen KM, Hicks R, Schlaug G. Case Report: Inflammatory CADASIL phenotype associated with a rare cysteine-sparing NOTCH3 variant. Front Hum Neurosci. 2025 May 14;19.
61. Salimi M, Vahidi B. Interferometric techniques for virtual histology and staining: principles, techniques, and applications in biomedical imaging. Results in Engineering [Internet]. 2025 Sep 1 [cited 2025 Dec 23];27:106136. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S259012302502208X
62. Podraza K, Bangera N, Feliz A, Charles A. Reduction in retinal microvascular perfusion during migraine attacks. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2024 Jan 30;64(1):16–36.
63. Ekmekyapar Fırat Y, Özyol P, Kılıçparlar Cengiz E, Özyol E, Neyal A, Neyal AM. Ictal and interictal optical coherence tomography angiography findings in patients with migraine. Neurol Asia. 2025 Mar;30(1):165–79.
64. Hagag A, Gao S, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. Taiwan J Ophthalmol. 2017;7(3):115.
65. Evans RW, Burch RC, Frishberg BM, Marmura MJ, Mechtler LL, Silberstein SD, et al. Neuroimaging for Migraine: The American Headache Society Systematic Review and Evidence-Based Guideline. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2020 Feb 31;60(2):318–36.
66. Schramm SH, Tenhagen I, Jokisch M, Gronewold J, Moebus S, Caspers S, et al. Migraine or any headaches and white matter hyperintensities and their progression in women and men. J Headache Pain. 2024 May 15;25(1):78.
67. Xu WJ, Barisano G, Phung D, Chou B, Pinto SN, Lerner A, et al. Structural MRI in Migraine: A Review of Migraine Vascular and Structural Changes in Brain Parenchyma. J Cent Nerv Syst Dis. 2023 Aug 14;15.
68. Ashina S, Bentivegna E, Martelletti P, Eikermann-Haerter K. Structural and Functional Brain Changes in Migraine. Pain Ther. 2021 Jun 16;10(1):211–23.
69. Chen Z feng, Kong X meng, Yang C hao, Li X yu, Guo H, Wang Z wei. Global, regional, and national burden and trends of migraine among youths and young adults aged 15–39 years from 1990 to 2021: findings from the global burden of disease study 2021. J Headache Pain. 2024 Aug 12;25(1):131.
70. Grodzka O, Łagowski W, Eyileten C, Domitrz I. Biomarkers in headaches as a potential solution to simplify differential diagnosis of primary headache disorders: a systematic review. J Headache Pain. 2025 Apr 11;26(1):73.
71. Yamanaka G, Hayashi K, Morishita N, Takeshita M, Ishii C, Suzuki S, et al. Experimental and Clinical Investigation of Cytokines in Migraine: A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2023 May 6;24(9):8343.
72. Musubire AK, Cheema S, Ray JC, Hutton EJ, Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. J Headache Pain. 2023 Apr 4;24(1):36.

73. Lin X, Yi Z, Zhang X, Liu Q, Zhang H, Cai R, et al. Retinal nerve fiber layer changes in migraine: a systematic review and meta-analysis. Neurological Sciences. 2021 Mar 13;42(3):871–81.
74. Yadav T, Panigrahi PK, Pattnaik L, Sahoo LK. Assessment of peripapillary nerve fiber layer thickness, optic nerve head, and macular parameters using spectral domain optical coherence tomography in patients with migraine. Indian J Ophthalmol. 2025 Jun;73(6):900–5.
75. Chaliha DR, Vaccarezza M, Charng J, Chen FK, Lim A, Drummond P, et al. Using optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography to delineate neurovascular homeostasis in migraine: a review. Vol. 18, Frontiers in Neuroscience. Frontiers Media SA; 2024.
76. Viuniski VS, Ruffini M de L, Souza AM de, Santos RP dos, Ribeiro DHGF, Faoro LL, et al. Unraveling the relationship between white matter lesions in MRI and migraine: a systematic review. Arq Neuropsiquiatr. 2025 Nov 22;83(11):001–13.
77. Eikermann-Haerter K, Huang SY. White Matter Lesions in Migraine. Am J Pathol [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2026 Jan 20];191(11):1955–62. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944021000730?utm_source=chatgpt.c om
78. Ekmekyapar Fırat Y, Özyol P, Kılıçparlar Cengiz E, Özyol E, Neyal A, Neyal AM. Ictal and interictal optical coherence tomography angiography findings in patients with migraine. Neurol Asia. 2025 Mar;30(1):165–79.
79. Xu J, Wang Y, Han Y, Liu N, Liu Z, Guo H, et al. A Preliminary Study on Change of Serum Immunoglobulin G Glycosylation in Patients With Migraine. Front Neurol. 2022 May 23;13.
80. Abdalla K, Alawneh KZ, Al-Bdour M, Abu-Salih AQ. Migraine and MRI: uncovering potential associations. Head Face Med. 2025 Feb 15;21(1):6.
81. Gollion C, Ashina H, Häckert Christensen R, Al-Khazali HM, Tolnai D, Ashina M, et al. Intact white matter in adults with migraine: A REFORM MRI study. Cephalalgia. 2025 May 30;45(5).

8. EKLER

Ek 1: ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih: 15.02.2021 Versiyon:2

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun gönüllünün anlayabileceği şekilde yazılmıştır. ‘’*Migren hastalarında OKT/OKT anjiyografi bulgularının BOS biyobelirteçleri ile ilişkisinin incelenmesi’’* isimli çalışma retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışma ile migren hastalarında OKT anjiyografi bulgularının BOS biyobelirteçleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmaya en az 41 kişinin katılması planlanmaktadır. Araştırma süresince herhangi bir tedavi uygulanmayacak olup hastalara etyolojik amaçlı yapılmış olan tetkikler incelenecektir. Gönüllünün maruz kalacağı herhangi bir risk olmamakla beraber, gönüllü dilediği zaman çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Çalışmada gönüllüye herhangi bir ödeme sağlanmayacaktır. Gönüllüye ait herhangi bir sorumluluk bulunmamakta olup, anketlerin sağlanması araştırmacının sorumluluğundadır. Gönüllünün tüm bilgileri saklı kalacak olup, üçüncü kişilerle veya kurumlarla paylaşılmayacaktır. Gönüllü mahremiyetinin sağlanması araştırmacının sorumluluğundadır. Hastayla görüşme birebir yapılacak olup, herhangi bir ikinci iletişim yöntemi kullanılmayacaktır.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmaya Gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi bilgilerimin kullanılmasına

izin veriyorum. Araştırmaya katılmayı kabul etmediğim takdirde, tedavimin

aksatılmadan eksiksiz yapılacağını biliyorum

……

……

……

……

Ad- soyad
Tarih:
İmza

Sorumlu Araştırmacı

Ek 2: HASTA TAKİP FORMU

Hastanın adı, soyadı:
Protokol no:
İletişim numarası:
Doğum tarihi:
Cinsiyeti: VKİ
(kg/cm kare):

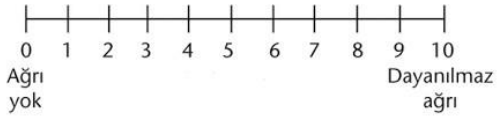
Atak sıklığı (ayda): ○
Ayda en az 1 atak ○
Ayda 1-4 atak ○ Ayda
5-14 atak
○ Ayda 14 üstü

Ayda toplam başağrılı gün sayısı:
Başağrısının karakteri:
○ Zonklayıcı ○
Sıkıştırıcı
○ Bıçak saplanır gibi
○ Diğer

Başağrısının en belirgin olduğu lokalizasyon:
○ Frontal ○ Verteks ○ Temporal ○ Oksipital ○ Holokranyal

Başağrısının tarafı: ○ Tek taraflı ○
İki yanlı ○ İki yanlı, bir yanda daha
belirgin
○ Tek taraflı ama ağrı taraf değiştiriyor

VAS skalası:



Başağrısına eşlik eden bulgular:

- Bulantı/kusma ○ Fonofobi ○ Fotofobi ○ Osmofobi ○ Sersemlik/baş dönmesi ○ Allodini ○ Kranyal otonomik özellikler ○ Fiziksel aktivite ile artış
- Diğer
- Eşlikçi bulgu yok

Kullandığı ilaçlar:

Komorbid tıbbi durumlar:

- Hipertansiyon
- Diyabet ○ Koroner arter hastalığı
- KOAH benzeri kronik akciğer hastalığı astım veya atopik hastalıklar ○ Epilepsi ○ İnme
- Nörodejeneratif bozukluklar ○ Nöromüsküler bozukluklar ○ Hipotiroidizm ○ Hipertiroidizm ○ Depresyon ○ Aksiyete bozukluğu ○ Hiperlipidemi ○ Karaciğer yetmezliği
- Böbrek hastalığı
- Kanser ○ Romatolojik hastalıklar ○ İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Uyku problemleri/hastalıkları ○ Diğer
- Hiç komorbid hastalık yok

Hemogram:
BFT:
KCFT:
Lipid profili:
Fe, DBK, TDBK, Ferritin:
CRP:
ESR: Serum IgG subtipleri (IgG1-IgG2-IgG3-IgG4):

BOS açılış basıncı (mmHg):
BOS Proteini (mg/dL):
BOS albümini (mg/dL):
BOS glukozu (mg/dL):
BOS hücre sayısı:
BOS'ta patolojik hücre varlığı: BOS
IgG indeksi:

RSTL (µm):
Peripapiller damar yoğunluğu:
Superior hemidensite:
Inferior hemidensite: