



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİGREN HASTALARINDA BEYAZ CEVHER HİPERİNTENSİTELERİ
İLE RETİNAL SİNİR LİFİ TABAKASI, GANGLİON HÜCRE
TABAKASI VE KOROİD TABAKA KALINLIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr İlkin İYİGÜNDOĞDU

Ankara 2016



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİGREN HASTALARINDA BEYAZ CEVHER HİPERİNTENSİTELERİ
İLE RETİNAL SİNİR LİFİ TABAKASI, GANGLİON HÜCRE
TABAKASI VE KOROİD TABAKA KALINLIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlkin İYİGÜNDOĞDU

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Eda DERLE ÇİFTÇİ

Ankara 2016

Bu çalışma (Proje No: KA 15/92) Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bizi aydınlatan, asistanı olmaktan gurur duyduğum ve tüm meslek hayatım boyunca bunun ayrıcalığını hissedeceğim değerli hocam Prof. Dr. Turgut ZİLELİ'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince hem nöroloji hem de yaşama dair birçok alanda bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan, kendimi geliştirmeye yönelik çalışmalarda beni destekleyen, sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olduğunu hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Ufuk CAN'a,

Eğitimimde üstün bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, eğitimim süresince her zaman sevgi, şevkat ve yakın desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Ülkü Sibel BENLİ'ye,

Eğitim süresi boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yardımcı olan, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Doç.Dr. Münire Kılınç TOPRAK'a,

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde yol gösterici olan, tez çalışmalarımda büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olan, asistanlık eğitimim süresince ihtiyaç duyduğum her konuda bilgi, sevgi, ilgi ve desteğini hissettiğim değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Eda Derle ÇİFTÇİ' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana her zaman yardımcı olan, birçok konuda beni destekleyen, yakın ilgisi, sevgisi ve güler yüzü ile hep yanımda olan ve desteğini her zaman hissedeceğim değerli Uzm. Dr. Seda KİBAROĞLU'na

Eğitimimde bilgileri ile destek olan, her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli Uzm. Dr. Ruhsen ÖCAL ve Uzm. Dr. Ceyda TANOĞLU'na ve kısa süreliğine de olsa birlikte çalışma fırsatı bulmaktan mutluluk duyduğum değerli Uzm. Dr. Berna ALKAN'a,

Tezimin yürütülmesinde bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan Başkent Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim'nda görevli değerli hocam Prof. Dr. İmren AKKOYUN ve Uzm. Dr. Leyla ASENA'ya ve tezimin yürütülmesinde katkısı olan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan arkadaşlarım, teknisyenler ve anabilim dalı sekreterliği çalışanlarına,

Rotasyon eğitimleri süresince değerli mesleki bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda görevli değerli hocalarım Prof.Dr. Ayşe SERDAROĞLU, Prof.Dr. Kıvılcım GÜCÜYENER ve Prof. Dr. Kürşat AYDIN başta olmak üzere tüm bilim dalı değerli öğretim üyeleri ve ekibine, Başkent Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim'nda görevli değerli hocam Prof.Dr. Metin KARATAŞ başta olmak üzere tüm anabilim dalı hocalarım ve ekibine , Gazi Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli değerli hocalarım Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ve Prof. Dr. Behçet ÇOŞAR başta olmak üzere tüm anabilim dalı hocalarıma ve ekibine, Başkent Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri Uzm.Dr. Nurhak Çağatay BİRER, Uzm. Dr. Güler ALPASLAN ve Uzm. Dr. Selvi KAYIPMAZ ve ekibine, Başkent Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Eftal YÜCEL ve ekibine, Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dal'ında görevli değerli hocam Prof. Dr. İ.Haldun MÜDERRİSOĞLU ve ekibine, Başkent Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dal'ında görevli değerli hocam Prof. Dr. Muhteşem AĞILDERE ve ekibine,

Asistanlık eğitim süremi ilk yıllarını birlikte geçirebildiğim, her zaman dayanışma içinde ve dostça çalıştığımız, tanımaktan mutluluk duyduğum, bana her konuda destek veren, sevinicimi ve üzüntümü paylaşan, zor zamanlarımda bana yardımcı olan, çok güzel anıları paylaştığım ve her zaman yaşamımda olmalarını arzu ettiğim eski asistan arkadaşlarım sevgili Uzm. Dr. Didar ÇOLAKOĞLU, Uzm. Dr. Pınar ÇINAR, Uzm. Dr. Tülay GÜLER, Uzm. Dr. Ece Özdemir ÖKTEM, Uzm. Dr. İrem YILDIRIM, Uzm. Dr. Özden Yener ÇAKMAK ve Uzm. Dr. Tuba AKINCI'ya

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, hastanemiz yoğun bakım ve servislerde çalışan hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her konuda destekleyen , hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hep hissedeceğim sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr.İlkin İYİGÜNDOĞDU

ÖZET

Migren primer başağrıların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Normal populasyon ile karşılaştırıldığında migren hastalarında beyaz cevher hiperintensiteleri daha sık görülmektedir. Bu lezyonların patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Önerilen bir teori; bu lezyonların migren atakları ile indüklenen serebral hipoperfüzyonun indirekt bir göstergesi olduğu yönündedir.

Bu çalışmada migren tanısı olan hastalarda retinal sinir lifi tabakası (RSLT) , koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlığının beyin manyetik rezonans görüntülerinde (MRG) izlenen beyaz cevher hiperintensiteleri ile arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi ve migren hastalarında saptanan kalınlıkların sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma ile bu lezyonların oluşumunda önerilen bir teori olan serebral hipoperfüzyonun rolü olup olmadığının değerlendirilmesi beklenmektedir.

Çalışmaya Mayıs 2015 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerinde değerlendirilen migreni olan ve beyin MRG’de beyaz cevher değişikliği olmayan 35 hasta , migreni olan ve beyin MRG’de beyaz cevher hiperintensitesi olan 37 hasta ve kontrol grubunda 37 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Optik koherens yöntemi ile retinal sinir lifi tabakası, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlığı ölçülerek gruplar arası fark araştırılmıştır.

Beyaz cevher hiperintensiteleri bulunan migren hastaları ile bulunmayan hastalar arasında RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Migreni olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RSLT ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasında anlamlı bir değişiklik gösterilmemiştir ($p>0.05$). Koroid kalınlıkları migreni olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda ince saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç olarak ; çalışmamızda migren hastalarında BCH varlığı ile RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasında fark izlenmemesi bu lezyonlarının patofizyolojisinde serebral hipoperfüzyon teorisinin tek başına yeterli olmadığını ve hiperintensitelerin oluşumunun multifaktöryel olabileceğini düşündürmüştür. Ek olarak migren hastalarında koroid incelmenin saptanması, serebral hemodinamik değişikliklerin koroid tabakasının perfüzyon basıncında azalmaya neden olduğunu destekler niteliktedir.

Anahtar sözcükler: migren, beyaz cevher hiperintensiteleri, retinal sinir lifi tabakası, koroid, ganglion hücre tabakası

ABSTRACT

Migraine constitutes an important part of primary headaches. White matter hyperintensities are more commonly seen among migraineurs compared to normal population. The pathophysiology of these lesions are unknown. One theory suggests that these lesions are an indirect indicator of cerebral hypoperfusion induced by repeating migraine attacks.

In this study our aim was to evaluate the relationship between white matter hyperintensities shown in brain magnetic resonance imaging and retinal nerve fiber layer, choroid and ganglion cell layer thicknesses and to compare the thicknesses of migraine patients with healthy individuals. With this study it was expected to evaluate whether the cerebral hypoperfusion plays a role in the formation of these lesions.

Thirty five migraine patients without white matter hyperintensities, 37 migraine patients with white matter hyperintensities and 37 healthy control subjects who were examined in the Baskent University Medical Faculty Hospital Neurology outpatient clinic among May 2015- December 2015 were enrolled in our study. Retinal nerve fiber layer, choroid and ganglion cell layer thicknesses were measured by the optic coherence technique and the differences among the groups were studied.

No significant differences in the retinal nerve fiber layer, choroid and ganglion cell layer thicknesses were found between migraine patients with and without white matter hyperintensities ($p>0.05$). Compared with control group, retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thicknesses showed no significant difference in migraine patients ($p>0.05$). Choroid thicknesses were significantly lower in migraine patients than control group ($p<0.05$).

In conclusion; in our study given the fact that no difference was found in retinal nerve fiber layer, choroid and ganglion cell layer thicknesses between migraine patients with and without white matter hyperintensities, it was thought that only cerebral hypoperfusion theory was insufficient to explain the pathophysiology of these lesions and the formation of these might be multifactoriel. In addition the thinning of the choroid thicknesses detected in migraineurs defends that cerebral hypodynamic changes might cause a decrease in the perfusion pressure of choroid layer.

Key words: migraine, white matter hyperintensities, retinal nerve fiber layer, choroid, ganglion cell layer

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Migren Tanım ve Tarihçe.....	2
2.2. Migren Epidemiyolojisi	3
2.3. Migren Tanısı ve Sınıflandırılması.....	4
2.3.1. Aurasız Migren	7
2.3.2. Auralı Migren.....	7
2.3.3. Kronik Migren	12
2.3.4. Migren Komplikasyonları	12
2.3.5. Olası Migren.....	13
2.3.6. Migren İle İlişkili Episodik Sendromlar.....	13
2.4. Klinik Belirtiler ve Migrenin Evreleri.....	14
2.4.1. Prodrom Dönemi.....	14
2.4.2. Aura Dönemi.....	15
2.4.3. Ağrı Dönemi.....	16
2.4.4. Postdrom Dönemi.....	16
2.5. Migren Patofizyolojisi.....	16
2.6. Migren ve Beyin Yapısal Lezyonları.....	19
2.6.1. Gri Cevher Değişiklikleri.....	21
2.6.2. İnfarkt Benzeri Lezyonlar.....	22
2.6.3. Beyaz Cevher Hiperintensiteleri.....	22
2.7. Migren ve Vasküler Hastalıklar.....	26
2.8. Migren ve Göz.....	33

2.8.1. Migren ve Retina.....	33
2.8.2. Migren ve Koroid.....	37
2.8.3. Optik koherens Tomografi.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Hastaların Seçimi.....	42
3.2. Göz Muayenesi ve OKT ile RSLT, Koroid ve Ganglion Hücre Tabakası Kalınlığının Değerlendirilmesi.....	43
3.3. İstatiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ.....	63
7. KAYNAKLAR.....	64
8. EKLER.....	71
Ek 1. RSLT kalınlığı ölçümü OKT ekran görüntüsü	71
Ek 2. Ganglion hücre tabakası kalınlığı ölçümü OKT ekran görüntüsü.....	72
Ek 3. Koroid tabaka kalınlığı ölçümü OKT ekran görüntüsü.....	73

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit

5-HT : 5-hidroksi triptamin

ART: “Automated real time”

AVM: Arteriovenöz malformasyon

BCH: Beyaz cevher hiperintensiteleri

BOLD: “Blood oxygen level dependent”

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CADASİL: Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati

CADISP: “Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients”

CAMERA: “Cerebral Abnormalities in Migraine an Epidemiological Risk Analysis”

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

EDI-OKT : “Enhanced Depth Imaging” optik koherens tomografi

ETDRS: “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study”

FHM: Familyal hemiplejik migren

FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery

GEM: “Genetic Epidemiology of Migraine Study”

GMP: Guanozin mono fosfat

HANDL: “Headache Accompanied with Transient Neurologic Deficits and Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis”

HERNS: Retinopati-nefropati-inme ile giden hereditör endoteliopati

ICHD: International Classification of Headache Disorders

KYD: Kortikal yayılan depresyon

M.S.: Milattan sonra

MELAS: Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizodlar

MIDAS: “Migraine Disability Assessment Score”

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NKA: Nörokinin A

NO: Nitrik oksit

OKS: Oral kontraseptif

OKT: Optik koherens tomografi

OR: “Odds ratio”

PAG: Periaquoduktal gri madde

PET: Pozitron emisyon tomografi

PFO: Patent foramen ovale

RSLT: Retinal sinir lifi tabakası kalınlığı

SD-OKT: “Spektral Domain” optik koherens tomografi

TD-OKT : “Time Domain” optik koherens tomografi

TNC: Trigeminal nükleus kaudalis

VAS : Vizüel analog skala

yy: Yüzyıl



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Uluslararası Başağrısı Sınıflaması 3. revizyon beta versiyonu migren sınıflaması.....	6
Tablo 2.2. Uluslararası Başağrısı Sınıflaması 3. revizyon beta versiyonu aurasız migren tanı kriterleri.....	7
Tablo 2.3. Uluslararası Başağrısı Sınıflaması 3. revizyon beta versiyonu auralı migren tanı kriterleri	8
Tablo 2.4. Uluslararası Başağrısı Sınıflaması 3. Revizyon beta versiyonu hemiplejik migren tanı kriterleri.....	9
Tablo 4.1. BCH(-), BCH(+) ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	45
Tablo 4.2. Migren hastalarının özelliklerinin BCH(-) , BCH (+) gruplara göre değerlendirilmesi.....	47
Tablo 4.3. Grupların RSLT kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması	48
Tablo 4.4. Grupların koroid kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması	49
Tablo 4.5. Grupların ganglion hücre tabakası kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.6. Auralı ve aurasız migreni olan hastalarda demografik özelliklerin değerlendirilmesi.....	51
Tablo 4.7. Migren hastalarının özelliklerinin auralı ve aurasız migren varlığına göre değerlendirilmesi.....	52
Tablo 4.8. Auralı ve aurasız migreni olan hastalarda RSLT kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.....	53

Tablo 4.9 Auralı ve aurasız migreni olan hastalarda koroid kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.10. Auralı ve aurasız migreni olan hastalarda ganglion hücre tabakası kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.11. Tanı süresi ile RSLT kalınlıkları, koroid kalınları ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	55



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Sağlıklı bireyde optik koherens tomografi görüntüsü.....	34
Şekil 2.2. Koroid tabakaları	38
Şekil 2.3. Migreni olan hastanın SD-EDI-OKT görüntüsü.....	41



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren hastalığı, genetik ve çevresel komponentlerin etkili olduğu toplumda sık görülen primer bir baş ağrısıdır. Nörovasküler bir hastalık olarak kabul edilmekte ve ağrının trigeminovasküler ağrı yolağındaki aktivasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Epizodik ya da kronik migren çoğunlukla benign bir durum olarak kabul edilse de artan çalışmalar migrenin beyaz cevher lezyonlarında artış riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH) beyaz cevherde izlenen yapısal değişikliklerin en sık görülenidir. Bugüne kadar yapılan farklı çalışmalar sonucunda migren hastalarında BCH'nin normal popülasyona göre daha sık gözleendiği belirtilmiştir. Ancak bu lezyonların oluşum mekanizması ve klinik anlamı konusunda kesin bilgiler bulunmamaktadır. Migren ve BCH arasındaki ilişki özellikle iskemik inme gelişim riski açısından önemlidir. Bu nedenle bu lezyonların patofizyolojisinin açıklanması, hastaların farklı bir perspektifle izlenmesine ve oluşturulacak tedavi protokollerine katkıda bulunması açısından önem taşımaktadır.

Hastalarda vazospazma sekonder olarak beyin ile birlikte gözde retina tabakasında da kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir. Migren hastalarında santral retinal arter ve posterior silier arterde kan akımında azalmanın sonucu olarak gözün vasküler kompartmanı olan koroid tabakasında incelme olduğu, oligemi ve hipoksinin ikincil olarak ganglion hücre ölümüne yol açtığı ve merkezi sinir sistemindeki iskemi sonrası nörodejenerasyona bağlı olarak retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığının azaldığı düşünülmektedir.

Optik koherens tomografi (OKT) yöntemi objektif ve ölçülebilir veriler elde edilmesine katkı sağlamaktadır. Son yıllarda OKT yöntemi ile RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlık ölçümleri birçok nörolojik hastalıkta araştırılmaktadır.

Çalışmamızın birincil amacı BCH olan ve BCH olmayan migren hastalarının OKT yöntemi ile ölçülen RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıklarının karşılaştırılması ve BCH varlığı ile tabaka kalınlıkları arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesidir. Çalışma ile bu lezyonların oluşumunda önerilen bir teori olan serebral hipoperfüzyonun rolü olup olmadığının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. İkincil amacımız ise BCH varlığından bağımsız olarak migreni olan bireyler ile sağlıklı bireyler arasında RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlık değişimlerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren Tanım ve Tarihçe

Migren hem toplum hem de birey üzerinde birçok etkiye sahip bir halk sağlığı problemi olup; Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yaşamı kısıtlayıcı ilk 20 hastalık arasında yer almaktadır (1). Genetik olarak yatkın olan kişilerde değişik tetikleyici faktörlerle ortaya çıkan, baş ağrısı ön planda olmakla birlikte nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerle karakterize nörovasküler bir sendromdur.

İnsanlık tarihi boyunca değişik baş ağrılarının tanımlanmalarına ait belgeler milattan önce birkaç bin yıl öncesine dek uzanmaktadır. Ancak migrenin ilk tanımı, sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve bunu ağrısız dönemlerin takip ettiği baş ağrısı olarak milattan sonra (M.S.) 2. yüzyılda (yy) Kapadokya'lı Aretaeus tarafından yapılmıştır (2). M.S. 200 yılında Bergamalı bilim adamı Galen migrenin yarım baş ağrısı olduğunu vurgulayarak “*hemicrania*” olarak adlandırmıştır. Onuncu yy'da İbn-i Sina' nın baş ağrıları nedenleri ve ağrıya yaklaşım ile ilgili çalışmaları ön plana çıkarak batı dünyası tarafından kabul görmüş ve kullanılmıştır. Baş ağrıları, özellikle de migren ile ilgili makaleler bilim adamları tarafından 17 ve 18. yy'larda yayınlanmaya başlamıştır. Bu dönemlerde özellikle migrenin nasıl oluştuğu ve kaynağı araştırılmış ve auralı migren tanımlanmaya çalışılmıştır (3, 4).

Thomas Willis, 1600'lü yıllarda, migren baş ağrılarının ortaya çıkışında vasküler etkenlerin varlığına dikkat çekmiştir. Avrupa'da, 19. yy'da, migren patofizyolojisinin aydınlatılmasına yönelik deneysel ve nörofizyolojik çalışmalar ön plana çıkarak benzer ya da karşıt görüşler sonucu yakın zamana kadar migrenin vasküler ya da nörojenik kökenli olduğu tartışması devam etmiştir (2, 3). Migren baş ağrısı oluşumunda klasik veya vasküler hipotez 1930 ve 1940 yıllarında Wolff tarafından ortaya atılmış, ağrının kranial damarlarda vazokonstriksiyon sonucu başladığı öne sürülmüştür (5). Ondokuzuncu yy'da çalışmalar sonucu nörovasküler teori migren patofizyolojisinde tartışılmış ve kabul görmüştür. Dihidroergotamin, daha sonra da triptanların keşfi ile migren tedavisinde modern yaklaşım başlamıştır.

2.2. Migren Epidemiyolojisi

Migren toplumda sık görülen bir hastalıktır. Günlük klinik uygulamalarda en sık karşılaşılan baş ağrısı türlerinden olmasına karşın prevalansı konusunda yapılan çalışmalarda farklılıklar bulunmaktadır (6). Migren prevalansı yaş, cinsiyet, ırk, genetik, çevresel ve sosyokültürel faktörler gibi birçok nedenden etkilenmektedir (2).

Avrupa ve Amerika'da yapılan birçok çalışmada migren prevalansı açısından benzer sonuçlar elde edilmiş, yetişkinlerde prevalans yaklaşık olarak %10-12, erkeklerde %6 kadınlarda %15-18 olarak bulunmuştur (7).

Prevalans hem kadın hem de erkeklerde beyaz ırkta siyahlara göre daha yüksek bulunmuştur (8, 9). Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da migren prevalansı birçok çalışmada değerlendirilmiş, ancak Doğu Avrupa'da bu konuda sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (7). Fransa'da prevalans %12, Danimarka'da %18, İsveç'te %14, Amerika'da %12, Almanya'da %27, Hırvatistan'da %19, İtalya'da %12, Gürcistan'da %6.5 olarak bildirilmiştir. Buna karşın Orta Doğu, Uzak Doğu ve Afrika ülkelerinde migren prevalansında daha düşük oranlar bulunmuştur. Prevalans Suudi Arabistan'da %2.6, Çin'de %0.63, Hong Kong'da %1.5, Japonya'da %8.4, Malezya'da %9, Tayvan'da %9.1 olarak değerlendirilmiştir (6, 7).

Türkiye'de 1998 yılında Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması (1988 versiyonu) kullanılarak yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında 15-55 yaş arası yetişkinlerde migren prevalansı %16.4 olarak saptanmıştır. On yıl sonra Ertaş ve arkadaşlarının yaptığı bir yıllık prevalans çalışmasında oran değişmemiş ve 5323 katılımcının 871'inde migren hastalığı olduğu tespit edilerek prevalans %16.4 olarak bulunmuştur (7).

Ülkemizde Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11.4-14.7 arasındayken; Ege, Akdeniz, Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde %20.6-%24 gibi değerlere ulaşmaktadır (10). Çelik ve arkadaşlarının Edirne'de yaptıkları bir çalışmada prevalans %19.9 olarak, Özdemir ve arkadaşlarının Erzurum'da yaptıkları çalışmada ise prevalans %16.8 olarak bulunmuştur (6, 11).

Migren prevalansı yaşla birlikte değişim göstererek 35-40 yaşlarına kadar artar, sonra oran giderek düşer ve 60 yaş üstünde en düşük oranlar görülür (6, 9, 11). Yapılan bir çalışmada migren hastalarının ortalama yaşı 34.6 ± 10.8 olarak bulunmuş, prevalans en yüksek 21-30 yaş arası katılımcılarda saptanmıştır (6).

Migren puberte öncesi erkeklerde, adölesan dönem ve sonrasında ise kadınlarda daha sık görülür (9, 12). Ülkemizde kadın erkek oranı 3:1 olarak bulunmuş, kadınlarda % 24.6 erkeklerde %8.5 oranında gösterilmiştir. En yüksek oranlar 35-40 yaş arası kadın katılımcılarda görülürken erkeklerde yaş dağılımı ve prevalans açısından belirgin fark gözlenmemiştir (7). Yapılan bir başka çalışmada ise prevalans kadınlarda % 29.3; erkeklerde %9.3 olarak bulunmuştur (6).

Migren hastalarının %70.6'sının başağrısı nedeniyle bir hekime başvurduğu saptanmıştır. En sık başvuru alan hekimler sırası ile nöroloji, dahiliye ve 1. basamak merkezlerde görev alan hekimlerdir ve migren hastalarının %42'si tanıyı hekime ilk başvurularında almaktadır (7).

Prevalans her iki cinsiyet içinde işsizlerde daha yüksektir. Kadınlarda, ev hanımlarında ve gelir oranlarına göre düşük gelirlielerde migren görülme oranının daha yüksek olduğu gösterilmişken, erkeklerde, gelir düzeyi ve prevalans arasında fark bulunmamıştır (7, 9, 11, 12).

Eğitim durumları değerlendirildiğinde prevalans okur yazar popülasyonda %31.6, eğitim almadan sadece okur yazar olanlarda %20.4, ilkökul mezunlarında %19.1, lise mezunlarında %15, üniversite mezunlarında ise %14.9 oranında saptanmış, eğitim durumu ile prevalans arasında ters ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Önemli bir halk sağlığı problemi olan migren hastalığı toplum için hem ekonomik hem de sosyal bir yük oluşturmaktadır. Amerika'da bir yılda migren ile ilişkili harcamalar yaklaşık olarak bir milyar dolara ulaşmaktadır (6).

2.3. Migren Tanısı ve Sınıflandırılması

Migren birincil bir başağrısıdır ve hastalarda başağrısı ile birlikte nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin belirli kombinasyonları görülür. Ailesel özellik gösteren bir hastalıktır. Periyodik, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı başağrısı ile karakterize olup çocukluk çağında, ergenlikte veya erken erişkin yaşta başlar, ilerleyen yaşlarda azalan sıklıkta devam eder (13).

Migren tanısı, hastalarda öykü ve nörolojik muayene bulguları doğrultusunda başağrısı karakteri ve eşlik eden bulguların değerlendirilmesine dayanmaktadır. Nörolojik muayene ve laboratuvar sonuçları genellikle normal olmakla birlikte, tanı için herhangi bir özel belirteç veya görüntüleme bulgusu bulunmamaktadır. İleri tetkikler daha çok ikincil başağrısı nedenlerinin değerlendirilmesinde ve dışlanmasında kullanılmaktadır (3).

Klinik pratikte ve bilimsel araştırmalarda standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacı ile çeşitli başağrısı sınıflamaları yapılmıştır. Uluslararası Başağrısı Derneği başağrıları birincil ve ikincil başağrıları olarak sınıflamıştır ve ilk olarak 1988 yılında başağrısı 7 başlık altında toplanarak sınıflama yayınlamıştır. 2004 yılında bu sınıflamanın revizyonu yapılmış ve son olarak 2013 yılında sınıflama güncellenerek 3. revizyonu yayınlanmıştır (14, 15).

Migren başağrıları; gerilim başağrıları, küme başağrıları ve diğer seyrek görülen başağrıları ile birlikte birincil grup içinde yer almaktadır. Bu sınıflamada migrenin aura varlığına göre özellikle iki ana alt grubu bulunmaktadır. Tablo 2.1’de 2013 yılında yenilenmiş güncel Uluslararası Başağrısı Sınıflamasına göre (International Classification of Headache Disorders 3rd edition-beta version-ICHD) migren sınıflaması yer almaktadır (14).

1. Migren

1.1 Aurasız migren

1.2 Auralı migren

1.2.1 Tipik auralı migren

1.2.1.1 Ağrılı tipik aura

1.2.1.2 Ağrısız tipik aura

1.2.2 Beyin sapı auralı migren

1.2.3 Hemiplejik migren

1.2.3.1 Ailesel hemiplejik migren (FHM)

1.2.3.1.1 Ailesel hemiplejik migren tip 1 (FHM1)

1.2.3.1.2 Ailesel hemiplejik migren tip 2 (FHM2)

1.2.3.1.3 Ailesel hemiplejik migren tip 3 (FHM3)

1.2.3.1.4 Ailesel hemiplejik migren, diğer gen lokusları

1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren

1.2.4 Retinal migren

1.3 Kronik migren

1.4 Migren komplikasyonları

1.4.1 Migren statusu

1.4.2 İnfarkt olmadan kalıcı aura

1.4.3 Migrenöz infarkt

1.4.4 Migren aurasının tetiklediği nöbet

1.5 Olası migren

1.5.1 Aurasız olası migren

1.5.2 Auralı olası migren

1.6 Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar

1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk

1.6.1.1 Siklik kusma sendromu

1.6.1.2 Abdominal migren

1.6.2 Benign paroksizmal vertigo

1.6.3 Benign paroksizmal tortikollis

Tablo 2.1. Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması 3. revizyon beta versiyonu migren sınıflaması

2.3.1. Aurasız Migren

Aurasız migren tipi baş ağrısı 4-72 saat süren tipik ataklardan oluşmaktadır. Bu ataklarda ağrıların tek taraflı, zonklayıcı, orta ya da ağır şiddette ve rutin fizik aktivite ile artması veya rutin aktiviteden kaçınmaya neden olma özelliklerinden en az ikisini taşıması gerekmekte ve ağrılara bulantı/kusma veya fotofobi ve fonofobiden en az birisinin eşlik etmesi gerekmektedir. Tablo 2.2’de aurasız migren tanı kriterleri gösterilmiştir (14).

A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atağın olması

B. Baş ağrısı ataklarının 4–72 saat sürmesi (tedavisiz veya başarısız tedaviyle)

C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması:

-Tek taraflı lokalizasyon

-Zonklayıcı nitelik

-Orta ya da şiddetli derecede ağrı

-Günlük fizik aktiviteler ile şiddetlenme veya rutin fizik aktiviteden kaçınmaya neden olması (örneğin: yürümek, merdiven çıkmak)

D. Ağrı sırasında aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

-Bulantı ve/veya kusma

-Fotofobi ve fonofobi

E. Diğer ICHD-3 tanıları için kriterlerin karşılanamaması

Tablo 2.2. Uluslararası Baş ağrısı Sınıflaması 3. revizyon beta versiyonu aurasız migren tanı kriterleri

2.3.2. Auralı Migren

Daha önceden kullanılan klasik migren, oftalmik migren, hemiplejik migren, afazik migren, komplike migren terimlerinin yerine günümüzde auralı migren terimi kullanılmaktadır. Giderek artan; ancak dakikalar içinde tam düzelme gösteren görsel, duyuusal veya diğer santral sinir sistemi semptomlarını izleyen, tekrarlayan baş ağrısı atakları görülmektedir (14). Tablo 2.3.’de auralı migren tanı kriterleri gösterilmiştir.

A. B-D'ye uyan en az 2 atağın olması

B. Auranın aşağıdaki özelliklerden en az birini kapsaması:

- Görsel belirtiler
- Duyusal belirtiler
- Konuşma ve/veya lisan bozuklukları
- Motor belirtiler
- Beyin sapı belirtileri
- Retinal belirtiler

C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisinin olması:

- En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dakikada yavaşça gelişmesi ve/veya iki ya da daha fazla belirtinin ardışık olarak oluşması
- Her bir aura belirtisinin 5-60 dakika sürmesi
- En az bir aura belirtisinin unilateral olması (afazi her zaman unilateral belirti olarak kabul edilmektedir, dizatri kabul edilir veya edilmeyebilir)
- Başağrısının aura esnasında veya aurayı izleyen 60 dakika içerisinde başlaması

D. Diğer ICHD-3 tanıları için kriterlerin karşılanamaması ve geçici iskemik atağın ekarte edilmiş olması

Tablo 2.3. Uluslararası Başağrısı Sınıflaması 3. revizyon beta versiyonu auralı migren tanı kriterleri

Tipik Aura ile Giden Migren

Auralar motor, beyin sapı veya retinal belirtiler olmaksızın görsel, duyusal belirtiler veya konuşma/lisan bozuklukları ile karakterizedir. Belirtiler pozitif ya da negatif özellikte olup giderek iyileşme gösterir ve geri dönüşümlüdür. Her bir semptomun süresi bir saati aşmamalıdır. İki alt gruba ayrılır (14):

-Tipik aura ile birlikte başağrısı: Tipik aura ile birlikte veya aurayı izleyen 60 dakika içerisinde başlayan migren veya migren dışı özelliklere sahip başağrısı ile karakterizedir (14).

-Başağrısız tipik aura: Tipik aura ile birlikte veya aurayı izleyen 60 dakika içerisinde herhangi bir özellikte başağrısının olmaması ile karakterizedir (14).

Beyin Sapı Auralı Migren

İlk olarak 1961 yılında Bickerstaff tarafından tanımlanmıştır (16). Önceleri baziller arter migreni, Bickerstaff migreni ve baziller migren olarak adlandırılmıştır ancak etyolojide baziller arterde kan dolaşımında anormal akımın olduğunun net kanıtlanmaması nedeniyle terminoloji zaman içinde değişikliğe uğramıştır (14, 17).

Tipik özelliği, motor kuvvetsizlik olmaksızın, auranın beyin sapına lokalize semptomlardan oluşmasıdır. Görsel, duyu ve/veya konuşma/lisan bozukluklarına ek olarak dizartri, vertigo, tinnitus, hipoakuzi, diplopi, ataksi ve bilinç düzeyinde değişiklik semptomlarından en az ikisi bulunmalıdır. En az bir aura semptomu tek taraflı olmalı, aura belirtisi 5 dakikadan uzun, 60 dakikadan kısa sürmeli, iki veya daha fazla semptom ardı sıra olarak gelişmeli, aurayı 60 dakika içinde başağrısı takip etmelidir (14).

Hemiplejik Migren

Motor kuvvetsizlik ile giden auralı migren olarak tanımlanmaktadır. Bazı hastalarda motor kuvvetsizlik birkaç haftaya kadar uzayabilmektedir. Hemiplejik migrenin başlangıç yaşı klasik migrenden daha erken olabilmektedir (14). Hemiplejik migren tanı kriterleri Tablo 2.4'te sunulmuştur (14).

A. B ve C'ye uyan en az iki atak vardır.

B. Aşağıdaki iki kriteri sağlayan aura:

- Geriye tam dönebilen görme, duyu ve konuşma bozuklukları
- Geriye tam dönebilen motor güçsüzlük

C. Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması:

- En az bir aura belirtisinin ≥ 5 dk'da ilerleyerek gelişmesi ve/veya farklı aura belirtilerinin ≥ 5 dk'da arka arkaya gelişmesi
- Her non-motor aura belirtisinin 5-60 dk içinde sonlanması, motor belirtilerin 72 saatten kısa sürmesi
- Aurasız migrenin B ve D ölçütlerini tam dolduran başağrısının auranın 60 dk'sı içinde başlaması
- En az bir aura belirtisinin unilateral olması (afazi her zaman unilateral belirti olarak kabul edilmektedir, dizartri kabul edilir veya edilmeyebilir)

D. Diğer ICHD-3 kriterleri ile karşılanamaması ve geçici iskemik atak ile inmenin ekarte edilmiş olması

Tablo 2.4. Uluslararası Başağrısı Sınıflaması 3. Revizyon beta versiyonu hemiplejik migren tanı kriterleri

Nadir görülen bir migren alt türüdür. Danimarka’da yapılan bir popülasyon çalışmasında tahmini prevalans %0.01 olarak bulunmuştur (18). Ortalama başlangıç yaşı 12-17 arasında değişmektedir. Diğer migren türlerine benzer olarak kadın cinsiyette daha sık görülmektedir (19).

Motor aura temel bulgu olmasına karşın ataklar sırasında görülen tek aura tipi değildir (20). Çoğunlukla hastalarda iki veya daha fazla aura semptomu olmakla birlikte, her bir aura semptomu 20-30 dakika içinde gelişir ve saatler içerisinde basamaklı olarak iyileşir (19). Hastaların %41-58’inde aura 60 dakikadan uzun, %2-8’inde 24 saatten uzun sürer (19, 20).

Motor belirtilerin şiddeti hastalar arasında farklılık göstermekle birlikte çoğunlukla elden başlar, giderek kola ve yüze doğru yayılım gösterir. Tek taraflı olma özelliği ile birlikte ataklar arasında veya atak sırasında taraf değişimi gösterebilir (21).

Akut stres, parlak ışık, uyku düzen değişiklikleri, fiziksel yorgunluk, minör kafa travmaları hemiplejik migren ataklarını tetikleyebilir (22). Nörogörüntüleme çoğunlukla normal olarak saptanır; ancak az sayıda hastada hemiparezinin kontralateralinde serebral ödem, kortikal kurdele görünümü, meningeal veya kortikal kontrast tutulumu saptanabilir (23, 24).

Familyal ve sporadik olarak iki alt gruba ayrılır:

Familyal Hemiplejik Migren (FHM): Familyal hemiplejik migren otozomal dominant geçişli, klinik ve genetik olarak heterojen bir migren alt türüdür. Kişide hemiplejik migren kriterleri ile birlikte en az bir birinci veya ikinci derece yakınında motor kuvvetsizlik ile giden auralı migren öyküsü olması tanı ölçütlerini oluşturmaktadır. Motor belirtiler hastaların 1/3’ünde bilateral olarak izlenebilir, belirtiler sıra ile veya eş zamanlı ortaya çıkabilir (20).

Genetik çalışmalarda elde edilen yeni veriler ışığında FHM1, FHM2 ve FHM3 olmak üzere üç alt tipi tanımlanmıştır. FHM1’de 19. kromozomda nöronal voltaj kapılı kalsiyum kanallarını kodlayan CACNA1A geninde mutasyon, FHM2’de 1. kromozomda nöronal sodyum potasyum ATPaz kanallarını kodlayan ATP1A2 geninde mutasyon, FHM3’de ise 2. kromozomda nöronal sodyum kanallarını kodlayan SCN1A geninde mutasyon saptanmıştır (21, 25).

Tipik aura semptomlarına ek olarak sıkça beyin sapı semptomları da görülebilmektedir. Hemiplejik migren ataklarında nadir olarak bilinç durumunda değişiklik, konfüzyon, ateş ve

beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz izlenebilir (21). Ayırıcı tanıda epilepsi ile karışabilir ve bu nedenle yanlış tedavi yöntemleri uygulanabilir. FHM'i olan ailelerin yaklaşık %50'sinde migren ataklarından bağımsız olarak kronik progresif serebellar ataksi görülebilir (14).

Sporadik Hemiplejik Migren: Aile öyküsü olmasızın hemiplejik migren kriterlerinin olması ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalarda ailesel olgularla yaklaşık olarak aynı prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir. Sporadik olgularda çoğunlukla diğer nedenlerin dışlanması için görüntüleme ve diğer tetkiklere başvurulması gereklidir. Bazı vakalarda beyin omurilik sıvısı lenfositozu ve geçici nörolojik bulguların eşlik ettiği baş ağrısı tanısının ("*Headache Accompanied with Transient Neurologic Deficits and Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis*"-HANDL) dışlanması için lomber ponksiyon gerekebilir (14).

Retinal Migren

Retinal migren ilk olarak Galezowski tarafından 1882 yılında tanımlanmıştır. 1988 yılında Uluslararası Baş ağrısı Sınıflamasına göre baş ağrısı ile birlikte 60 dakikadan kısa süren tamamen geri dönüşlü monoküler görme kaybı veya skotom olarak tanımlanmış, 2004 yılında kriterler revize edilerek tanımlama hem negatif hem de pozitif görme fenomenlerini içermiştir (26).

Retinal migren baş ağrısına eşlik eden tekrarlayan, sentilasyon, skotom veya körlüğü içeren monoküler görme bozuklukları ile karakterizedir (14). Çoğunlukla doğurganlık döneminde olan ve auralı migren öyküsü olan kadın hastalarda görülür (27). Geçici monoküler görme kaybının nadir bir nedenidir (28). Retinal migrende monoküler görme kaybının mekanizması retinal vasospazm olarak öne sürülmüştür (27). Ancak retinal dolaşım bozukluğuna ek olarak hastalarda koroid ve optik sinir dolaşımında da bozukluk saptanabilir (29). Monoküler görme bozukluğu tarif eden bazı hastalarda aslında hemianopsi bulunmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda görsel semptomlar 30 dakikadan kısa sürmektedir; ancak bazı vakalarda saatler ve günler süren görme kayıpları bildirilmiş ve migren ile ilişkili kalıcı monoküler görme kayıpları da tanımlanmıştır (14, 26, 29). Retinal migren spektrumundaki bu kalıcı görme kayıplarının migrenöz infarktların oküler formunu yansıttığı düşünülmektedir (27). Hastalarda geçici monoküler görme kaybının diğer nedenlerinin dışlanması için gerekli incelemeler yapılmalıdır (14).

2.3.3. Kronik Migren

Üç aydan fazla süreyle ayda 15 gün ve üzerinde baş ağrısı (gerilim tipi baş ağrısı ve /veya migren baş ağrısı) olması olarak tanımlanır. Ağrılar ayda en az 8 gün migren baş ağrısı özelliğinde olmalıdır (14).

Toplumun yaklaşık olarak %2'sini etkiler (30). Epizodik migreni olan hastaların yılda yaklaşık olarak %3'ü kronik migrene dönüşür (31). Kronik migrene dönüşümü etkileyen faktörler arasında kadın cinsiyet, düşük eğitim ve sosyoekonomik durum, genetik faktörler, stres, erken yaş, baş ağrısı atak sıklığının yüksek olması, kutanöz allodini olması, eşlik eden komorbid ve psikiyatrik hastalıkların olması, obezite, uyku bozuklukları, yüksek kafein kullanımı ve atakların yeterli tedavi edilememesi gibi faktörler yer alır (32).

2.3.4. Migren Komplikasyonları

Migren Statusu

Yetmiş iki saatten uzun süren ve hastalarda disabiliteye yol açan migren atağı olarak tanımlanır. İlaç aşırı kullanımı nedenli olabilmektedir (14).

İnfarktsız Israrlı Aura

Aura semptomlarının 1 haftadan uzun sürmesi ancak hastada nörogörüntüleme yöntemleri ile infarkt kanıtının olmaması ile karakterizedir. Israrlı aura semptomları çoğunlukla bilateral olup, aylar ve yıllar sürebilmektedir (14).

Migrenöz İnfarkt

Auralı migreni olan hastalarda infarkt gelişimi ile karakterizedir. Hastalarda 60 dakikadan uzun süren bir veya daha fazla aura semptomu ve bu semptomlarla ilişkili beyin bölgelerinde nörogörüntüleme yöntemleri ile iskemik beyin lezyonlarının gösterildiği migren atağı olması gereklidir. Çoğunlukla genç kadın hastalarda ve posterior serebral dolaşım ile ilişkili bölgelerde görülür (14).

Migrenin Uyardığı Epileptik Nöbet

Migren ve epilepsi toplumda sık görülen paroksizmal ve kronik süreçli iki hastalıktır. Patofizyolojik ve klinik semptomatoloji olarak ortak yönleri bulunmaktadır (33). Migreni olan popülasyonda epilepsi prevalansı çalışmalar arası %1-17 arasında değişmekte olup,

genel populasyon prevalansından (%0.5-1) fazla bulunmuştur. Epilepsisi olan populasyonda ise migren prevalansı %8.4-20 arasında değişmektedir (34).

Migralsepsi terimi ilk olarak Lennox tarafından auralı migren atağını takip eden epileptik nöbet olarak tanımlanmıştır (33). Uluslararası Başağrısı Sınıflandırılması 3. revizyon beta versiyonuna göre migren aurası ile tetkiklenen, aura ile birlikte veya sonraki bir saat içerisinde gelişen epileptik nöbet olarak tanımlanır (14).

Migralsepsi nadir görülen bir durumdur (34). Günümüze kadar yaklaşık 50 vaka bildirilmiştir. Sances ve arkadaşları literatürde potansiyel migralsepsi olarak bildirilmiş 43 auralı 7 aurasız toplam 50 vakayı değerlendirmiş ve sadece %4'ünün tanı kriterleri ile migralsepsiyi desteklediğini bildirmiştir (34, 35).

Migralsepsi hastalarında nöbetler sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler olarak görülür (%50), bazı hastalarda ise basit ve kompleks parsiyel nöbetler izlenir. Elektroensefalografi kayıtlarında ataklar sırasında difüz, irregüler, yüksek voltajlı teta ve delta dalgaları izlenir (34).

2.3.5. Olası Migren

Olası aurasız migren ve olası auralı migren olarak iki gruba ayrılır. Migren başağrısı kriterlerinin birinde eksiklik olan ve diğer başağrısı kriterlerini karşılamayan migren benzeri başağrısı atakları olarak tanımlanır (14).

2.3.6. Migren ile İlişkili Epizodik Sendromlar

Rekürren Gastrointestinal Bozukluklar

Siklik kusma sendromu ve abdominal migren olarak iki gruba ayrılır. Siklik kusma sendromunda hastada çoğunlukla stereotipik, bir saatte minimum dört kez tekrarlayan şiddetli bulantı ve kusma atakları vardır. Tekrarlayan atakların zamanları tahmin edilebilir. Tanı için hastaların en az beş benzer atağı olmalı ve gastrointestinal sistem muayene bulguları normal olmalıdır. Atakların süresi 1 saatten uzun sürmekle beraber 10 güne kadar uzayabilir. Hastalar ataklar arası dönemde tamamen normaldir (14).

Benign Paroksizmal Vertigo

Tekrarlayan, başlangıçta en fazla yoğunlukta hissedilen ve dakikalar/saatler içinde kendiliğinden gerileyen vertigo atakları ile karakterizedir. Bilinç kaybı izlenmez. Vertigoya

nistagmus, ataksi, kusma, solukluk şikayetlerinden birisi eşlik eder. Hastaların ataklar arasında nörolojik muayeneleri, odyometrik testleri ve vestibüler fonksiyonları normal olarak değerlendirilir (14).

Benign Paroksizmal Tortikollis

Bebeklerde ve küçük çocuklarda başın bir yana doğru rotasyonu ile birlikte ya da rotasyon olmaksızın eğilmesi ile tanımlanır. Tekrarlayan ataklar spontan olarak geriler. Ataklar arasında nörolojik muayene bulguları normaldir. Ataklarda semptomlara solukluk, irritabilite, huzursuzluk, kusma ve ataksiden en az birisi eşlik eder. Ataklar daha çok aylık dönemlerde gözlenme eğilimindedir (14).

2.4. Klinik Belirtiler ve Migrenin Evreleri

Migren çoğu zaman sadece baş ağrısı boyutu ile değerlendirilmektedir. Ancak migren serebral disfonksiyona bağlı olarak şekillenen ve farklı dönemler içinde ortaya çıkan semptomlar kompleksi olarak ele alınmalıdır.

Migren atağının tanımlanmış başlıca 4 evresi bulunmaktadır. Bu dönemler baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan ve kişinin bilişsel işlevler, duygu durumunda değişiklik ve otonomik ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği prodrom dönemi, varsa baş ağrısının öncesinde yer alan aura dönemi, baş ağrısı dönemi ve ağrının sonlanması ile şekillenen postdrom dönem olmak üzere sıralanmaktadır (2).

2.4.1. Prodrom Dönemi

Migren hastalarının yaklaşık %20-60'ında görülmektedir. Baş ağrısından önceki saatler veya günler içinde ortaya çıkan nöropsikolojik, sistemik ve otonomik semptomlardan oluşmaktadır. Hastalarda depresif duygudurum, öfori, aşırı duyarlılık ve tepkisellik, konsantrasyon ve dikkat eksikliği, düşüncede yavaşlama, kelime bulmada güçlük, esneme, aşırı uyku isteği gibi nöropsikolojik semptomlar ön planda olmakla beraber, hiperozmi, halsizlik, iştah değişiklikleri, sık idrara gitme, aşırı su içme, ishal/kabızlık gibi sistemik ve otonomik semptomlar da görülebilmektedir (2, 36). Prodrom belirtilerinin frontal loblar, hipotalamus ve santral noradrenerjik sistemden (loqus seruleustan) kaynaklandığı pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları ile gösterilmiştir (3).

2.4.2. Aura Dönemi

Migren hastalarının yaklaşık 1/3'ünde görülen aura dönemi, çoğunlukla 5-20 dakika içinde gelişen ve 60 dakikayı geçmeden sonlanan, kortikal ve beyin sapı disfonksiyonu ile uyumlu semptomlardan oluşmaktadır. Auralı migren ve başağrısız aurası olan kişilerde görülmekle birlikte auralı migreni olanlarda her atağın auralı olması koşulu yoktur. Aura dönemi başağrısının öncesinde, ağrı ile birlikte veya nadiren sonrasında görülebilmektedir (2, 37).

Aura semptomları görsel, duysal, motor, lisan fonksiyon bozuklukları ve beyin sapı disfonksiyonu ile karakterize olabilmektedir. Hastalarda bazen tek bir tipten fazla aura semptomu birlikte görülebilmekte veya bir semptomdan diğerine geçiş olabilmektedir. Birden fazla semptom varlığında aura süresi uzayabilmektedir (2, 38).

Görsel semptomlar en sık görülen aura semptomları olup, pozitif veya negatif semptomlar olarak değerlendirilir. Pozitif semptomlar arasında; ışık parlamaları şeklinde olan ve basit tip olarak kabul edilen fotopsi, şekilsel özellikler taşıyan komplike tip olan takopsi veya fortifikasyon spektrumu yer alır. Fortifikasyon spektrumunda yarım ay üzerinde dizili izlenimi olan zigzag, kırık çizgiler görülür ve bunlar görme alanı boyunca hareket edip orta hattı aşabilir, görme alanının kenarlarına doğru yayılabilir. Negatif semptomlar ise hemianopik görme alan defektleri olup hastalarda daha çok görme bulanıklığı olarak tarif edilir. Çocuklarda ise daha çok metamorfopsi, makropsi, mikropsi, mozaik görüntü gibi karmaşık görsel algı bozuklukları ve halüsinasyonlar görülür (2, 38).

İkinci sıklıkta duysal semptomlar görülür. Duysal semptomlar çoğunlukla tek taraflı uyuşukluk, karıncalanma, iğnelenme hissi olarak tanımlanan parestezilerden oluşur. Sıklıkla elden başlayıp proksimale, kola ve aynı taraflı yüz yarımına doğru yayılarak dudak ve dili etkiler. Bu yayılım genellikle 10-30 dakika içinde gelişir ve düzelme hastanın semptomlarında ilk tutulan bölgeden başlar (2, 38).

Konuşma bozuklukları migren hastalarında daha nadir gözlenir. Olgularda, lisan fonksiyon bozuklukları veya okuma yazma yeteneğinde azalma şikayeti mevcuttur. Çoğu hastada aura 30 dakikadan kısa sürer. Konuşma bozukluğu ile giden auralı ataklar, FHM'i olan hastalarda atakların %47'sini, tipik auralı migren olgularında ise atakların %20'sini oluşturur (38). Yapılan bir çalışmada konuşma/lisan bozukluğu ile seyreden auralı migren hastalarının %76'sının parafazik hataları, %72'sinin kelime üretiminde bozukluğu, %38'inin ise kavram bozukluğu olduğu bulunmuştur (39).

2.4.3. Ağrı Dönemi

Hastalarda ağrı daha çok frontotemporal bölgede hissedilmektedir. Migren için tipik olarak kabul edilen ağrının tek taraflı hissedilmesi hastaların 2/3'ünde geçerlidir. Ağrı bazı hastalarda bilateral başlayıp tek tarafta yoğunlaşırken, bazı hastalarda bir baş yarımından başlayıp bilateral yayılım gösterebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde ağrı hep aynı baş yarımında hissedilir. Saçlı deride duyarlılık, ensede sertlik ve duyarlılık görülebilir. Ağrı, hastalar tarafından çoğunlukla zonklayıcı veya künt basınç hissi şeklinde ve şiddetli olarak tanımlanır. Ağrı şiddetinde, atak boyunca değişkenlik görülebilir, fiziksel aktivite veya baş hareketleri ile artış ortaya çıkabilir. Erişkinlerde ağrılı dönemin ortalama süresi 4-72 saattir. Ağrının başlangıcı çoğunlukla kademeli olup, 2-12 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır, giderek azalarak saatler içinde kaybolur. Ağrı günün her saatinde ortaya çıkabilmekle birlikte, en sık sabaha karşı ile öğlen saatleri arasında başlar. Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, ve anoreksi ağrı dönemine eşlik eder. Bazı hastalarda bu semptomlar hastayı ağrıdan daha fazla rahatsız edebilir. Ağrı sırasında görülebilecek diğer sistemik semptomlar arasında karın ağrıları, tenezm, diyare, poliüri, cilt renginde solukluk, sıcak ya da soğuk hissetme, terleme yer alabilir. Hastalarda konsantrasyon bozukluğu, bellek bozukluğu ve depresif semptomlar görülebilir (2, 40).

2.4.4. Postdrom Dönem

Bu dönemde ağrı şiddeti giderek azalır ve kaybolur. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, rahatlama hissi veya huzursuzluk görülebilir. Konsantrasyon güçlüğü, duygudurum değişiklikleri olabilir. Hastalar, kendilerini öforik veya depresif hissedebilir. Hastalarda iştahsızlık yerine acıkma hissi başlarken, sık idrara çıkma isteği duyulabilir (2, 40).

2.5. Migren Patofizyolojisi

Migren baş ağrısı, günümüzde genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen veya ekzojen faktörlerle tetiklenen, serebral kortekste hipereksitabilite ve trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu ile karakterize, nörovasküler ağrı sendromu olarak kabul edilmektedir (5).

Migren atağının klasik veya vasküler hipotezi ilk olarak 1930 yıllarında Wolff tarafından ortaya atılmış ve migrenin temel olarak kranial damarlarda vazokonstriksiyon ile başlayan vasküler bir hastalık olduğu teorisi öne sürülmüştür. Bu teoriye göre; erken vazokonstriktif evreyi takiben meningeal kan damarları dilate olarak, damarları çevreleyen trigeminal

duyusal nöronları aktive etmektedir. Trigeminal sinirlerin aktivasyonu ağrıya yol açmakla birlikte, vazoaaktif nöropeptidlerin salınımına neden olmaktadır. Bu peptidler aracılığı ile ortaya çıkan vazodilatasyon, nörojenik inflamasyona ve ağrının artmasına neden olmaktadır (5, 41, 42).

Ancak migren başağrılarında tek başına vazodilatasyon teorisi patofizyolojiyi açıklamada yeterli değildir. Bu nedenle, vasküler değişikliklerin nöronal aktivasyona ikincil olarak geliştiği kabul edilen, daha bütünleşmiş bir nörovasküler teori önerilmiştir (5). Nöral olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta, böylece daha fazla trigeminal sinir aktivasyonuna ve ağrıya neden olmaktadır (5, 41, 42).

Trigeminal ganglionun periferik aksonları pia, araknoid, kan damarları ve dura matere uzanır. Ağrı duyusu trigeminal sinirin aksonlarının aktivasyonu ile trigeminal gangliona taşınır. Trigeminal ganglion uyarıyı, santral aksonları ile 2. nöronlarını oluşturan, servikal 2'den bulbusa dek uzanan, trigeminal nükleus kaudalise (TNC) iletir (5, 42). TNC'de trigeminal sinir ve üst servikal köklerden gelen sinirlerin projeksiyonları konverjans yapar ve başağrısının başın arka ve üst boyun bölgelerine de yayılımına neden olur (43).

Trigeminal sinirin presinaptik uçları kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), substans P, nörokinin A (NKA) içerir (5, 42). CGRP 37 aminoasitlik bir nöropeptiddir. Nörojenik inflamasyon, vasküler dilatasyon ve trigeminovasküler ağrının vasküler sistemden santral sinir sistemine geçişinde rol alır. Migren hastalarında, serum CGRP konsantrasyonlarında artış ve selektif CGRP antagonistleri ile vazodilatasyon ve inflamasyonda azalma olduğu gösterilmiştir (44). Yapılan bir çalışmada, migren atağı sırasında eksternal jugular vende CGRP düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (45). Durham ve arkadaşları, fareler ile yaptıkları bir çalışmada farelerin trigeminal nöron kültürlerine kortikal yayılan depresyon benzeri bir tablo oluşumuna neden olan potasyum klorid uygulamışlar, sonrasında yapılan ölçümlerde bazal durumlarına göre CGRP düzeylerinde artış olduğunu saptamışlardır. Sumatriptan veya botulinium toksin A uygulaması ile stimüle trigeminal nöronlardan CGRP salınımının inhibe olduğunu göstermişlerdir (46).

Periferik trigeminal aksonların aktivasyonu ile birlikte antidromik olarak bu nöropeptidlerin salınımı gerçekleşir. Bu nöropeptidlerin perivasküler alana salınmaları vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonu, mast hücre degranülasyonu ile karakterize nörojenik

inflamasyona neden olur (5, 41, 44). Bu vazodilatasyon ve ödem ise perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açar (5, 42). Protein ekstrasvazasyonu, Buzzi ve Moskowitz tarafından iodine 125 işaretli albumin kullanılarak yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Fare ve domuzlara serotonin veya nöropeptid uygulanması veya direk elektriksel stimulasyon ile trigeminal sinirin uyarımının kontrol grubuna göre anlamlı oranda albumin ekstrasvazasyonunu artırdığı gösterilmiştir (5). Plazma protein ekstrasvazasyonunda nitrik oksit (NO) de önemli mediyatörlerden biridir. NO migrende guanozin mono fosfatı (GMP) artırarak etki eder. Nitrogliserin gibi NO barındıran ilaç kullanan hastalarda, baş ağrısı bir yan etki olarak görülebilir ve migren atakları tetiklenebilir (42, 47).

Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çapraz yapıp trigeminal lemniskusu oluşturur ve talamusun posteromedial ventral çekirdeğinde sonlanır. Daha sonra primer somatosensoriyel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden afektif ve emosyonel durumdan ise daha farklı bir mekanizma sorumlu olup, rostral beyin sapı nükleuslarından nosiseptif uyarıların limbik bölgelere geçmesi sonucu ortaya çıkar (48).

Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktive olduğu PET ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiş, beyin sapının migrende jeneratör veya modulatör rol oynayabileceği öne sürülmüştür (5, 42). Trigeminoasküler nosiseptif uyarıların düzenlenmesinde locus seruleus ve dorsal raphe çekirdeklerinin serebral kan akımını düzenleyebildiği ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebildiği gösterilmiştir (5). İnsanda aurasız migren atağı sırasında PET ile dorsolateral ponsta, locus seruleus civarında, dorsal raphe nükleus çevresinde ve periakvaduktal gri maddede (PAG) rölatif olarak artmış aktivasyon gösterilmiştir (5, 42). Bu yapıların, baş ağrısı atakları arasındaki süreçte aktivasyon göstermedikleri ancak baş ağrısının sumatriptan ile tedavi edilmesinden hemen sonra da bir süre aktif kaldığı gösterilmiştir (5, 41). Bu verileri destekleyecek şekilde migreni olmayan bir kişide, endojen antinosiseptif sistemin bir parçası olan dorsal raphe ve PAG'de, stereotaktik olarak gerçekleştirilen bir lezyon sonrası tekrarlayıcı, migren benzeri baş ağrıların ortaya çıktığı bildirilmiştir (5).

Migrenlilerin %20'sinde, ağrıdan 20-40 dakika önce ortaya çıkan görsel semptomlara bir oksipital lobdan kaynaklanan, yayılan nöronal ve glial eksitasyon neden olmaktadır. Brezilyalı fizyolojist Leao, 1940 yıllarında farelerin serebral korteksine potasyum klorid

enjekte edilmesi ile enjeksiyon yerinde elektriksel aktivitenin deprese olduğu ve bu depresyonun dalgalı şekilde komđu korteks alanlarına doğru yayıldığını göstermiştir. Bu fenomen günümüzde kortikal yayılan depresyon (KYD) teorisi olarak bilinmektedir (5). Neokortekste ekstrasellüler boşlukta lokalize H^+ , K^+ , araşidonik asit ve NO'nin lokal artışı KYD'un başlamasına katkıda bulunur. Bu moleküllerin kritik eşik değere ulaşması ile kendi kendini tetikleyen ve yayılan KYD dalgası oluşur ve korteks boyunca 3-5 mm/dk hızında ilerler (41). KYD'un migren aurasının tetiklenmesinde, trigeminal sinir afferentlerini uyarımı ve matriks metalloproteinazlar ile kan beyin bariyeri değişkenliğinde, rolü olduğu öne sürülmüştür (49, 50).

Leao ile aynı zamanlarda Lashley, kendi migrenöz görsel aurasının gelişiminde deprese nöronal aktivite gösteren bir alanı  vreleyen, oksipital korteks boyunca 2-3 mm/dk'da yayılan yoğun kortikal eksitasyon alanlarının katkısı olduğunu öne sürmüştür (5). Hadjikhani ise insanlarda aura ile KYD arasında direkt bir ilişki göstermiştir. Yapılan çalışmada görsel aurası olan migren hastaları fonksiyonel manyetik rezonans ve kan oksijenizasyon seviyesi bağımlı (blood oxygen level dependent-BOLD) sinyaller kullanarak değerlendirilmiştir. Görsel auranın başlangıcında BOLD sinyalinde vazodilatasyonun göstergesi olarak ekstrasitriat kortekste lokal bir artış olmakta, oksipital korteks boyunca 3-5 mm/dk hızında ilerlemektedir. Vazodilatasyon sonrası gelişen vazokonstriksiyon ile birlikte sinyal azalmakta ve görsel aktivitede azalma oluşmaktadır. Bu bulgularla korele olarak görsel semptomlar 5-20 dakika içerisinde santralden perifere doğru yayılım göstermektedir (42, 49). Ek olarak kortekste ki oligemi migren ağrısı sırasında da sürmekte ve KYD aurasız migren ağrılarında da gözlenebilmektedir (41). Aurasız migreninde KYD sonucunda oluştuğu, ancak depolarizasyonun klinik olarak algılanmayan bölgelerde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (51).

Kortikal yayılan depresyonun, iyon durumundaki değişikliğe bağlı hipereksitabilite ve gri cevherdeki nöronal glial membranların depolarizasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (42). Auralı migreni olan hastalarda, patofizyolojide en anlamlı mekanizma olarak değerlendirilse de, KYD'un tetiklenmesine yol açan nedenler henüz net olarak açıklanmamıştır. Migreni olan hastalarda, kalsiyum kanallarını kodlayan gende genetik mutasyonlar, iyon kanalı anomalileri, magnezyum eksikliği, mitokondrial enerji sistem disfonksiyonu gibi, genetik farklılıklarla veya stres ve ovaryan hormonlar gibi  vresel faktörlerle ilişkili hipereksitasyon olabileceği düşünülmektedir (41).

Dopamin ve serotonerjik sistemlerin de migren patogenezinde rolü olduğu öne sürülmektedir. Migren hastaları ile yapılan genetik ve klinik çalışmalar ile, genetik olarak dopaminerjik stimulasyona karşı hipersensitivitenin kişilerde migren atağı başlamasına katkıda bulunduğu desteklenmiştir. Ek olarak dopaminerjik hipersensitivitenin migren hastalarında esneme, duygudurum değişiklikleri, iştah değişiklikleri, halsizlik gibi prodromal evrede, bulantı, kusma, hipotansiyon gibi ağrıya eşlik eden veya halsizlik, yorgunluk hissi, ruh hali değişiklikleri gibi postdromal evrede görülen semptomlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (41).

Serotonin birkaç mekanizma ile migren patofizyolojisinde rol oynar. Bunların; kranial vasküler sistem üzerine direkt etki, santral ağrı kontrol yolları üzerine etki veya beyin sapı serotonerjik çekirdekler üzerine serebral kortikal projeksiyonlar aracılığıyla olduğu düşünülür (52-54). Serotonin, triptofan aminoasidinden sentezlenmekte (53), %90'ı enterokromaffin hücrelerde kalanı ise santral sinir sistemi ve trombositlerde bulunmaktadır. Damar duvarlarının gerilimi üzerine etkisi olup, düşük serotonin düzeyleri damarlarda genişleme ve pulsasyon artışına neden olmaktadır (55). İlk olarak Sicutteri ve arkadaşları tarafından migren atağı sırasında idrarla atılan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (56). Migren hastalarında migren alt tipinden bağımsız olarak interiktal dönemde plazma serotonin düzeylerinde azalma ve 5-HIAA düzeylerinde artış mevcuttur (53, 57). Migren hastalarında BOS'ta artmış 5-HIAA saptanması da serotonin düzeylerindeki değişikliğin sadece platelet disfonksiyonundan değil aynı zaman da primer beyin kaynaklı olduğu düşüncesine sebep olmuştur (53). Hastalarda kusma ile intestinal motilite ve kan serotonin düzeyleri artmakta ve ağrı şiddeti azalmaktadır (52). Serotonin reseptör sistemlerinin serotonerjik nörotransmisyonunda temel rolü olup, 7 reseptör tipinden özellikle 5-hidroksi triptamin (5-HT) 1-2 ve 5-HT1-3 migren patogenezinde önemlidir. Bazı reseptör alt tipleri ağrının azalmasında etkiliyken (5-HT1D), bazıları ağrının tetiklenmesi ve başlamasında (5-HT1C) rol oynar (52). Trigeminal sinir uçlarında 5-HT1D/1F heteroreseptörleri bulunur ve bu reseptörlerin uyarımı ile substans P ve CGRP salınımı inhibe olur. Postsinaptik olarak ise kan damarları 5-HT1B reseptörü içerir ve reseptörlerin uyarımı ile damarlarda vazokonstriksiyon gelişir. Buzzi ve Moskowitz'in yaptığı çalışmada triptan ve dihidroergotaminin trigeminal sinir uyarımı ile oluşan plazma ekstrasvazasyonunu engellediği, ancak substans P veya NKA uygulaması sonrası oluşan plazma ekstrasvazasyonunu engellemediği gösterilmiştir. Ek olarak her iki ilaç aktive mast hücre

sayısında anlamlı azalmaya yol açmış ve trigeminal sinir stimülasyonu ile artan CGRP düzeyini azaltmıştır (5).

2.6. Migren ve Beyin Yapısal Lezyonları

Migren baş ağrılarında özellikle ikincil baş ağrısı nedenlerinin dışlanması amaçlı beyin görüntülemeleri klinik uygulamalarda sıkça kullanılır hale gelmiştir. Beyin manyetik rezonans görüntülemelerinin (MRG) gelişimi ile non-invaziv yüksek rezolüsyonlu anatomik görüntülerin elde edilmesi mümkün olmuş ve bu gelişme migren hastalarında beyin yapısındaki değişikliklerin araştırılmasına katkıda bulunmuştur (58).

Son yıllarda yapılan birçok çalışma migren ve yapısal beyin hasarları arasında olası bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. Migren hastalarında bugüne kadar yapılan çalışmalarda beyaz cevher anormallikleri, infarkt benzeri lezyonlar gibi klinik olarak sessiz lezyon gelişiminde ve beyaz ile gri cevher volüm değişikliklerinde artmış risk saptanmıştır. Bu değişikliklerin tespiti hastalarda diagnostik ve prognostik açıdan bilgi sağlamış ve patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılmasına katkısı olmuştur (58, 59).

2.6.1. Gri Cevher Değişiklikleri

Migrenli bireylerde voksel bazlı morfometri yöntemi ile gri cevher volümü açısından değerlendirildiğinde anterior singulat, frontal, temporal, oksipital korteks ile serebellum ve beyin sapında sağlıklı bireylere göre volüm azalması saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada migren hastalarında gri cevher volümü 1 yıl arayla değerlendirilmiş ve hipokampus dahil olmak üzere bazı subkortikal ve kortikal alanlarda gri cevher volümü azalmış olarak bildirilmiştir (58). Bashir ve arkadaşları, yapılan 5 çalışmayı değerlendirdiklerinde, migren hastalarında atak sıklığı ve hastalık süresinde artışın frontal, temporal, parietal bölgelerde, limbik sistemde, singulat korteks, beyin sapı ve serebellumda gri cevher volümünde azalma ile korele olduğunu göstermişlerdir (59).

Kortikal kalınlık değişiklikleri değerlendirildiğinde ise yüzey bazlı morfometri ile somatosensoriyel korteks, sol temporoksipital korteks, prekuneus ve posterior insulada normal bireylere göre migrenlilerde kalınlık artışı gösterilmiştir. Atak sıklığı fazla olanlarda temporal ve somatosensoriyel korteks kalınlık artışının daha fazla olduğu saptanmıştır (58).

Migren hastalarında çalışılan yapısal değişikliklerden birisi de bazal ganglion değişiklikleridir. Yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre sol kaudat ve sağ akkumbens nükleuslarında volüm azalması tespit edilmiştir (58).

2.6.2. İnfarkt Benzeri Lezyonlar

Hastalarda semptom yaratmayan, beyin MRG’de kitle etkisi olmayan, beyin omurilik sıvısı ile aynı intensitede olan parankim lezyonlarıdır. Prevalansı genel popülasyonda çalışılan hastalar, kullanılan görüntüleme teknikleri ve yapılan infarkt tanımına göre değişiklik göstermektedir. Yaklaşık olarak 60 yaşında bireylerde %10, 75 yaşında bireylerde %18 oranında saptanmaktadır ve kadınlarda erkeklere göre lezyon riski % 30-40 daha yüksek orandadır (58).

“*Cerebral Abnormalities in Migraine an Epidemiological Risk Analysis*” (CAMERA) çalışmasında migren hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında infarkt benzeri lezyon prevalansında artış gösterilmemiş ancak auralı migreni olanlarda özellikle serebellumda olmak üzere posterior sulama alanlarındaki lezyonların daha sık olduğu saptanmıştır (60). Aynı popülasyonun 9 yıl sonraki takiplerinde lezyonların progresyonunda sağlıklı bireylere göre migren hastalarında artmış risk izlenmemiştir (61).

2.6.3. Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

Migren hastalarında beyin MRG’lerinde klinik önemi bilinmeyen yapısal lezyonları sıkça görülmektedir (62). Beyin MRG’lerinde en sık rastlanan değişiklik BCH’dır (58, 63).

Beyaz cevher lezyonları; MRG’de, T2 ya da “*Fluid attenuated inversion recovery*” (FLAIR) görüntülerde saptanan, kitle etkisi olmayan, çoğunlukla küçük noktasal, ayrı yerleşimli hiperintensitelerdir (62-64).

Beyaz cevher hiperintensitelerinin patolojik değerlendirilmesinde myelin ve akson kaybı, gliosis ile ilişkili doku kaybı mevcuttur (63, 65). Lezyonlarda subkortikal U lifleri korunmaktadır (65).

Genel popülasyonda BCH prevalansı 4. Dekadda %10, 60 yaş grubu kişilerde %11-21 arasında değişmekte olup, 80 yaşında %80’lere ulaşmaktadır (37, 62). BCH’nin sayısı ve prevalansı artan yaş, vasküler risk faktörleri, kardiyovasküler hastalık, inme ve demans varlığı ile artmaktadır (62, 64).

Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında BCH prevalansı migren hastalarında daha sıktır ve hastaların %12-47'sinde bulunmaktadır (64). Hem auralı hem de aurasız migren hastaları subklinik beyaz cevher lezyonu gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır (37, 60, 63, 66-68). İlk olarak 1988 yılında Soges ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada migren hastalığı ve BCH arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve auralı veya aurasız migreni olan 24 hastanın %46'sında periventriküler BCH rapor edilmiştir (58). Yapılan bir meta-analiz sonucunda ise migren hastalarının kontrol grubuna göre lezyon gelişiminde 4 kat artmış riske sahip olduğu bulunmuştur (67, 69). Özellikle kadın cinsiyet, auralı migren, uzun hastalık süresi ve atak sıklığının fazla olması ile BCH gelişim riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (58, 59, 64, 68, 70).

Senevirante ve arkadaşlarının 44 migren hastası ile yaptıkları bir çalışmada hastaların %43'ünde, Gozke ve arkadaşlarının 2003 yılında 45 migren hastası ile yaptıkları çalışmada ise hastaların %28.8'inde BCH saptanmıştır (70, 71). Kruit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, migreni olan kadın hastalarda BCH'nin gelişimde, migren alt tipinden ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış risk olduğu bulunmuştur. Aynı hasta grubu ile yapılan 2006 yılında yayımlanan başka bir çalışmada ise infratentorial hiperintensite gelişimi migren hastalarında (%4.4) kontrol grubuna (%0.7) göre artmış oranda saptanmıştır (71, 72).

Hastaların %63'ünde BCH multiple olarak bulunmaktadır (71). Daha çok derin beyaz cevher ya da periventriküler, daha nadir olarak beyin sapı yerleşimli, kallosal ve subkallosal lezyonlar izlenmektedir. BCH daha sıklıkla frontal lob yerleşimli olup, daha az sıklıkta sırası ile parietal, temporal, oksipital loblarda ve infratentorial yerleşim gösterir (71). Rossato ve arkadaşlarının auralı migren hastalarında yaptığı prospektif bir çalışmada, BCH'nin yerleşimi değerlendirildiğinde, lezyonların %47 oranında derin beyaz cevherde, % 19 oranında periventriküler beyaz cevherde olduğu ve derin beyaz cevherde bulunanların % 86 oranında frontal lobda yerleşim gösterdiği saptanmıştır (73).

Bu lezyonların daha çok mikrovasküler iskemik değişiklikler sonucu geliştiği öne sürülmekle birlikte altta yatan etyolojik mekanizma henüz tartışmalıdır. BCH'nin oluşum mekanizması ve nedeni açısından birçok mekanizma öne sürülmüştür (37, 60, 63, 64). Artan yaş ve ateroskleroz gelişimindeki ana risk faktörlerini oluşturmaktadır (37, 60).

Önerilen bir teori; bu lezyonların migren atakları ile indüklenen fokal perfuzyon bozuklukları ile birlikte iskemi, oligemi, hipoksi gibi tekrarlayan intraserebral hemodinamik

değişikliklerin indirekt bir göstergesi olduğu yönündedir (60, 63). Özellikle auralı ve yüksek sıklıkta migren atakları ile tekrarlayan oligeminin küçük derin penetran arterleri etkilediği ve lokal hipoperfüzyonun beyaz cevher lezyonları şeklinde ortaya çıkan minör beyin hasarlarına yol açtığı düşünülmektedir (63).

Ek olarak migren hastalığı endotelyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olup hastalarda oksidatif stres belirteçleri artmakta ve buna trombosit aggregasyonunun da eşlik etmesi ile mikrovasküler beyin hasarı ve beyaz cevher lezyonları gelişebilmektedir (60, 63).

Diğer öne sürülen nedenler arasında aterosklerotik-kardiyovasküler risk faktörleri, migren ve inme ilişkili ortak genetik risk faktörleri, glutaminerjik ekzotoksiste, immün aracılı beyaz cevher demyelinizasyonu, mitokondrial disfonksiyon, ağrı için kullanılan vazokonstriktör tedaviler, dehidratasyona bağlı lokal tromboz gelişimi ve kardiak anomaliler (patent foramen ovale) yer almaktadır (60, 63, 68).

Migren hastalarında sağ-sol şant ve BCH birlikteliği konusundaki çalışmalar çelişkilidir. Yapılan bir çalışma sonucunda auralı migreni ve sağ-sol şantı olan hastalarda beyin MRG'lerinde saptanan beyaz cevher lezyon yükü artmazken, bir diğer çalışmada sağ-sol şant ve 3 mm'den küçük derin BCH arasında ilişki saptanmış ve özellikle genç migren hastalarında bu lezyonların gelişiminde paradoksal embolinin rolü olabileceğini gündeme getirmiştir (63).

Antifosfolipid antikor pozitifliği migren hastalarında beyaz cevher lezyonu gelişimde olası bir diğer risk faktörüdür, ancak yapılan bir MRG çalışmasında beyaz cevher lezyonları ve antifosfolipid antikor varlığı ile arasında bir ilişki gösterilememiştir (63).

Bazı çalışmalarda migren hastalarında beyaz cevher lezyonu gelişiminde inflamasyonun rolü olduğu öne sürülmektedir. Migren atakları sırasında ve interiktal dönemlerde hastalarda proinflamatuvar sitokinlerde (Interlökin-1, Interlökin-6, Tümör nekroze edici faktör- α) artış saptanmakta, tekrarlayan vasküler inflamasyon kranial kan damarlarında endotelyal hasara, vaskülopatiye ve izleyen tromboza neden olmaktadır (74). Ek olarak, kortikal yayılan depresyon sürecinde matriks metalloproteinaz 9 kaskadı yoluyla kan beyin bariyeri bozulmakta ve lokal doku hasarı gelişmektedir. Yine migren hastalarında C-reaktif protein aktif inflamasyon ve oksidatif stres belirteci olarak düşünülmüş, yapılan bir çalışmada artmış yüksek sensitiviteli C-reaktif protein düzeylerinin yaşlı demansı olmayan hastalarda,

kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak periventriküler ve subkortikal BCH'nin gelişim ve progresyonunda rol aldığı gösterilmiştir (37, 68).

Genetik faktörler olarak angiotensin dönüştürücü enzim insersiyon/delesyonu, metilen tetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi, ve von Willebrand faktör aktivitesi migren ile ilişkili endotelial disfonksiyonu ve beyaz cevher lezyon gelişimi riskini arttırmaktadır (68).

Beyaz cevher lezyonu gelişimi açısından ailede migren öyküsü olması önemli bir faktör olup, yapılan bir çalışmada migren hastalığı aile öyküsü olanlarda BCH gelişimi olasılığının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 53 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (75). Yapılan başka bir çalışmada ise 45 migren hastası değerlendirilmiş ve beyaz cevher değişikliği olan hastaların %53. 8'inde ailede migren öyküsü saptanmıştır (70).

Ek olarak, hastaların komorbid hastalıkları, hastalık süresi, atak süreleri ve atak sıklığı hiperintensite gelişimine katkıda bulunur (37, 71). Hem auralı hem de aurasız migreni olan hastalarda, hastalık süresindeki artış ile BCH olan hasta sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmış, özellikle 20 yılın üzerinde hastalığı olanlarda BCH'nin daha sık görüldüğü bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, hastalar atak sıklığına göre üç grupta toplandığında (ayda 0-1, 2-7 ve > 8 atak olmak üzere) atak sayısı artışı ile BCH olan hasta sayısında anlamlı oranda artış olduğu gösterilmiştir (68). BCH gelişimi ile düşük yoğunluklu lipoprotein, ürik asit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, homosistein seviyesinde artış, subklinik tiroid disfonksiyonu ile BCH gelişimi arasında ilişkili olduğu saptanmıştır (68).

Kruit ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise migren ve kontrol grubunda derin beyaz cevher lezyonları değerlendirildiğinde; lezyon varlığı ile migren subtipi arasında farklılık izlenmezken; atak sıklığı ile arasında anlamlı ilişki saptanmış, hipertansiyon ve sigara kullanımının tek tek lezyon yükü gelişimi için riski arttırdığı bulunmuştur. Anti-migren tedavi kullanımı ile karşılaştırıldığında, triptan kullanımının BCH gelişiminde sonuçları etkilemediği, ancak ergotamin kullanımının hiperintensite gelişiminde risk artışına yol açtığı gösterilmiştir (60).

Palm ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada "CAMERA" çalışmasına katılan hastalar BCH'nin progresyonu açısından ortalama 9 yıl sonra tekrar değerlendirilmiştir. Migren hastaları ve kontrol grubundaki bireyler benzer katılım oranları (% 69-%60) göstermiştir. Migreni olan grupta kadın hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda lezyon progresyonu

gösterilmiştir. Derin beyaz cevher hiperintensiteleri progresyon insidansı en yüksek aurasız migreni olan kadınlarda görülmüştür. Hipertansiyon, migren atak sıklığı, atak süresi, atak tipi ve migren tedavileri ile artmış lezyon progresyon insidansı arasında ilişki saptanmamıştır. BCH total volümündeki artış, varolan lezyonların boyutlarındaki değişiklikten çok yeni ortaya çıkan lezyon sayısındaki artış ile ilişkilendirilmiştir. Periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleri ve infratentoryal hiperintensitelerin progresyonu değerlendirildiğinde ise migren hastaları ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır (61).

Beyaz cevher lezyon yükünde artış olması diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini attırmaktadır (58, 60, 71). Genel populasyon ve yüksek riskli populasyon gruplarıyla yapılan çalışmaların meta-analizinde BCH ile artmış inme riski arasında ilişkili bulunmuştur (65). Özellikle auralı migrenin, serebrovasküler hastalık gelişimi riskini artırdığı bilinmektedir (67). BCH'nin inme türü ile ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmakla birlikte, yapılan bir çalışmada özellikle iskemik inme gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (65).

2.7. Migren ve Vasküler Hastalıklar

Migrene eşlik eden komorbid durumlar hastalarda anlamlı derecede disabilite ve ölüme yol açabileceğinden klinik ve bilimsel açıdan büyük öneme sahiptir (76). Migren hastaları özellikle kardiyovasküler hastalık ve iskemik inme gelişimi açısından riskli grupta yer almaktadır (37, 77, 78). Migren hastalığı ve artmış vasküler hastalık riski arasındaki ilişki, migren hastalarında multipl risk faktörlerinin bulunması ile açıklanabilmektedir (37).

Migren ve iskemik serebrovasküler olaylar arasındaki ilişki yıllardır incelenmiş, ancak iki hastalık arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Teoriler arasında migrenin iskemik inmenin nedeni olduğu, iskemik inme için bir risk faktörü olduğu veya ikisinin ortak bir nedene bağlı geliştiği görüşleri yer almaktadır (79). Migren ve iskemik inme arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde yapılan 11 vaka kontrol çalışması, 3 kohort çalışması, 1 kesitsel çalışma ve meta-analiz incelenmesi sonucu epidemiyolojik veriler elde edilmiştir. Bütün vaka kontrol çalışmalarında migren hastalarında iskemik inme riskinde artış, kohort çalışmalarında ise hastalarda inme riskinde 2 kat veya daha fazla artış olduğu bulunmuştur (79, 80). Yapılan meta-analiz sonucunda migren hastalarında iskemik inme için toplam rölatif risk 2.16 olarak değerlendirilirken, aurasız migrenliler için 1.83, auralı migren hastaları için 2.27 olarak değerlendirilmiş ve yaşa bağlı değişiklik saptanmamıştır (62). Yine

yapılan iki populasyon temelli çalışmada da (“ *Atherosclerosis Risk in Communities*” - 12750 hasta ve “ *Women’ s Health Study*” -39754 hasta) auralı migren ve iskemik inme arasında ilişki saptanmıştır. “*Women’s Health Study*” ile hastalar 9 yıl takip süresi sonunda değerlendirilmiş ve auralı migreni olan hastalarda yaş, hipertansiyon, menapoz durumu, oral kontraseptif kullanımı, alkol kullanımı gibi faktörlerden bağımsız olarak migrenin toplam iskemik inme riskini 1.5 kat arttırdığı bulunmuş, aurasız migren ile benzer risk artışı gösterilememiştir (62, 81). Bu konuda öne sürülen hipotezler migrenin iskemik inmede etyopatogenik süreçler için risk faktörü olduğu yönündedir (79).

Migren hastalarında inme gelişiminde birkaç mekanizma birlikte rol almaktadır. Bu mekanizmalar:

Vazospazm: Migren ilişkili inmede patogeneizde önemli olsa da, hastaların az bir kısmında etyolojiden sorumlu olduğu düşünülür. Vazospazm; aura sırasında salınan endotelin, serotonin, matriks metalloproteinazlar, vasopressin gibi vazoaktif metabolitler, sempatik otonomik sistem disregulasyonu, özellikle ergot alkaloidleri olmak üzere kullanılan anti-migren ilaçlar nedeni ile olabilir (76). Yapılan bir çalışmada 130.411 migren hastası ve aynı sayıda kontrol grubundaki birey değerlendirilmiş ve ergot alkaloid kullanımının iskemik inme riskini artırdığı bulunurken, triptan kullanımının riski etkilemediği gösterilmiştir (76).

Endotelial disfonksiyon ve vazoaktif-inflamatuar moleküllerin salınımı: Migren ataklarının iktal fazında endotelin ve vasopressin salınımında artış olmaktadır. Hayvan modellerinde endotelin-1’in beyin dokusuna topikal uygulanması ile KYD’un indüklendiği ve iskemi ve nekroz mikroalanları olduğu gösterilmiştir (76) Migren; artmış C-reaktif protein, interleukinler, tümör nekroze edici faktör alfa, vasküler endotelial büyüme faktörü ve adezyon molekülleri, metalloproteinazlar ve von willebrand faktör ile ilişkili olup vasküler inflamasyon, azalmış fibrinoliz ve pıhtı oluşumuna neden olarak inme riskini artırmaktadır (76, 77). Migren olmayan kişiler ile karşılaştırıldığında, hastalarda ek olarak endotel hasarı tamirinden sorumlu olan dolaşımdaki periferik endotelial öncü hücre profilinde değişiklikler görülmektedir (76).

Platelet aggregasyon: Migren hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında platelet aktive edici aktör ve platelet aggregasyonunda ve pıhtı formasyonunda artış saptanmıştır (76).

Karotis diseksiyonu: Migren hastalarında artmış serum elastaz aktivitesi ve artmış ekstrasellüler matriks degradasyonu arteriyel diseksiyon veya diğer aterosklerotik lezyonlara

yol açmaktadır (79, 82). Servikal arter diseksiyonu olan olgularda, kontrol grubuna göre migren sıklığı iki kat fazla bulunmuştur (62, 79, 80). Yine Fransa’da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında 18-65 yaş arası spontan karotis diseksiyonu olan hastalar değerlendirilmiş ve hastalarda artmış migren öyküsü olduğu saptanmıştır (83). Servikal Arter Diseksiyonu ve İskemik İnme Hastaları (“*Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients*” - CADISP) çalışmasında migren, diseksiyonu olan inme hastalarında genel inme popülasyonuna göre daha sık saptanmıştır (84). Karotis diseksiyonu nedenli inme ve migren arasındaki ilişki özellikle aurasız migreni olan erkek hastalarda daha güçlü bulunmuştur (76).

Patent Foramen Ovale (PFO): Sık görülen fetal yapısal bir anomali olup sağlıklı bireylerin %20-30’unda görülür (77, 85). PFO olan hastalarda migren prevalansı %22.3-%64.3 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (85, 86). Auralı migreni olan hastalarda PFO görülme sıklığı 2-3 kat daha fazla bulunmuştur ve auralı migreni olan hastalarda orta ya da büyük boyutlarda şant daha sık görülmüştür (79, 80, 85). Migren ve PFO bulunması arasındaki patofizyolojik ilişki net bilinmemektedir (86). PFO bulunması inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada auralı migreni olup, inme geçirmeyen hastaların % 41’inde, inme geçiren genç hastaların %35’inde ve kontrol grubundaki bireylerin %16’sında PFO saptanmıştır (87). Scwerzman ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir vaka kontrol çalışmasında ise 93 sağlıklı birey ve 93 auralı migreni olan birey transözafagial kontrast ekokardiyografi ile değerlendirilmiş, ve hasta grubunda 44, kontrol grubunda ise 16 kişide PFO olduğu gösterilmiştir (88). Kimyasal şant hipotezine göre, migrenin tetiklediği vazoaaktif peptidler PFO yoluyla akciğerleri geçerek serebral dolaşıma geçmekte ve infarkt oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Vasküler şant hipotezine göre ise PFO’ye bağlı paradoksal emboliler korteksi etkilemekte, KYD ve aura oluşumuna neden olmakta, distal damarlarda tıkanıklığa yol açarak infarkt gelişimine neden olmaktadır (87, 89). Paradoksal embolilere bağlı inmeler daha çok posterior sistemin beslediği bölgelerde bulunma eğilimindedir (77, 90). Buna karşın, kriptojenik inme veya migren ilişkili iskemik inme popülasyonunda, rekürren inme riskini değerlendiren çalışmalarda, şant kapatılmasının inme riskini azalttığına dair kesin kanıt gösterilememiştir (76, 85).

Genetik faktörler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni delesyon polimorfizmi hem auralı hem de aurasız migren hastalığı ile ilişkili bulunmuş ve aurasız migreni olan hastalarda atak sıklığında artış ile birlikte görüldüğü gösterilmiştir (82). Metilen tetrahidrofolat redüktaz C677-TT polimorfizmi olması ise auralı migren ile ilişkili bulunmuştur. Her iki gen

mutasyonu da oksidatif strese ve endotelial disfonksiyona yatkınlık oluşturarak inme riskini artırır (86, 90).

Migren genetik epidemiyoloji çalışmasında (Genetic Epidemiology of Migraine Study-GEM) migreni olan 620 hasta ve 5135 kontrol değerlendirilmiş ve migrenli hastaların iskemik inme için bilinen temel vasküler risk faktörlerine (sigara kullanımı, hipertansiyon, yüksek serum kolesterol seviyeleri, artmış kalp hastalığı riski) daha çok sahip olduğu görülmüştür (71, 86).

Vasküler risk faktörleri bulunmasa da, auralı migren hastalığı olanlarda ve kadınlarda artmış iskemik inme riski söz konusudur. Özellikle auralı migreni olan, sigara içen, yılda 12-13 atağı olan veya oral kontraseptif (OKS) kullanan doğurganlık çağındaki kadın hastalarda bu risk daha da artmaktadır (71, 78, 86, 90, 91). Kurth ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada “*Women’s Health Study*” kapsamındaki 45 yaş ve üstü 39754 kadın hastayı 9 yıl süresince takip etmiş, ve inme gelişiminde en yüksek riskin auralı migreni olan 45-55 yaş arası hastalarda olduğunu göstermiştir (81, 90). Yapılan bir çalışmada migreni olan kadın hastalarda sigara kullanımı ile “*odds ratio*” (OR) 10.2 olarak saptanırken, benzer olarak yapılan bir diğer çalışmada ise 7.39 olarak saptanmıştır. OKS kullanan kadınlarda yapılan çalışmada ise migren ve inme gelişimi değerlendirilmiş, OR 13.9 olarak bulunmuştur. OKS ve sigara kullanımına bağlı riski artışı, inme patogeneğinde önemli olan süreçlerin tetiklemesine bağlıdır. OKS kullanımı matriks metalloproteinaz aktivasyonu ve endotel disfonksiyonunu artırırken, benzer olarak sigara kullanımı da serbest oksijen radikalleri, sitokin salınımı, platelet aktivasyonu, endotelial fonksiyon bozukluğu, metalloproteinaz ekspresyonunda artış, endojen doku plazminojen aktivatör salınımında azalmaya, nitrik oksitin vazodilatör etkisinde değişikliğe neden olacak kaskadları uyarmaktadır (76).

Yapılan çalışmalarda auralı migreni olan kadın hastalarda artan atak sıklığı frekansı ile iskemik inme gelişim riskinde artış saptanmıştır. İskemik inme geçiren 20-44 yaş arası 86 kadın hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, auralı migreni olup atak sıklığı >13/yıl olan hastalarda risk artışının 10 kat olduğu gösterilmiştir. “*Women’s Health Study*” verileri değerlendirildiğinde de auralı migren hastalarının haftada 1’den fazla atağı olanlarda migreni olmayan bireylerle karşılaştırıldığında inme risklerinin artmış olduğu saptanmıştır (90).

Migren iskemik inmenin nedeni olarak değerlendirildiğinde migrenöz infarkt olarak adlandırılır. Migrenöz infarkt insidansı tüm inmeler için %0.5-1.5 olarak saptanırken, genç inmelerde bu oran %10-14'e ulaşmaktadır (86). Auralı migreni olan hastanın eski ataklarına benzer olarak migren atağı olması, bir veya daha fazla aura semptomunun 60 dakikadan uzun sürmesi, hastanın semptomu ile ilgili bölgede nörogörüntüleme yöntemleri ile iskemik lezyonun görülmesi ve hastada inmeye neden olabilecek başka risk faktörlerinin bulunmaması ile karakterizedir. İlk kez Fere ve arkadaşları tarafından 1981 yılında tanımlanmıştır (86). Çoğunlukla posterior sulama alanını içermekte ve hastalarda klinik bulgu olarak homonim görme defektleri sık görülmekle birlikte, tek ya da multipl laküner infarktlar, büyük arter sulama bölgelerine infarktlar da rapor edilmiştir (80). Olası mekanizmanın KYD'a bağlı oligemi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (76, 79, 82, 86). Kruit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, posterior sistemde iske mi riski auralı migren hastalığı olanlarda aurasız gruba göre anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (60). Oligemiye ek olarak; trombosit aktivasyonu ve hiperaggregasyonu ve aggregasyon aracılı tekrarlayan vazokonstriksiyonun damar duvar hasarına yol açması, pıhtı oluşumuna ve distal embolizasyona neden olması söz konusudur (78, 79, 86).

Diğer bir neden ise migren ve serebral iskeminin ortak nedenlerden kaynaklanıyor olmasıdır. Bazı vasküler hastalıklar serebral iske miye neden olurken aynı zamanda da özellikle auralı migren gelişiminde risk oluşturmaktadır. Arteriovenöz malformasyonlar (AVM) semptomatik migren ile ilişkili bulunmuş ve AVM ile aynı taraflı baş ağrısı ve kontralateral auraya neden olduğu gösterilmiştir (80). Diğer nedenler arasında leptomeningeal anjiomatozis (Sturge Weber) ve herediter hemorajik telenjektazi yer almaktadır (62, 79).

Migren hastalığı sadece iskemik inme değil aynı zamanda hemorajik inme riskinde de artış ile ilişkili bulunmaktadır (37, 91). Yapılan bir meta-analizde migreni olan bireylerde sağlıklı bireylere göre hemorajik inme geçirme riskinde 1.48 kat artış olduğu bulunmuş ve riskin migren alt grubundan bağımsız olarak 45 yaş altı kadın hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (92). Bir başka çalışmada ise auralı migren ile hemorajik inme geçirme riski arasında anlamlı ilişki saptanmış ve bu riskin 55 yaş altı kadın hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (90).

İskemik inme ve migren 3 sendromun major özellikleri arasında yer almaktadır. Bunlar:

1. Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati (CADASIL):

Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati, beyin küçük damarlarını kapsayan, otozomal dominant kalıtım gösteren, non-aterosklerotik ve amiloid negatif anjiopatidir. 19p13 kromozomundaki Notch 3 geninin missense mutasyonundan kaynaklanır (62). Klinik 3. veya 4. dekatta başlayan migren atakları ile başlar. MRG’de beyaz cevher lezyonları saptanırken, 5. dekatta rekürren klinik inmeler, 6. dekatta subkortikal demans tablosu gelişir. Temel MRG özellikleri, bazal ganglion, internal kapsül, talamus, ponsta lakuner infarktlar ve yaygın birleşme eğiliminde subkortikal beyaz cevher hiperintensiteleridir. Lezyon yükü en çok bilateral frontal ve anterior temporal bölgelerdedir. Eksternal kapsülde simetrik lezyonlar ve anterior temporal lobun etkilenimi CADASIL için karakteristik özelliklerdir (93). Migren atakları tipik auralı veya atipik formlar (baş ağrısız aura, hemiplejik migren, baziller migren, uzamış auralı migren) şeklinde olabilir (62). Auralı migren hastaların yaklaşık 1/3’ünde bulunur ve genellikle ilk semptom olarak görülür. Ancak CADASIL’de auralı migrene neden olan mekanizma net değildir. Meningeal ve kortikal kan damarlarının düz kas tabakalarındaki disfonksiyonun KYD’ u tetiklediği düşünülmektedir (62). Aile öyküsünde iskemik inme ve demans çoğunlukla bulunur. Tanı genetik test veya cilt biyopsisi ile doğrulanmalıdır (93).

2. Mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizodlar (MELAS):

Kalıtım yoluyla anneden aktarılan multi-sistemik bir hastalıktır. Hemiparezi, hemianopi veya kortikal körlükle karakterize inme benzeri epizodlar görülür (94). Diğer sık görülen özellikleri, fokal veya jeneralize nöbetler, tekrarlayan migren benzeri baş ağrısı atakları, kusma, işitme azlığı, periferik nöropati ve kas kuvvetsizliğidir (95). Hirano-Pavlakakis ve arkadaşlarının MELAS hastalarında yaptığı bir çalışmada, 53 hastanın 41’inde migren veya diğer baş ağrısı sendromları izlenmiş ve hastaların 17’sinde baş ağrısı ilk klinik semptom olarak bulunmuştur (96). Mutasyonların çoğunluğundan RNA mutasyonları sorumludur (94, 95). Normal bir gelişimin ardından çoğunlukla çocukluk döneminde klinik olarak görülmeye başlar. İnme benzeri ataklar ile iyileşen tekrarlayan bir paternde seyreder ve hastalarda giderek demans ve nörolojik disfonksiyon tablosu gelişmeye başlar. Mutasyon sonucunda mitokondrial translasyon, enerji ve protein sentezi bozulmaktadır. Disfonksiyone mitokondriler nedeniyle organların ihtiyacı olan yeterli enerji karşılanamamakta ve

multiorgan disfonksiyonu izlenmektedir. Enerji eksikliği ile aynı zamanda küçük kan damarlarında düz kas ve endotelial hücrelerde mitokondrial birikime neden olarak anjiyopati ve kan dolaşımında bozukluklara yol açar (95, 97). Beyindeki iskemik lezyonların bu mekanizma ile oluştuğu öne sürülür. Tanı için 40 yaşından önce başlayan inme benzeri ataklar, demans veya nöbetler ile karakterize ensefalopati tablosu ve kanda laktik asit yüksekliği veya iskelet kası biyopsisinde “*ragged red fiber*” görünümü olması gereklidir. Ancak geniş fenotipik spektrum özelliği göstererek 40 yaşından sonra diagnostik kriterlere uyan hastalarda mevcuttur (94).

3. Serebroretinal Vaskülopati ve Retinopati-Nefropati-Inme ile giden Herediter Endoteliopati (HERNS):

Beyinde mikroanjiyopati ve retinal vaskülopati ile karakterize nadir görülen genetik hastalıklardır. Ayırt edici özellikleri, frontoparietal beyaz cevherde lokalize ödem ve onu çevreleyen progresif subkortikal kontrast tutan beyaz cevher lezyonlarının görülmesidir. Hastaların kliniğinde migren bazı hastalarda görülmekte, ek olarak hastalarda progresif görme kaybı, nöbetler, inme benzeri ani başlayan fokal nörolojik defisitler, kognitif kötüleşme, böbrek yetmezliği ve proteinüri görülmektedir (62).

Migren sadece inme değil aynı zamanda diğer vasküler hastalıklar ile de ilişkili bulunmuştur (62). Yapılan bir çalışmada, 5135 kontrol ve 620 migren hastası değerlendirilmiş, migren hastalarının daha fazla sigara kullanım öyküsü ve ailede erken miyokard infarktüsü geçirme öyküsü olduğu gösterilmiştir (88). Auralı migren hastaları, yüksek kan kolesterol ve kan basıncı düzeyleri, erken başlangıçlı inme veya kardiyovasküler hastalık öyküsü, Framingham Risk skorlarına göre kötü kardiyovasküler risk profili ve 10 yıllık kardiyovasküler hastalık gelişiminde artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (88, 90). Yapılan bir çalışma ile auralı migreni olan kadın bireyler olmayanlarla karşılaştırıldığında düşük Framingham risk skor grubunda olanlarda myokardial enfarktüs için “*hazard ratio*” 1.29, yüksek risk skor grubunda 3.34 olarak gösterilmiştir. Aurasız migrenlilerde benzer bir ilişki gösterilmemiştir (98). Erkek hastalarda ise 20,084 hekimin yer aldığı “*Physicians Health Study*” çalışmasının verileri değerlendirilmiş, migreni olan bireylerde kardiyovasküler hastalık, iskemik inme, miyokard infarktüsü, anjina, koroner revaskülarizasyon ve iskemik kardiyovasküler ölüm riskinde artış saptanmıştır (62). “*Atherosclerosis Risk in Communities*” çalışmasında ise baş ağrısı olan bireylerde anjina öyküsünün kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki kat daha fazla olduğu, bu riskin aura olması durumunda daha da arttığı

gösterilmiştir (85, 99). Migreni olan bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerinin sık bulunmasının olası nedenleri, endotelial disfonksiyon, ve koagulasyon sistemi disfonksiyonudur (85, 98). Migren hastalarında kontrol grubuna göre daha kötü kolesterol profili, yüksek açlık kan şekeri düzeyleri ve insulin düzeyleri saptanmıştır (99). Ayrıca hastalarda daha ciddi atağı veya daha sık atağı olma veya yeni başlayan kronik baş ağrısı durumlarında obezite daha fazla görülmüştür. Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi de migren atak sıklığı frekansında artışta bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (99).

Mevcut veriler doğrultusunda genel inme popülasyonundakine benzer olarak migren ilişkili inme popülasyonunda da hastalar altta yatan diğer etyolojik faktörler açısından tetkik edilmeli ve sekonder önleme açısından hastalarda mevcut olan değiştirilebilir risk faktörleri azaltılmaya çalışılmalıdır (74, 76).

2.8. Migren ve Göz

2.8.1. Migren ve Retina

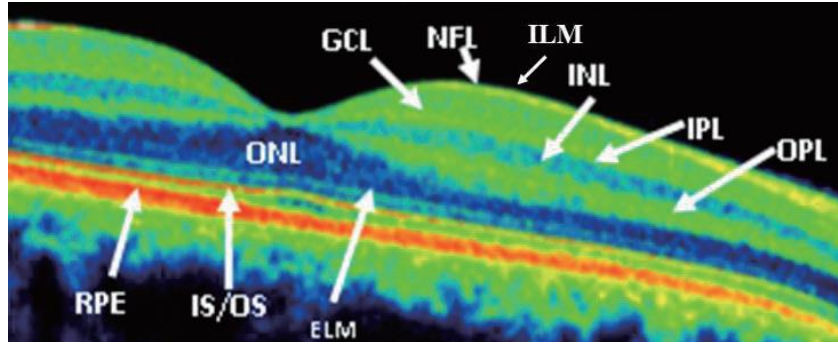
Retina göz küresinin embriyolojik olarak optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu oluşur. Dıştan içe doğru katmanlardan oluşur:

1. Retina pigment epitel: Nöral retina ile koroid arasında uzanır.
2. Fotoreseptör tabaka: Koni ve basilleri içerir.
3. Dış limitan membran: Komşu fotoreseptörlerin yapışıklıkları ve Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur, gerçek bir membran değildir.
4. Dış nükleer tabaka: Koni ve basil çekirdeklerini içerir.
5. Dış pleksiform tabaka: Retinanın 1. sinaptik tabakasıdır. Fotoreseptörlerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içerir. Makula bölgesinde basil ve konilerin aksonları daha uzun ve foveada oblik seyrettikleri için dış pleksiform tabaka daha kalın ve daha fibrözdür.
6. İç nükleer tabaka: Bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir.
7. İç pleksiform tabaka: Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin sinapslarını içerir.
8. Ganglion hücre tabakası: Ganglion hücrelerinin nükleuslarından oluşur. Ganglion hücreleri retinanın iç kısmında bulunan görme yolunun 2. nöronlarıdır. Multipolar hücrelerdir, dendritleri bipolar hücre aksonları ve amakrin hücreler ile sinaps yapar.

Periferden makülaya doğru ganglion tabaka sayısı artar, foveaya doğru tekrar azalır ve foveada tamamen kaybolur (73). Gangliyon hücre tabakası değerlendirmesi hem maküler hem de perimaküler bölgeyi kapsayarak hasar ve progresyon değerlendirmesini kolaylaştırır (100).

9. Sinir lifi tabakası: Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur. Sinir lifi demetleri organize olup ilerleyerek makulayı geçer ve optik sinir başına girer (100).
10. İç Limitan Membran: Gerçek bir membran değildir. Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından oluşur.

Şekil 2.1’de sağlıklı bireylerde retina katmanlarının optik koherens tomografi bulguları gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Sağlıklı bireyde optik koherens tomografi görüntüsü.

(ELM: dış limitan membran, GCL: ganglion hücre tabakası, ILM: iç limitan membran, INL: iç nükleer tabaka, IPL: iç pleksiform tabaka, IS/OS: fotoreseptör segmentler, NFL: sinir lifi tabakası, ONL: dış nükleer tabaka, OPL: dış pleksiform tabaka, RPE: retina pigment epiteli.)

Retina; reseptörleri, gangliyon hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonları ile birçok anatomist tarafından beynin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. Retinal sinir lifi tabakası (RSLT) beyindeki gri cevher ile benzerlik göstermektedir ve kalınlığındaki değişiklikler yalnızca akson hasarına bağlıdır. Bu açıdan bakıldığında retinanın, beynin kolayca izlenebilir bir parçası olduğu kabul edilir (101).

Retinal sinir lifi tabakası kalınlığını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (102, 103). Yapılan bir çalışmada göz polikliniğine başvuran normal göz değerlendirme bulguları olan bireyler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların peripapiller RSLT kalınlıkları ortalaması $97,3 \pm 9,6$ μm olarak bulunmuş, kalınlık ortalamaları sırası ile alt, üst, nazal ve temporal kadrantlarda daha yüksek saptanmıştır (102).

Retinal sinir lifi tabakası kalınlıkları ile cinsiyet farkı arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, ırklara göre değerlendirildiğinde RSLT Kafkas ırkında, Hispanik veya Asya kökenlilere göre daha ince olarak değerlendirilmiştir (102).

Yüz elli kadavra gözünün histolojik olarak incelendiği bir çalışmada, yaşlanma sürecinin doğal bir sonucu olarak ve beyne benzer şekilde yaş ile birlikte retinada diffüz akson kaybı olduğu gösterilmiştir (104).

Maküla, optik disk ve RSLT kalınlık parametre değerlerinde yaşla birlikte negatif bir değişiklik olduğu optik koherens tomografi (OKT) ile yapılan bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. Bu ilişki özellikle 50 yaşından sonra daha da belirginleşmektedir. Hastalarda her dekadla birlikte ortalama 1.5 μm kalınlıkta azalma saptanmıştır (73, 104). Yeter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı yetişkin ve çocuklarda RSLT kalınlıkları karşılaştırıldığında, yetişkinlerde tüm kadranlarda çocuklara göre ince bulunurken, istatistiksel olarak anlamlı incelmeye sadece ortalama (global) RSLT kalınlık ölçümlerinde saptanmıştır (104).

Yetişkinlerde ve çocuklarda, aksiyel uzunluk ve refraksiyonun RSLT kalınlıkları üzerine etkisi bulunmaktadır. Biyomekanik etkiye göre gözde aksiyel uzunlukta ileri derecede artış korioretinal lezyonlara neden olur. Arka kutuptaki progresif büyüme, oküler yapıları gerer ve bu etkiye bağlı olarak retina ve koroid inceler. Bu nedenle yüksek miyopi hastalarında RSLT’da incelmeye olması ve koroidin atrofisi beklenir. Yapılan bir çalışmada hastalar kırma kusuruna göre dört grupta incelenmiş (1.grup 0,00 ve -0,75 D, 2. grup -1,00 D ve 3,00 D, 3. grup -3,25 D ve -6,00 D, 4.grup -6,25 ile -12,00 D arası kırma kusuruna sahip bireyler) ve dört grupta da tüm kadranlarda RSLT kalınlığı ölçümlerinde anlamlı fark tespit edilmiştir (105). Alasil ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise -8.00 ve + 4.88 D arasında olan hastalar değerlendirilmiş ve hipermetropiye doğru her 1 dioptri artışında RSLT kalınlığında ortalama 1.4 μm artış saptanmıştır (102).

Retinada metabolik dolaşımı sağlamak için iki ayrı dolaşım sistemi mevcuttur. Dış pleksiform ve dış nükleer tabakalar, fotoreseptörler ve pigment epitelinden oluşan retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımından, 2/3 iç kısmı ise santral retina arterden beslenir. Bu iki sistemin anatomik ve fizyolojik ilişkileri tamamıyla farklıdır. Koroid dolaşımı daha yüksek akımlı ve değişken olup metabolitlerin koroid ve çevre dokulardaki serbest transferine izin verirken, retina dolaşımı daha fazla oksijen sağlayan daha düşük akımlı ancak daha sabit bir sistemdir (73).

Migren hastalığı patogeneğinde en önemli mekanizma nörovasküler sistem olup, hipoperfüzyonun beyin dışında retinada da görülebileceği öne sürülmüştür (106, 107). Papillanın vaskülarizasyonu koroidal arterler, posterior silier arterler ve trigeminal inervasyonu olan pial arter ağından köken alır. Bu nedenle başağrısı patogeneğine bağlı olarak oküler sistemde de vasküler değişiklikler olur (107). Migren epizodik bir hastalık olup serebral ve retinal damarların atak ile ilişkili vazokonstriksiyonu geçici olsa da, migren hastalığının tekrarlayan kronik süreci nedeni ile beyin ve retinada bazı kalıcı yapısal değişiklikler görülebilir (107-109).

Martinez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada migreni olan hastalarda RSLT kalınlığı temporal kadranda sağlıklı bireylere göre ince ve hastaların maluliyeti MIDAS skorları ile değerlendirildiğinde yüksek skorları olan hastalarda RSLT kalınlığının daha ince olduğu saptanmıştır (109).

Gipponi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 45 yaş altı, profilaktik tedavi almayan 24 kadın migren hastası ve 16 sağlıklı kadın gönüllü değerlendirilmiş, RSLT kalınlığı migren hastalarında kontrol grubuna göre üst kadranda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Hastalık süresi (tanı süresi >15 yıl ve < 15 yıl) ve atak sıklığı (ayda > 4 atak ve < 4 atak) ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında RSLT kalınlıkları açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (107).

Yapılan iki çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nazal kadranda migren hastalarında kalınlık daha ince saptanmış ve migren alt grupları arasında ve başağrısı süresi ve sıklığı ile RSLT kalınlığı ölçümleri arasında farklılık gösterilememiştir (108, 110).

Ekinci ve arkadaşları migren alt grupları ve RSLT kalınlığı ve gangliyon hücre tabakası kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Auralı migreni olan bireylerde kontrol grubuna göre nazal kadranda dışındaki kadranda RSLT ve gangliyon hücre kalınlığında anlamlı incelmeye saptanmıştır. Aurasız migren ile kontrol grubu arasında benzer bir ilişki gösterilememiştir (106).

Migren ataklarında aura çoğunlukla beyin posterior bölgelerinde serebral kan akımında fokal azalma ile başlar. Bazı hastalarda bu hipoperfüzyon beyin dışında veya ek olarak retinada görülebilir (106, 108, 109). Migren hastalarında RSLT kalınlığındaki değişikliklerin, vazokonstriksiyonun retrobulber arteri de içermesi, retina mikrosirkülasyonunda değişiklik, optik sinir başı hipoperfüzyonu ve vasküler değişikliklerin kritik eşik seviyeye ulaşmasıyla

oluşan ganglion hücre ölümü nedenli olabileceği öne sürülmüştür (107-109). Ek olarak migren atağı sırasında salınan nörotransmitterlerinde vasküler disregülasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (107). Kalınlık değişikliklerinin atak sıklığı ve hastalık süresi ile ilişkisi olmaması nedeniyle bu değerlerin daha çok genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmüştür (107).

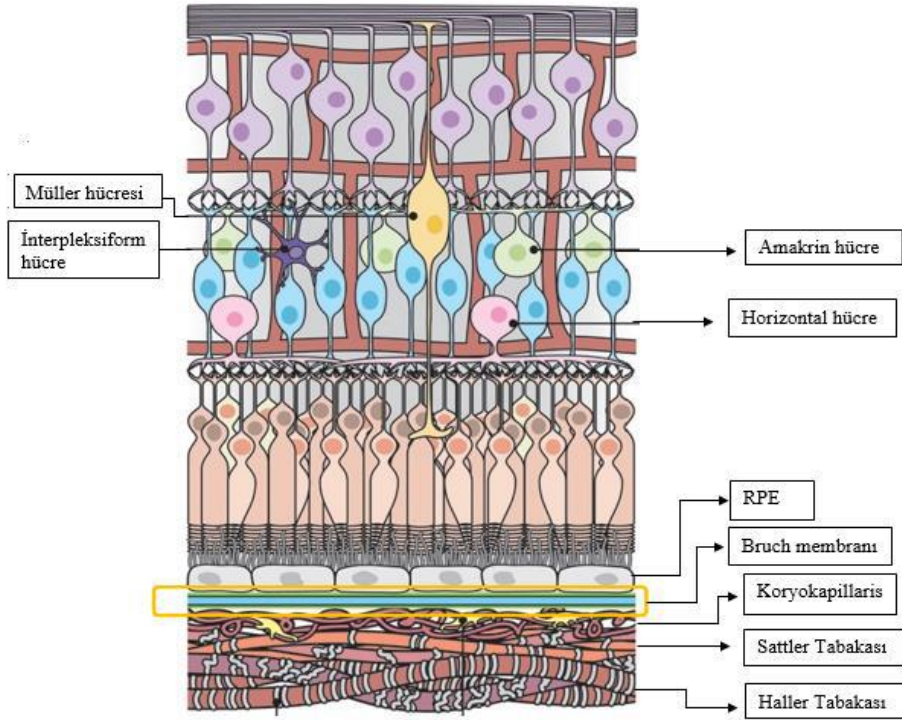
Kim ve arkadaşları 4421 Koreli bireyi değerlendirmiş ve RSLT kalınlıkları ile serebrovasküler hastalık bulunması ilişkisi değerlendirilmiştir. Serebrovasküler hastalıkları beyaz cevher lezyonu, laküner enfarkt ve hem laküner enfarkt hem de beyaz cevher lezyonu olanlar olarak üç alt grupta incelenmiş ve retinal sinir lifi hasarı bulunan grupta beyaz cevher lezyonu ve hem laküner enfarkt hem de beyaz cevher lezyonu olanların prevalansı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Sadece laküner enfarkt olan grupta anlamlı değişiklik izlenmemesi nedeniyle RSLT hasarlarının akut olaylardan çok kronik süreçlere bağlı olduğu öne sürülmüştür (103).

2.8.2. Migren ve Koroid

Koroid tabaka, göz küresinin arka yüzünü kaplayan ince vasküler dokudur. İç yüzü retina pigment epitelyumu dış yüzü sklera ile bağlantılıdır. Arkada nervus optikus ile sonlandığı yerde sklera'ya sıkıca yapışıktır, önde ise korpus siliare ile devam etmektedir. Koroid ağırlıklı olarak kan damarları, etrafında bağ doku, sinirler, melanositler ve ekstra sellüler sıvıdan oluşur. Retinanın dış tabakasında oksijen sağlama, retina sıcaklığını düzenlemede, büyüme faktörlerinin salınımında rol oynar (106, 111, 112).

Koroid ortalama 0.22 mm olup 3 katmandan oluşur. Şekil 2.2'de koroid tabakasının katmanları gösterilmiştir (111):

- 1) Haller katı: Dıştaki geniş damar tabakasıdır.
- 2) Sattler katı: Küçük damarlardan oluşan orta tabakadır.
- 3) Koryokapillaris: Geniş kapillerlerin devam ettiği en iç tabakadır. Çok ince olup birçok fenestrasyon içerir ve retinanın dış katmanlarını besler. Koryokapiller tabaka ile retinal pigment epitelyumunun birleşmesiyle bazal membran oluşmaktadır.



Şekil 2.2. Koroid tabakaları.

Gözün en fazla kan dolaşımına sahip dokusu olup, göze gelen kan akımının %70'i koroide gitmektedir, bu nedenle koroid yapısındaki değişiklikler oküler ve koroidal kan akımındaki değişikliklerini değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (111, 113).

Koroidin en kalın bölgesinin fovea altındaki bölge olduğu gösterilmiştir. Nazale gidildikçe koroidal kalınlık azalır ve peripapiller bölgede en incedir (114-116). Polat ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 150 sağlıklı Türk bireyi OKT yöntemi ("*Heidelberg Spectralis SD-OCT*") ile değerlendirmiş ve subfoveal ölçülen ortalama koroid kalınlığı 287.6 μm (241-313 μm) olarak saptanmıştır (112).

Koroid kalınlığı birçok hastalığa bağlı olarak bireylerde değişkenlik gösterebilir (112). Yüksek derecede miyopi, retinal distrofi, yaşa bağlı koroid atrofisi durumlarında koroid kalınlığında azalma saptanırken, santral seröz koryoretinopati, Vogt Koyanagi Harada hastalarında artmış koroid kalınlığı rapor edilmiştir (117). Fujiwara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri derece miyopi olan (>6 diyoptri) hastalarda koroid kalınlığının ince olduğu tespit edilmiş ve inceliğin artan yaş ve miyopi derecesi ile korele olduğu bulunmuştur (115). Normal basınçlı glokom hastalarında da peripapiller koroid kalınlığı sağlıklı bireylere göre daha incedir (118).

Koroid kalınlığının diüurnal varyasyon gösterdiğini bildiren birkaç çalışma mevcuttur. Sağlıklı 12 bireyin değerlendirildiğı bir çalışmada diüurnal varyasyona göre ölçümlerde 33.7µm fark saptanmış ve kalınlık ortalamalarının en fazla sabah saat dokuzda en az ise akşam beşte olduğu gösterilmiştir (111, 112).

Vaskülaritesi yüksek bir oküler yapı olması nedeniyle intraoküler ve perfüzyon basınç değişikliklerinden direkt olarak etkilenir. Bu nedenle yüksek çözünürlüklü koroid görüntülemeleri dokularda in vivo olarak eş zamanlı vasküler durumun gösterilmesine katkıda bulunur (117).

Migren hastalarında vasküler disregülasyona bağılı olarak koroid kalınlıkları sağlıklı bireylere göre daha ince ölçülmektedir (118, 119).Yapılan çalışmalarda migren hastaları ile normal bireylerin koroid kalınlıklarını değerlendirmiş ve migreni olanlarda anlamlı düzeyde daha ince olduğu gösterilmiştir (108, 113, 117, 119).

Migreni olan bireylerde koroid kalınlığı atak döneminde değerlendirildiğinde ölçümlerde interiktal döneme göre farklılık izlenmektedir (108). Karalezli ve arkadaşları ile Dadacı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda atak sırasında hastaların koroid kalınlıkları değerlendirilmiş ve koroid kalınlığında atak süresince artış saptanmıştır; ancak Zengin ve arkadaşları yaptığı çalışmada 5 hastada atak sırasında ve sonrasında kalınlık ölçümlerini tekrarlanmış ve atakta koroid kalınlığında ortalama 45,50 µm azalma olduğu bulunmuştur (108, 117, 120).

Yapılan bir çalışmada migren hastalarının koroid kalınlıkları migren alt grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmış. Koroid kalınlığının sırası ile en ince auralı migren hastalarında, aurasız migren hastalarında ve kontrol gurubu bireylerinde olduğu saptanmıştır (106).

2.8.3. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografisi ultrasonografinin optik analogudur. Klinik oftalmoloji uygulamalarında 1995 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Kullanıma girmesi özellikle makula hastalıklarına yaklaşımda önemli bir değişime neden olmuştur (101). Ses yerine ışık kullanılır ve mikro yapılardan yansıyan veya geri saçılan ışık ölçülerek, anteroposterior görüntü verir. Temel olarak OKT dokunun farklı katlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi saptar (114).

Optik koherens tomografisinde retina katmanları özelliğine bağlı olarak değişik renk skalası ortaya çıkmaktadır. RSLT, retina pigment epiteli kırmızı renkte izlenirken, daha az reflektif tabakalar olan iç ve dış nükleer tabakalar ise yeşil renkte izlenir.

Zamana bağımlı (Time Domain OKT) ve Fourier bağımlı (Spektral Domain OKT) olmak üzere iki tip OKT sistemi vardır. Time Domain OKT (TD-OKT) sisteminde 1.28 saniyede, 8-10 mikron aksiyel çözünürlükle, 512 aksiyel tarama yapar. Yıllar içinde rezolüsyonu giderek geliştirilen TD-OKT'lerin yerini son yıllarda optik interferometrelerin kullanılması ile 2006 yılında geliştirilen Spektral Domain OKT (SD-OKT) almıştır. SD-OKT'ler ile 1 saniyeden kısa sürede 3-7 mikron duyarlılıkla görüntüler alınır (101, 114). Yeni teknolojilerle gelişen OKT; optik sinir başı çevresi ve makulada RSLT haritasını ve makulada intraretinal katların haritasını çıkarmamızı, optik sinir başı topografisi ve iç yapısını üç boyutlu görüntülememizi, bunların hassas bir şekilde değerlendirilmesini, hastalarda daha sağlıklı ayırıcı tanı yapılmasını ve uygun tedavilerin belirlenmesini sağlar (101, 106, 109, 114).

“Enhanced Depth Imaging” OKT (EDI-OKT) Spaide ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Koroid kesiti alınmasına olanak sağlayan bir tekniktir. Çeşitli bölgelerde koroid kalınlığının ölçümünü sağlar (121).

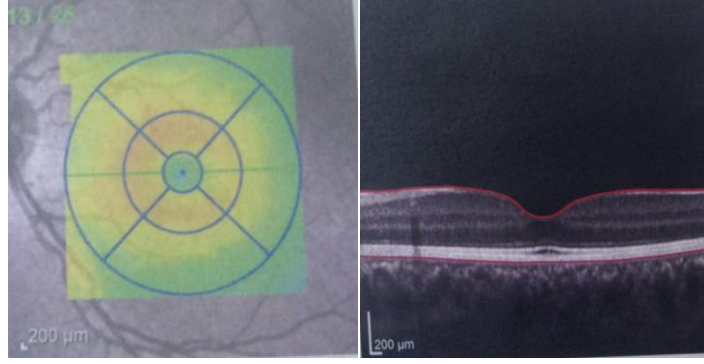
Optik koherens tomografisi cihazları ile hastaların değerlendirilmesi çoğunlukla pupil dilatasyonu gerekmeden non invaziv olarak kolay ve hızlı bir şekilde yapılabilmektedir. Tarama kalitesini optik sinir santralizasyonu ve yeterli sinyal şiddetinin alınması belirler. Ölçümlerin doğruluğu kişiye bağlı değildir, bu nedenle tekrarlanan ölçümlerde sapmalar çok azdır ve merkezler arası ölçüm değişkenliği düşük olup aynı tip cihazın kullanılması halinde farklı merkezlerde yapılan ölçümlerin karşılaştırılmaları mümkündür (101).

Günümüzde, çeşitli nörooftalmik durumlarda OKT kullanılmaktadır. Bunların arasında anterior iskemik optik nöropatiler, toksik ve inflamatuvar diğer optik nöropatiler, multipl skleroz, nöromyelitis optika, psödotümör serebri, migren, optik sinir başı drusenleri, Leber'in herediter optik nöropatisi, Alzheimer hastalığı ve Friedrich hastalığı yer almaktadır (101).

Optik koherens tomografisi ile RSLT ölçümleri hastalarda ganglion hücre ve retinal siniri lifi hasarının değerlendirilmesinde bir indeks olarak kullanılır (110). OKT ile RSLT kalınlığı ölçümü tek başına tanı koydurucu değildir. OKT görüntüleri hastalık prognozlarını belirlemekte ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yardımcı olabilir. Makula bölgesinde

retinanın değişik katlarının ayrı ayrı incelenebilmesi, birçok nörolojik hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasında ve sınıflandırılmasında önemli katkılar sağlayacaktır (101).

Migreni olan bir bireyin SD-EDI-OKT görüntüsü Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Migreni olan hastanın SD-EDI-OKT görüntüsü.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışmada Mayıs 2015 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, 3. Uluslararası Başağrısı Derneği Kriterleri'ne göre migren tanısı konulan 18-55 yaş arası hastalar değerlendirilmiştir.

Hastaların rutin değerlendirilmesinde başağrısına yol açabilecek ikincil hastalıkların dışlanması amacı ile nörogörüntüleme yapılmaktadır. Bu nedenle hastalardan beyin MRG bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, aynı yaşlarda görme şikayeti ve başağrısı ile migren tanısı olmayan sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturulmuştur.

İleri yaş (>55yaş), sistemik hastalığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi), nörolojik hastalığı (serebrovasküler hastalık, demyelinizan hastalık) olan hastalar mevcut hastalıklarının beyaz cevher değişikliklerine yol açabilmesi; glokom, katarakt, dejeneratif miyop, optik nöropati, diyabetik retinopatisi olan hastalar ise RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıklarını etkilemesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir.

Araştırmada yer alan bireyler Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından kabul edilen aydınlatılmış onam formunu okuyup imzaladıktan sonra gönüllü olarak çalışmaya katılmışlardır. 122 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Bir hasta 55 yaş üstü olması, 12 hasta OKT değerlendirmelerinde eksiklik olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

Toplam 109 hasta çalışma kapsamında incelenmiş, anamnez, nörolojik muayene ve beyin MRG'leri sonucunda hastalar üç gruba ayrılmıştır. Migreni olan ve beyin MRG'de beyaz cevher değişikliği olmayan 35 hasta BCH(-) olan grupta, migreni olan ve beyin MRG'de beyaz cevher hiperintensitesi olan 37 hasta BCH(+) olan grupta ve sağlıklı 37 birey ise kontrol grubunda incelenmiştir.

Hastalarda ağrı şiddeti Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirilmiştir. VAS, hastaların hissettiği ağrı şiddetini hiç ağrının olmadığı "0" ve hissettiği ağrının en şiddetli olduğu noktanın "10" olarak gösterildiği horizontal 100 mm'lik bir çizginin üzerinde işaretleme yapmaları sonucu oluşturulmaktadır (122).

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: KA 15/92) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

3.2. Göz Muayenesi ve OKT ile RSLT Kalınlığı, Koroid kalınlığı ve Ganglion hücre Tabakası Kalınlığının Değerlendirilmesi

Nörolojik değerlendirilme sonrasında tüm hastalara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında RSLT , koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlığını etkileyebilecek göz patolojilerinin dışlanması amaçlı görme keskinliği, oküler motilite, intraoküler basınç ölçümü, ön segment ve retina muayenesini içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Oftalmolojik muayene sonrasında hastalarda OKT (SD-EDI-OCT- Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bütün katılımcıların OKT taramaları aynı cihaz ile, aynı oda karanlığında ve deneyimli aynı teknisyen tarafından yapılmıştır. Bütün taramalarda göz hareketlerine ayarlanmış göz takip sistemi ile birlikte internal fiksasyon hedefi kullanılmıştır. Ölçüm için foveal horizontal kesit kullanılmıştır. Fovea merkezli maküler kalınlık haritaları 25 çizgisel raster volüm taraması içermektedir. Maküler ölçümlerin hepsi yüksek hız modunda otomatize gerçek zaman ("*Automated real time*"-ART) özelliği ile elde edilmiş ve 9 alan olarak bölümlendirilmiştir. Elde edilen taramalar segmentler halinde değerlendirilip RSLT, ganglion hücre tabakası ve koroid kalınlığı ölçülmüştür:

Retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ve ganglion hücre tabakası kalınlığı: RSLT ve ganglion hücre tabakası ortalama kalınlıkları "*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*" (ETDRS) çalışmasındaki bütün alt grup alanlar için değerlendirildi. Konsantrik daire çapları foveada 1 mL, parafoveal alanda 3mL ve perifoveal alanda 6 mL'ydı. Kalınlık değerlendirmeleri için "*Hiedelberg*" cihaz yazılımı kullanıldı ve ölçümler bölgeler olarak kayıt edildi. Haritalar ETDRS'ye göre 9 maküler alana ayrıldı: Santral bölge, süperior internal bölge,temporal internal bölge, inferior internal bölge, nazal internal bölge, süperior eksternal bölge, temporal eksternal bölge, inferior eksternal bölge ve nazal eksternal bölge (123). (Bkz. Ek1, Ek2)

Koroid kalınlığı: Koroid kalınlıkları EDI kullanılarak SD-OKT ile değerlendirildi. Horizontal taramalarda foveada, nazal 500 µm ve temporal 500 µm'de kalınlıklar ölçüldü. Ölçümlerde koroid kalınlıkları retina pigment epiteli olarak değerlendirilen hiperreflektif çizginin dış yüzü ve iç sklera sınırındaki hiperreflektif çizgi arasındaki mesafe olarak değerlendirildi (108). (Bkz. Ek 3)

Hastaların her iki gözünden ölçüm yapılmıştır. Her hastanın seçilen sağ gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Manuel yapılan ölçümlerde çelişkiye neden olmaması için ölçümler iki farklı göz hekimi tarafınan kör olarak değerlendirilmiş ve ölçüm ortalamaları alınmıştır.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmış, kategorik veriler yüzdeler ile ifade edilmiştir.

Gruplarda elde edilen ölçümlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Sayısal özelliklerden normal dağılım göstermeyen ölçümlerin iki grupta karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmış, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal Wallis testi sonrası ikili karşılaştırmalar için Conover-Dunn testi uygulanmıştır. İki ve üç grupta niteliksel özelliklerin karşılaştırmalarında ise çapraz tablo analizlerinden Ki-kare analizi, Fisher Kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton testi uygulanmıştır. Sayısal özelliklerin kendi aralarındaki ilişkilerinin incelenmesinde ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel analizlerin tümünde IBM-SPSS 21.0 for Windows paket programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya Mayıs 2015 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, anamnez, klinik özellikler, görüntüleme teknikleri ve ayrıntılı göz muayenesi değerlendirilen toplam 109 hasta dahil edildi. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalar migreni olan ve beyin MRG’de beyaz cevher hiperintensitesi olmayan 35 hasta (BCH(-)) , migreni olan ve beyin MRG’de beyaz cevher hiperintensitesi olan 37 hasta (BCH(+)) ve kontrol grubunda 37 sağlıklı birey olarak üç grupta incelendi.

Tablo 4.1’de BCH(-), BCH(+) ve kontrol grubunun demografik özellikleri sunulmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde BCH(-) olan hastaların % 88.6’sı , BCH(+) olan grubun % 70.3’ü ve kontrol grubunun % 75.7’si kadındı. Yaş dağılımına bakıldığında BCH(-) olan grubun yaş ortalaması 35.51 ± 10.14 , BCH(+) olan grubun yaş ortalaması 39.91 ± 9.35 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 37.54 ± 5.60 olarak bulundu.

Tablo 4.1. BCH(-), BCH(+) ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin değerlendirilmesi.

	KONTROL	BCH(-)	BCH(+)	TOPLAM	p
Yaş(yıl) Ortalama± Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	37.54 ± 5.60 (27-51)	35.51 ± 10.14 (19-55)	39.91 ± 9.35 (18-55)	$37.69 \pm 8,74$ (18-55)	0.063
Cinsiyet n(%) Kadın Erkek	28(%75.7) 9(%24.3)	31(%88.6) 4(%11.4)	26(%70.3) 11(%29.7)	85(%78) 24(%22)	0.159
Sigara Kullanımı n(%) Var Yok	19(%51.4) 18 (%48.6)	14(%40) 21(%60)	14(%37.8) 23(%62.2)	47(%43.1) 62(%56.9)	0.453
Eğitim Durumu n(%) Okuryazar değil İlköğretim mezunu Lise mezunu Yüksek okul mezunu	0(%0) 2(%5.4) 6(%16.2) 29(%78.4)	1(%2.9) 5(%14.3) 7(%20) 22(%62.9)	1(%2.7) 5(%13.5) 7(%18.9) 24(%64.9)	2(%1.8) 12(%11) 20(%18.4) 75(%68.8)	0.738

Hastaların eğitim durumları değerlendirildiğinde BCH(-) olan grubun % 14.3'ü ilköğretim, % 20'si lise, % 62.9 yüksek okul mezunuydu, % 2.9'unun okuma yazması bulunmamaktaydı. BCH(+) olan grupta hastaların %13.5'i ilköğretim, %18.9'u lise, % 64.9'u yüksek okul mezunuydu, %2.7'sinin okuma yazması bulunmamaktaydı. Kontrol grubunda ise % 5.4'u ilköğretim, %16.2'i lise, %78.4'ü yüksek okul mezunu olarak saptandı. BCH(-) olan grubun %40'ı, BCH(+) olan grubun %37.8'i ve kontrol grubunun %51.4'ünde sigara kullanımı mevcuttu. Demografik veriler açısından değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Migreni olan hastalar değerlendirildiğinde BCH(-) olan grupta hastaların %11.4'ünde (n=4), BCH(+) olan grupta ise hastaların % 21.6'sında (n=8) auralı migren tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Toplam 12 auralı migren hastanın 10'unda visüel, 2'sinde duyuşal aura tespit edildi.

Beyaz cevher hiperintensiteleri olmayan grupta hastaların migren tanı süreleri incelendiğinde 6 ay-25 yıl arasında değişmekte olup ortalamaları 9.10 ± 6.76 yıl, BCH(+) grupta ise 1-30 yıl arasında değişmekle birlikte ortalamaları 10.59 ± 8.22 yıl olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmedi.

Migren hastalarının hem BCH(-) hem de BCH(+) olan grupta ayda en az 1 en fazla 15 atak geçirdiği tespit edildi. BCH(-) olan hastaların atak sıklığı ortalaması ayda 4.11 ± 2.77 , BCH(+) olan hastaların ise ayda 3.78 ± 3.85 olarak bulundu.

Atak süreleri her iki grupta da 4-72 saat arasında değişmekte olup, BCH(-) olan hastalarda ortalama 21.40 ± 18.46 saat, BCH(+) olan hastalarda ortalama 30.08 ± 20.67 saat olarak saptandı.

Migren tedavisi seçenekleri açısından değerlendirildiğinde poliklinik başvurularında BCH(-) olan grupta 5 hasta analjezik, 4 hasta antidepresan, 3 hasta triptan, 2 hasta antiepileptik grubu ilaç kullanmaktayken, BCH(+) olan grupta 1 hasta analjezik, 8 hasta antidepresan, 1 hasta triptan, 1 hasta beta-blokör kullanmaktaydı.

Beyaz cevher hiperintensiteleri olmayan hastaların % 40'ında, BCH (+) olan hastaların %24.3'ünde migren hastalığı açısından pozitif aile öyküsü saptandı.

Hastaların ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde VAS kullanıldı. VAS skorları karşılaştırıldığında BCH(-) olan grupta skorların 4.1-9.8 arasında değiştiği ve hastaların skor

ortalamlarının 6.71 ± 1.29 olduğu, BCH(+) hastalarda ise 1.2-10.0 arasında değişmekle birlikte skor ortalamalarının 6.69 ± 1.73 olduğu gösterildi.

BCH(-) ve BCH(+) grupları arasında atak sürelerinin ortalamalarının dağılımları BCH(+) olan grupta BCH(-) olan hastalara göre daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Migren hastalarının tanımlayıcı diğer özellikleri açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 4.2’de migren hastalarının özelliklerinin gruplara göre değerlendirilmesi incelenmiştir.

Beyaz cevher hiperintensiteleri olan hastaların lezyon sayısı değerlendirildiğinde 25 hastanın 1-3 adet, 7 hastanın 4-8 adet, 5 hastanın >9 adet lezyonu olduğu tespit edildi. Beyaz cevher hiperintensitelerinin yerleşim yerlerine bakıldığında 34 hastanın supratentorial derin beyaz cevherde lezyonu, 10 hastanın periventriküler lezyonu, 2 hastanın infratentorial, 1 hastanın da kallosal lezyonu bulunmaktaydı. Derin beyaz cevher lezyonları anatomik olarak değerlendirildiğinde 29 hastanın frontal, 15 hastanın parietal lezyonu olduğu gösterildi.

Tablo 4.2. Migren hastalarının özelliklerinin BCH(-) , BCH (+) gruplara göre değerlendirilmesi.

	BCH(-)	BCH(+)	p
Tanı Süresi (yıl) Ortalama± Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	9.10±6.76 (0.5-25)	10.59±8.22 (1-30)	0.591
Aura n(%) Var Yok	4(%11.4) 31(%88.6)	8(%21.6) 29(%78.4)	0.246
Atak Sıklığı (ayda) Ortalama± Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	4.11±2.77 (1-15)	3.78±3.85 (1-15)	0.094
Atak Süresi (saat) Ortalama± Standart Sapma	21.40±18.46	30.08±20.67	0.043*
Aile Öyküsü n (%) Var	14(%40)	9(%24.3)	0.154
VAS Skoru (sayı) Ortalama± Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	6.71±1.29 (4.1-9.8)	6.69±1.73 (1.2-10)	0.969

Retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ortalamaları incelendiğinde, kalınlık ortalamaları arasında kontrol grubu, BCH(-) ve BCH(+) olan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Tablo 4.3'te farklı kadrarlarda elde edilen RSLT kalınlık ortalama değrlerinin gruplar arasında dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Grupların RSLT kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.

	Kontrol	BCH(-)	BCH(+)	p
rslt c (µm)				0.202
Ortalama±Standart Sapma	12.08±1.99	11.74±1.85	11,27±1.67	
rslt int sup (µm)				0.978
Ortalama±Standart Sapma	23.62±3.53	23.40±2.78	23.35±3.19	
rslt int inf (µm)				0.345
Ortalama±Standart Sapma	25.59±3.57	25.77±2.86	26.62±2.63	
rslt inttemp(µm)				0.505
Ortalama±Standart Sapma	17.00±1.13	17.22±2.36	17.27±1.21	
rslt int nazal(µm)				0.671
Ortalama±Standart Sapma	20.72±2.47	20.31±2.41	20.62±2.08	
rslt ext sup (µm)				0.624
Ortalama±Standart Sapma	38.24±6.04	37.62±3.85	36.29±6.31	
rslt ext inf (µm)				0.958
Ortalama±Standart Sapma	41.70±6.05	41.05±5.99	40.78±5.92	
rslt ext temp(µm)				0.523
Ortalama±Standart Sapma	18.43±1.38	18.34±2.24	18.32±2.05	
rslt ext nazal(µm)				0.352
Ortalama±Standart Sapma	50.08±7.25	48.45±6.56	47.21±5.97	

(c: merkez, int: internal, sup:superior, inf: inferior, temp: temporal, ext: eksternal)

Üç grupta koroid kalınlığı foveada, nazal 500 mikronmetre ve temporal 500 mikronmetrede değerlendirildi. Foveada ölçülen koroid kalınlıkları ortalamaları BCH(-) grupta 324.80±78.25 µm, BCH(+) grupta 330.72±90.38 µm , kontrol grubunda 407.13±75.49 µm olarak saptandı. Nazal 500 mikronmetrede ölçülen koroid tabakası kalınlıkları BCH(-)

grupta $313.68 \pm 79.54 \mu\text{m}$, BCH(+) grupta $315.10 \pm 91.28 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $394.05 \pm 78.83 \mu\text{m}$ olarak, temporal 500 mikronmetrede ölçülen koroid tabakası kalınlıkları ise BCH(-) grupta $311.11 \pm 73.80 \mu\text{m}$, BCH(+) grupta $322.91 \pm 84.97 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $395.08 \pm 72.67 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi. Gruplar arası kalınlık ortalamaları dağılımı değerlendirildiğinde hem BCH(-) hem de BCH(+) olan grupta hastaların foveada, nazal 500 mikronmetre ve temporal 500 mikronmetrede ölçülen ortalama koroid kalınlıklarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu gösterildi ($p=0.01$). BCH(-) ve (+) olan gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Tablo 4.4’de grupların koroid kalınlıkları ortalamalarının dağılımı incelenmiştir.

Tablo 4.4. Grupların koroid kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.

		kontrol	BCH(-)	BCH(+)
Nazal 500 μm koroid kalınlığı(μm)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	394.05 ± 78.83 (209-524)	313.68 ± 79.54 (168-527)	315.10 ± 91.28 (143-527)
Temporal 500 μm koroid kalınlığı(μm)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	395.08 ± 72.67 (232-529)	311.11 ± 73.80 (201-480)	322.91 ± 84.97 (199-529)
Foveada koroid kalınlığı(μm)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	407.13 ± 75.49 (225-521)	324.80 ± 78.25 (201-521)	330.72 ± 90.38 (190-542)

Hastaların koroid kalınlık ortalamaları cinsiyet, yaş ve sigara kullanıma göre düzeltildikten sonra da kontrol grubu ile BCH(-) ve BCH(+) gruplar arasında nazal 500 mikronmetrede, temporal 500 mikronmetrede ve foveada ölçülen koroid kalınlık ortalaması farkının devam ettiği gösterildi.

Ganglion hücre tabakası kalınlığı ortalamaları açısından gruplar arasında ortalama kalınlık dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tablo 4.5’te grupların ganglion hücre tabakası kalınlıkları ortalamalarının dağılımları sunulmuştur.

Tablo 4.5. Grupların ganglion hücre tabakası kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.

	Kontrol	BCH(-)	BCH(+)	p
gang c (µm)				0.458
Ortalama±Standart Sapma	15.32±5.19	13.91±3.46	14.32±3.77	
gang int sup (µm)				0.469
Ortalama±Standart Sapma	53.02±4.57	54.40±2.86	52.83±6.90	
gang int inf (µm)				0.751
Ortalama±Standart Sapma	53.29±6.21	54.51±3.64	54.29±4.22	
gang int temp(µm)				0.355
Ortalama±Standart Sapma	47.16±4.92	48.42±4.45	48.45±4.78	
gang int nazal (µm)				0.430
Ortalama±Standart Sapma	51.81±4.74	51.82±9.10	52.64±4.73	
gang ext sup (µm)				0.386
Ortalama±Standart Sapma	36.89±2.80	37.74±3.74	36.54±5.70	
gang ext inf (µm)				0.531
Ortalama±Standart Sapma	35.45±2.46	35.80±2.64	34.70±3.90	
gang ext temp (µm)				0.309
Ortalama±Standart Sapma	40.40±4.07	40.08±3.77	38.56±4.72	
gang ext nazal (µm)				0.856
Ortalama±Standart Sapma	40.91±2.77	41.11±3.29	40.27±4.16	

(gang: ganglion, c: merkez, int: internal, sup:superior, inf: inferior, temp: temporal, ext: eksternal)

Migreni olan toplam 72 hasta aura varlığına göre gruplandırıldığında auralı ve aurasız migreni olan hastalar arasında cinsiyet, yaş ortalamaları, eğitim durumu, sigara kullanımı dağılımları benzer bulundu ve iki grup arasında demografik verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Migren tanımlayıcı özellikleri açısından değerlendirildiğinde auralı migreni ve aurasız migreni olan hastalarda aile öyküsü mevcudiyeti ile tanı süresi, atak sıklığı, atak süresi ve VAS skoru ortalamalarının dağılımları iki grup arasında benzer olarak tespit edildi ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Tablo 4.6’da auralı ve aurasız migreni olan hastalarda demografik özellikler ve tablo 4.7’de auralı ve aurasız migreni olan hastalarda migren hastalığı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımları değerlendirilmiştir.

Tablo 4.6. Auralı ve aurasız migreni olan hastalarda demografik özelliklerin değerlendirilmesi.

	Auralı migreni olan hastalar(n=12)	Aurasız migreni olan hastalar(n=60)	p
Yaş (yıl) Ortalama±Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	36.58±9.89 (19-55)	38.01±10.11 (18-55)	0.705
Cinsiyet n(%) Kadın Erkek	8(%66.7) 4(%33.3)	49(%81.7) 11(%18.3)	0.258
Sigara Kullanımı n(%) Var Yok	7(%56.3) 5(%41.7)	21(%35) 39(%65)	0.194
Eğitim Durumu n(%) Okuryazar değil İlköğretim mezunu Lise mezunu Yüksek okul mezunu	1(%8.3) 0(%0) 0(%0) 11(%91.7)	1(%1.7) 10(%16.7) 14(%23.3) 35(%58.3)	0.051

Auralı migreni olan hastaların %66.7’sinde ve aurasız migreni olan hastaların % 48.3’ünde beyaz cevher hiperintensitesi saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.24). Lezyon sayıları dağılımları iki grup arasında karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmadı (p=0.15). Lezyonu olan hastalar lezyon yerleşimine göre

auralı ve aurasız migreni olan hastalar arasında değerlendirildiğinde sadece parietal bölge yerleşimli lezyonlar auralı migreni olan hastalarda daha yüksek oranda tespit edildi ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.042$).

Tablo 4.7. Migren hastalarının özelliklerinin auralı ve aurasız migren varlığına göre değerlendirilmesi.

	Auralı migreni olan hastalar(n=12)	Aurasız migreni olan hastalar(n=60)	p
Tanı Süresi (yıl) Ortalama±Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	8.45±7.90 (0.5-25)	10.15±7.49 (1-30)	0.258
BCH n(%) Var Yok	8(%66.7) 4(%33.3)	29(%48.3) 31(%51.7)	0.246
Atak Sıklığı (ayda) Ortalama±Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	2.41±2.19 (1-8)	4.25±3.47 (1-15)	0.052
Atak Süresi(saat) Ortalama±Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	17.08±12.57 (4-48)	27.61±20.78 (4-72)	0.132
Aile Öyküsü n(%) Var Yok	5(%41.7) 7(%58.3)	18(%30) 42(%70)	0.503
VAS Skoru(sayı) Ortalama±Standart Sapma (Minimum-Maksimum)	6.25±1.19 (4.5-8)	6.79±1.57 (1.2-10)	0.215

Retinal sinir lifi tabakası kalınlık ortalamalarının auralı migreni olan hastalarda internal inferior kadranda anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı, diğer kadrarlarda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Tablo 4.8’de auralı ve aurasız migreni olan hastalarda RSLT kalınlıkları ortalamaları sunulmuştur.

Tablo 4.8. Auralı ve aurasız migreni olan hastalarda RSLT kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.

	Auralı migreni olan hastalar(n=12) Ortalama±Standart Sapma	Aurasız migreni olan hastalar(n=60) Ortalama±Standart Sapma	P
rslt c (µm)	11.33±1.72	11.53±1.78	0.668
rslt int sup (µm)	23.91±2.81	23.26±3.03	0.498
rslt int inf (µm)	27.83±2.24	25.88±2.75	0.015*
rslt int temp(µm)	17.58±1.16	17.18±1.96	0.134
rslt int nazal (µm)	21.58±2.10	20.25±2.21	0.054
rslt ext sup (µm)	39.00±5.08	36.53±5.25	0.2269
rslt ext inf (µm)	42.25±5.41	40.65±6.01	0.364
rslt ext temp (µm)	18.58±1.24	18.28±2.27	0.308
rslt ext nazal (µm)	50.75±5.87	47.23±6.20	0.058

(c: merkez, int: internal, sup:superior, inf: inferior, temp: temporal, ext: eksternal)

Foveada , nazal 500 mikronmetre ve temporal 500 mikronmetrede ölçülen koroid kalınlık ortalamaları auralı ve aurasız migreni olan iki grup hastada karşılaştırılarak değerlendirildi. Üç bölgede ölçülen koroid kalınlık ortalamaları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 4.9’da auralı ve aurasız migreni olan hastalarda koroid kalınlıkları ortalamaları incelenmiştir.

Tablo 4.9. Auralı ve aurasız migreni olan hastalarda koroid kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.

	Auralı Migreni olan hastalar(n=12) Ortalama± Standart Sapma	Aurasız Migreni olan hastalar(n=60) Ortalama± Standart Sapma	P
Nazal 500 µm koroid kalınlığı(µm)	297.83±96.08	317.73±83.32	0.330
Temp 500 µm koroid kalınlığı(µm)	302.16±82.39	320.18±79.16	0.454
Foveada koroid kalınlığı(µm)	310.41±91.56	331.33±82.98	0.365

Gruplar arasında ganglion hücre tabakası kalınlığı ortalamaları incelendiğinde eksternal inferior kadranda auralı migren grubunda kalınlık ortalaması $33.33 \pm 2.46 \mu\text{m}$, aurasız migren grubunda $35.61 \pm 3.42 \mu\text{m}$ olarak bulundu. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi ($p=0.014$), diğer kadrانların ortalamalarının dağılımında iki grup arasında fark izlenmedi. Tablo 4.10’da auralı ve aurasız migreni olan hastalarda ganglion hücre tabakası kalınlıkları ortalamaları gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Auralı ve aurasız migreni olan hastalarda ganglion hücre tabakası kalınlıkları ortalamalarının karşılaştırılması.

	Auralı migreni olan hastalar(n=12) Ortalama± Standart Sapma	Aurasız migreni olan hastalar(n=60) Ortalama± Standart Sapma	p
gang c (μm)	14.16±2.16	14.11±3.84	0.589
gang int sup (μm)	55.00±2.66	53.31±5.72	0.343
gang int inf (μm)	55.58±2.60	54.16±4.11	0.211
gang int temp(μm)	50.41±3.26	48.05±4.74	0.064
gang int nazal (μm)	54.75±3.36	51.75±7.62	0.095
gang ext sup (μm)	36.66±2.67	37.21±5.19	0.421
gang ext inf (μm)	33.33±2.46	35.61±3.42	0.014*
gang ext temp (μm)	39.08±3.39	39.35±4.51	0.721
gang ext nazal (μm)	39.66±2.99	40.88±3.88	0.184

(gang:ganglion, c: merkez, int: internal, sup:superior, inf: inferior, temp: temporal, ext: eksternal)

Migreni olan toplam 72 hastada tanı süresinin RSLT kalınlıkları, koroid kalınları ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları üzerine olan etkisi tablo 4.11’de incelenmiştir. Hastaların tanı süresi ile ganglion eksternal temporal, eksternal nazal, eksternal superior ve ganglion internal nazal kadrانları arasında negatif korelasyon saptandı.

Tablo 4.11. Tanı süresi ile RSLT kalınlıkları, koroid kalınlıkları ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.

	Korelasyon Katsayısı(r)	p
Nazal 500 µm koroid kalınlığı	0,240	0.844
Temp 500 µm koroid kalınlığı	0,500	0.676
Foveada koroid kalınlığı	0,015	0.898
rslt c	-0,001	0.993
rslt int sup	-0,062	0.607
rslt int inf	0,191	0.108
rslt int temp	0,055	0.644
rslt int nazal	-0,001	0.996
rslt ext sup	-0,101	0.400
rslt ext inf	-0,006	0.963
rslt ext temp	0,154	0.197
rslt ext nazal	0,029	0.808
gang c	0,054	0.484
gang int sup	-0,204	0.086
gang int inf	-0,030	0.802
gang int temp	-0,100	0.402
gang int nazal	-0,245*	0.038*
gang ext sup	-0,236*	0.046*
gang ext inf	-0,162	0.174
gang ext temp	-0,279*	0.017*
gang ext nazal	-0,234*	0.048*

(gang:ganglion, c: merkez, int: internal, sup:superior, inf: inferior, temp: temporal, ext: eksternal)

Migren hastalarında atak sıklığı ve atak süresi ile RSLT kalınlıkları, koroid kalınlıkları ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Bulgulara göre ganglion internal superior kadran ölçümleri ile VAS skorları arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0.42). Ganglion hücre tabakasının diğer kadrانlarında, RSLT ve koroid tabakası kalınlığı ölçümleri ile VAS skoru arasından korelasyon izlenmedi.

Beyaz cevher hiperintensiteleri olan 37 hastada lezyon sayısı ile RSLT kalınlıkları, koroid kalınlıkları ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları karşılaştırıldı. Lezyon sayısında değişiklik ile RSLT kalınlıkları, koroid kalınlıkları ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasında korelasyon izlenmedi.

5.TARTIŞMA

Migren toplumda sık görülen , hastalarda çoğunlukla tek taraflı yerleşim gösteren, zonklayıcı vasıfta, orta ağır şiddette hissedilen ve kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyen primer baş ağrısıdır. Hastalarda baş ağrısı ile birlikte nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin belirli kombinasyonları görülür (2).

Migren hastalarında beyin görüntülemelerinde gri cevher değişiklikleri, infarkt benzeri lezyonlar ve beyaz cevher hiperintensiteleri gibi yapısal beyin lezyonları sık görülmektedir (62). Beyaz cevher lezyonlarında en sık saptanan değişiklik beyaz cevher hiperintensiteleri olup, MRG'de, T2 ya da FLAIR görüntülerde kitle etkisi yaratmayan, çoğunlukla küçük, ayrı yerleşimli, daha çok derin beyaz cevher ya da periventriküler daha nadir olarak da beyin sapı yerleşimli olarak izlenir (62-64). Bugüne kadar yapılan farklı çalışmalar sonucunda migren hastalarında beyaz cevher hiperintensitelerinin normal popülasyona göre daha sık gözleendiği belirtilmiştir (60, 63, 68). Swartz ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında beyaz cevher değişikliklerinin migreni olan hastalarda cinsiyet ve yaşları aynı sağlıklı bireylere göre 4 kat daha fazla görüldüğü ve bu artmış risk oranlarının genç bireylerde ve eş zamanlı kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (69). Migren hastalarında beyaz cevher hiperintensitelerinin varlığı özellikle artmış inme riski ile ilişkili bulunduğu için önem taşımaktadır (69).

Beyaz cevher hiperintensitelerinin görülme oranı yaş ile birlikte artmaktadır (62). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BCH(+) olan hastaların yaş ortalamaları BCH(-) olan hastalara göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Literatür verilerine göre beyaz cevher hiperintensiteleri sıklıkla multipl ve derin beyaz cevherde izlenir. Yerleşim bölgesi olarak daha sıklıkla frontal lob, daha az sıklıkta sırası ile parietal, temporal oksipital loblarda ve infratentorial bölgede yerleşim gösterir (71, 73). Bizim bulgularımızda da benzer olarak lezyonu olan hastaların %91.9'unda derin beyaz cevherde hiperintensite saptanmış ve bu hastaların lezyonlarının %78.4 oranı ile en fazla frontal bölge yerleşimli olduğu bulunmuştur.

Migren hastalarında beyaz cevher hiperintensiteleri kadın, sık atak geçiren ve ailede migren öyküsü olan hastalarda daha sık izlenmektedir (64, 71). Ancak bizim çalışmamızda BCH (-) ve (+) olan migren hastaları arasında kadın erkek oranları, atak sıklıkları ve aile öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Beyaz cevher hiperintensitelerinin nedeni ve gelişim mekanizması ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür (60, 63, 64). Ancak bu lezyonların oluşum mekanizması ve klinik anlamı konusunda kesin bilgiler bulunmamaktadır. Bunlar arasında fokal perfüzyon bozuklukları, endotelial fonksiyon bozukluğu, aterosklerotik-kardiyovasküler risk faktörleri, migren ve inme ilişkili ortak genetik risk faktörleri, glutaminerjik ekzotoksisite, immün aracılı beyaz cevher demyelinizasyonu, mitokondrial disfonksiyon, ağrı için kullanılan vazokonstriktör tedaviler, dehidratasyona bağlı lokal tromboz gelişimi ve kardiyak anomaliler yer almaktadır (60, 63, 68). Öne sürülen fokal perfüzyon bozukluğu teorisi ile ataklarla tekrarlayan oligeminin küçük derin penetran arterleri etkilediği ve lokal hipoperfüzyonun beyaz cevher hiperintensitelerine yol açtığı düşünülmektedir (63).

Çalışmamızda BCH (-) ve BCH (+) grupları arasında ortalama atak sürelerine göre karşılaştırma yapıldığında, BCH (+) olan grupta BCH (-) olan hastalara göre atak süresinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Migren patofizyolojisi ve beyaz cevher hiperintensitelerinin gelişim teorileri düşünüldüğünde, BCH(+) hastalarda saptanan bu yüksekliğin literatürde önerilen atak süresince daha uzun süre intraserebral hemodinamik değişikliklere maruz kalma, lokal inflamatuvar yanıt, ekzotoksisite ve nöronal aktivasyon aracılı hücre hasarı teorileri nedeniyle gerçekleştiği düşünülmüştür.

Migrende baş ağrısı öncesinde veya ağrı ile birlikte olan vazospazmın beyin dışı dokularda da gerçekleştiği ve doku düzeyinde histopatolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığı bilinmektedir (106). Papillanın kan akımı koroidal arterler, posterior siliyer arter ve trigeminal innervasyona sahip pial damar ağlarından sağlanmaktadır. Bu nedenle migren atağı aynı zamanda papilla ve retina vaskülarizasyonunda değişiklikleri de içerir (124). Çalışmamızda migren hastaları ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı benzer sağlıklı kontrol grubu bireyler arasında birincil olarak beyaz cevher hiperintensite varlığıyla, ikincil olarak da migren hastaları ile kontrol grubu bireyleri arasında RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasındaki farkın incelenmesi ve bu lezyonların oluşumunda önerilen bir teori olan serebral hipoperfüzyonun rolü olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda BCH (-) ve BCH (+) olan migren hastalarının RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız literatür araştırmalarımıza göre migren hastalarında BCH varlığı ile RSLT, koroid ve ganglion hücre

tabakası kalınlıkları arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Migren hastalarında BCH varlığı ile RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasında fark izlenmemesi bu lezyonlarının gelişiminin açıklanmasında serebral hipoperfüzyon teorisinin tek başına yeterli olmadığını ve hiperintensitelerin oluşumunun multifaktöryel olabileceğini düşündürmüştür.

Beyaz cevher hiperintensiteleri olan 37 hastada; lezyon sayısı ve lezyonların yerleşimi ile RSLT kalınlıkları, koroid kalınlıkları ve ganglion hücre tabakası kalınlıklarını karşılaştırdığımızda lezyon sayısında veya yerleşiminde değişiklik ile RSLT kalınlıkları, koroid kalınlıkları ve ganglion hücre tabakası kalınlıklarında anlamlı bir incelmeye gözlenmemiştir. Bu sonuç beyaz cevher hiperintensitelerin multifaktöryel gelişiminde rol oynayan teorilerin farklı anatomik bölgelerde veya farklı lezyon yüküne sahip olanlarda aynı olmasına bağlı olabilir.

Killer ve arkadaşları migren atağı sırasında sol gözde görme kaybı olan bir hastada temporal arterde kan akımında azalma saptamıştır (125). Bir diğer hipoteze göre migren atağı sırasında oluşan vazomotor metabolitlerin sistemik kan dolaşımına geçmesi retrobulber lokal kan akımını etkileyerek retinada değişikliğe yol açmaktadır (106). Santral retinal arter ve posterior siliyer arter kan akımının doppler ultrasonografi ile değerlendirildiği bir çalışmada da migreni olan hastalarda sağlıklı bireylere göre kan akımında azalma olduğu saptanmıştır (126). Bu nedenle literatürde yapılan farklı çalışmalarda migren hastalarında ataklar ile retinal veya optik sinir başı mikrosirkülasyonundaki değişikliklerin, hipoperfüzyon ve ganglion hücre ölümüne yol açabileceği öne sürülmüştür (109, 124).

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda ayrıca migren hastaları ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu; RSLT, koroid kalınlıkları ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları açısından karşılaştırılmıştır. Verilerimize göre migren hastaları ile kontrol grubu arasında RSLT tabakası kalınlıklarında fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Martinez ve arkadaşları migren hastalarında RSLT kalınlıklarını kontrol grubu ile Stratus OKT kullanarak değerlendirmiş ve migren hastalarında temporal kadranda RSLT kalınlığının anlamlı oranda daha düşük olduğunu göstermiştir. Diğer kadrantların ölçümünde anlamlı farklılık bulunmamıştır (109). Gipponi ve arkadaşları SD-OKT kullanarak migren hastalarını değerlendirmiş ve RSLT superior kadranda kalınlığın anlamlı oranda düşük olduğunu göstermiştir (107). Sorkhabi ve arkadaşlarının Stratus OKT kullanarak yaptığı

çalışmada ise migren hastalarında RSLT nazal kadran ölçümleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (110).

Tan ve arkadaşlarının tarayıcı lazer polarimetre ile yaptıkları ölçümlerde, bizim verilerimize benzer olarak, migren hastaları ve kontrol grubu arasında incelenen RSLT kalınlık parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (127).

Literatürdeki çalışma bulguları değerlendirildiğinde migren hastaları ve normal bireylerin RSLT kalınlıkları ile ilgili sonuçlar farklılık göstermektedir. Bu farklılık çalışmalarda incelenen hastaların seçimi, örnek sayısı, erkek kadın cinsiyet oranları ve kullanılan yöntemlerin farklı olması kaynaklı olabilir.

Koroid vasküler bir oküler yapı olması nedeniyle intraoküler basınçtan ve perfüzyon basıncı değişikliklerinden direkt olarak etkilenir (117). Koroid kalınlığının doğru değerlendirilmesinde OKT incelemesinin doku histolojisi değerlendirilmesine göre daha üstün olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda artan koroidal kan akımının, koroid kalınlıklarında artış ile ilişkili olduğu önerilmiştir (117). Bourke ve arkadaşları tedavi edilmeyen sistemik hipertansiyon ile koroidopati, Regatieri ve arkadaşları diyabetik retinopatilerde retinal doku hipoksisi ile ilişkili koroid incelmelerini göstermiştir (128, 129). Literatür bulguları doğrultusunda nörovasküler bir hastalık olarak kabul edilen migren hastalığında da santral retinal arter ve posterior silier arterde kan akımında azalma olması nedeniyle hastaların sağlıklı bireylere göre koroid tabaka kalınlıklarında değişiklik saptanması beklenmektedir.

Yapılan bir çalışmada migren hastalarında nazal 500 µm, nazal 1000 µm, temporal 500 µm ,temporal 1000 µm, temporal 1500 µm ve foveada koroid kalınlıkları değerlendirilmiş ve bütün bölgelerde ölçülen koroid kalınlıkları migren hastalarında kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (117). Bir diğer çalışmada ise fovea, nazal 500 µm, nazal 1000 µm, temporal 500 µm ,temporal 1000 µm’de koroid kalınlıkları ölçülmüş ve migreni olan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha ince olduğu saptanmıştır (106). Çalışmamızda migren hastaları ve kontrol grubunda nazal 500 µm, temporal 500µm ve foveada koroid kalınlıkları karşılaştırılmıştır. Foveada ölçülen koroid kalınlıkları ortalamaları BCH(-) grupta 324.80 ± 78.25 µm, BCH(+) grupta 330.72 ± 90.38 µm , kontrol grubunda 407.13 ± 75.49 µm olarak saptandı. Nazal 500 mikronmetrede ölçülen koroid tabakası kalınlıkları BCH(-) grupta 313.68 ± 79.54 µm, BCH(+) grupta 315.10 ± 91.28 µm, kontrol grubunda 394.05 ± 78.83 µm olarak, temporal 500 mikronmetrede ölçülen koroid tabakası kalınlıkları ise BCH(-)

grupta $311.11 \pm 73.80 \mu\text{m}$, BCH(+) grupta $322.91 \pm 84.97 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $395.08 \pm 72.67 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi. Literatür bulgularına benzer olarak gruplar arası değerlendirildiğinde nazal $500 \mu\text{m}$, temporal $500 \mu\text{m}$ ve foveada koroid kalınlıkları migren hastalarında hem BCH(-) olan hem de BCH(+) olan hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu bulgular migren hastalarında serebral hemodinamik değişikliklerin koroid tabakasının perfüzyon basıncında azalmaya neden olduğunu destekler niteliktedir.

Ganglion tabakası ölçümleri değerlendirildiğinde, çalışmamızda migren ve kontrol grubu ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. 2015 yılında yapılan bir çalışmada da 50 migren hastası ve 50 kontrol grubundaki birey değerlendirilmiş ve ganglion hücre tabakası kalınlıklarında anlamlı farklılık gösterilmemiştir (130). Bizim çalışma bulgularımızdan farklı olarak yapılan bir çalışmada migreni olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında superior ve inferior kadranlarda ganglion hücre tabakasının anlamlı oranda daha ince olduğu bulunmuştur (106).

Çalışmamızda ayrıca RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları migren hastaları arasında aura varlığına göre değerlendirilmiştir. Auralı migren ve aurasız migreni olan bireyler RSLT kalınlığı açısından değerlendirildiğinde aurasız migreni olanlarda internal inferior kadran ortalamaları auralı migreni olanlara göre daha yüksek saptanmıştır, merkez ve diğer kadranslardan ölçümde farklılık izlenmemiştir. Literatürde auralı ve aurasız migren hastalarında RSLT kalınlığının karşılaştırıldığı çalışmalar arasında farklılık izlenmektedir. Sorkhabi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada auralı ve aurasız migren hastaları karşılaştırıldığında RSLT kalınlıkları arasında fark izlenmemiştir (110). Auralı migren ve aurasız migrenlilerde RSLT kalınlığının değerlendirildiği başka bir çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak auralı migreni olan bireylerde aurasız migrenlilere göre medyan RSLT kalınlıklarında toplamda ve süperior ile inferior kadranslarda anlamlı oranda düşüklük saptanmıştır (106). Martinez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise auralı migreni olan bireylerde aura olmayan migren hastalarına göre ortalama ve temporal RSLT kalınlıklarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (109). Bu farklılığın da çalışmalarda incelenen hastaların seçimi, örnek sayısı, erkek kadın cinsiyet oranları ve kullanılan yöntemlerin farklı olması kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Bulgularımızda auralı ve aurasız migren hastaları arasında nazal $500 \mu\text{m}$, temporal $500 \mu\text{m}$ ve foveada koroid kalınlıkları arasında fark saptanmamıştır. Bir çalışmada koroid kalınlıkları değerlendirildiğinde auralı ve aurasız migreni olan gruplar arasında anlamlı fark

izlenmemiştir (117). Bir diğerk çalışmada ise auralı migreni olan bireylerde aurası olmayan bireylere gre medyan koroid kalınlıkları istatistiksel olarak anlamlı oranda daha ince olarak saptanmıştır (106). alışmalar arası farklılıkların saptanmasında; seçilen auralı migreni olan bireylerin aura sürelerinin, aura tiplerinin ve auranın görüldüğü atak sıklığın değışkenlik göstermesinin katkısı olabilir.

Çalışma verilerimizde aurasız migreni olanlarda eksternal inferior kadranda ganglion tabakası kalınlığı ortalamalarının auralı migreni olanlara göre daha ince olduğ gösterilmiştir. Literatürde yapılan bir çalışmada ise auralı migrende superior kadranda kalınlığında da incelme olduğ saptanmıştır (106). Bu bulgular sonucunda çalışmamızda auralı migreni olan hastalarda ganglion hücre tabakası kalınlığında sağlıklı bireylere göre farklı kadranlarda saptanan incelmenin aura nedenli iskemiye ikincil nörodejeneratif süreçlerden kaynaklandığı dşnld.

Çalışmamızda migreni olan hastalarda atak sıklığı ve süreleri ile RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Yapılan iki diğerk çalışmada da atak sıklığı ile RSLT kalınlıklarında ortalama ve dört kadranda ölçümlerinde anlamlı korelasyon gösterilmemiştir (109, 124). Migren atağında vasokonstriksiyon ve vazodilatasyon değışiklikleri olmasına rağmen hastalarda atak süresi ve sıklığı ile RSLT kalınlıkları ortalamalarında değışiklik saptanmaması; hastalarda hücre ölümüne yol açacak iskeminin eşik düzeyinin kişiye bağlı genetik faktörlerden kaynaklandığın ve kişiden kişiye değışiklik gösterebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda migren hastalarının ortalama tanı süresinde artış ile RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece ganglion hücre tabakası kalınlıkları (eksternal superior, eksternal temporal, eksternal nazal ve internal nazal) ile tanı süresi arasında negatif korelasyon gösterilmiştir, koroid ve RSLT kalınlıklarında ise değışiklik izlenmemiştir. Literatürde ganglion hücre tabakası kalınlığı ile migren hastalarında tanı süresinin değierlendirildiğ çalışma bilgilerimize göre bulunmamaktadır. Ancak bizim verilerimizden farklı olarak literatürde bir çalışmada tanı süresi 15 yılın üzerinde olan migren hastalarında olmayanlara göre ortalama ve süperior RSLT kalınlıklarının daha ince olduğ gösterilmiştir (109). Yülek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise migren hastalarında farklı kadranlardan llen RSLT kalınlığı ortalaması ile tanı süresi negatif korele olarak bulunmuştur (130).

Çalışmamızda hastaların ağrı şiddetlerinin değerlendirilmesinde VAS kullanılmıştır. VAS skorları ile RSLT, koroid tabakası ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde çalışmamızda anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Zengin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da VAS skorları ile koroid kalınlık ortalamaları arasında ilişki gösterilememiştir (117). Bizim çalışmamızdan farklı olarak yapılan bir diğer çalışmada migren hastalarında ağrı şiddetini değerlendirmede Migrene Bağlı Kayıp Değerlendirme Ölçeği ("*Migraine Disability Assessment Score*"-MIDAS) kullanılmış ve ortalama RSLT kalınlıkları ile MIDAS skorları arasında negatif korelasyon saptanmıştır (109).

Optik koherens tomografi ile değerlendirilen hastalarda koroid kalınlığının belli ölçüm noktalarından manuel olarak ölçülmesi gerekliliği, kalınlık sonuçlarında farklılığa neden olabilir. Bu nedenle literatür verilerinde kalınlık ölçümlerinin değerlendirilmesinde çalışmalar arası farklılıkların mevcut olduğu düşüncesindeyiz. Ancak çalışmamızda bu çelişkiye yol açmamak için kalınlık değerlendirilmeleri iki farklı gözlemci tarafından kör olarak yapılmış ve ölçüm ortalamaları alınmıştır. Ek olarak çalışmalarda kullanılan OKT cihazlarının farklı olması da literatür verilerinin farklı olmasında bir diğer neden olarak değerlendirilmiştir. Koroid kalınlığı üzerine diurnal ritmin etkisi literatür verilerinde çelişkili olup, yapılan bir çalışmada koroid kalınlıklarında günün farklı saatlerinin ortalama 20-30 µm değişikliğe neden olduğu saptanmıştır (111). Ancak bir diğer çalışmada anlamlı etki izlenmemiştir (131). Bu nedenle hastaların OKT ölçümlerinin günün farklı saatlerinde yapılmış olmasının da ölçüm farklılıklarına neden olabileceği düşüncesindeyiz. Ek olarak migren hastalarının kullandığı antidepresan, antiepileptik ve betablokörler kaynaklı oküler değişiklikler ölçümler üzerine etkili olabilir.

Migren ve beyaz cevher hiperintensiteleri arasındaki ilişki özellikle iskemik inme gelişim riski açısından önemlidir. Bu lezyonların patofizyolojisinin açıklanması hastaların farklı bir perspektifle izlenmesine ve oluşturulacak tedavi protokollerine katkıda bulunacaktır. Bu amaçla çalışmamızda BCH (+) ve BCH (-) olan bireylerde RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları ölçülerek hipoperfüzyonun patofizyolojideki rolü değerlendirilmiş ancak çalışma sonuçlarında bu hipotezi destekler kesin veriler elde edilmemiştir. BCH gelişiminin aydınlatılmasında daha geniş hasta sayılı ve diğer oluşum mekanizmalarının değerlendirildiği farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Migren hem toplum hem de birey üzerinde birçok etkiye sahip bir halk sağığı problemi olup; Dünya Sağıık Örgütü verilerine göre yaşamı kısıtlayıcı ilk 20 hastalık arasında yer almaktadır. Hem auralı hem de aurasız migren hastaları subklinik beyaz cevher lezyonu gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır .

Çalışmamız migren hastalarında BCH varlığı ile RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasındaki ilişkinin araştırılması açısından özgündür.

Çalışmamızda BCH varlığı ile RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasında fark saptanmamış, ancak migreni olan hastalarda koroid kalınlıkları sağııklı bireylere göre daha ince saptanmıştır.

Migren hastalarında BCH patofizyolojisinin aydınlatılmasında ve migren hastalığı ile RSLT, koroid ve ganglion hücre tabakası kalınlıkları arasındaki ilişkinin daha net ortaya konulabilmesinde daha geniş hasta sayılı ve daha uzun süreli farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak retinanın düzgün fonksiyon gösterebilmesi için yapısal ve işlevsel olarak normal retinal ve koroidal yapılanmaya ihtiyaç vardır. Retinal yapısal değişiklikler ve koroidal kan akımı değişiklikleri fotoreseptör disfonksiyon ve ölümüne yol açabileceğı için migren hastalarının bu açıdan uzun dönem takiplerinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Vecchia D, Pietrobon D. Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? Trends in neurosciences. 2012;35(8):507-20.
2. Siva A. Migren. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Baş,Boyun,Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi. 2002;No:30:39-50.
3. AE. O. Nöroloji Temel Kitabı 2013:131-70.
4. Pearce JM. Historical aspects of migraine. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1986;49(10):1097-103.
5. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. Cephalalgia : an international journal of headache. 2004;24 Suppl 2:2-7.
6. Celik Y, Ekuklu G, Tokuc B, Utku U. Migraine prevalence and some related factors in Turkey. Headache. 2005;45(1):32-6.
7. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, 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. The journal of headache and pain. 2012;13(2):147-57.
8. Wang SJ. Epidemiology of migraine and other types of headache in Asia. Current neurology and neuroscience reports. 2003;3(2):104-8.
9. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. Headache. 2005;45 Suppl 1:S3-s13.
10. Siva A. Baş ağrısı Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri 2. 2003:94-7.
11. Ozdemir G, Aygul R, Demir R, Ozel L, Ertekin A, Ulvi H. Migraine prevalence, disability, and sociodemographic properties in the eastern region of Turkey: a population-based door-to-door survey. Turkish journal of medical sciences. 2014;44(4):624-9.
12. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68(5):343-9.
13. Ropper AH BR. Adam's and Victor's Principles of Neurology.; Eight Edition. Çeviri editörü: Murat Emre: 144-167, 2006. 3. .
14. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia : an international journal of headache. 2013;33(9):629-808.
15. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia : an international journal of headache. 2004;24 Suppl 1:9-160.
16. Bickerstaff ER. The basilar artery and the migraine-epilepsy syndrome. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1962;55:167-9.
17. Lapkin ML, Golden GS. Basilar artery migraine. A review of 30 cases. American journal of diseases of children (1960). 1978;132(3):278-81.
18. Thomsen LL, Olesen J. Sporadic hemiplegic migraine. Cephalalgia : an international journal of headache. 2004;24(12):1016-23.
19. Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Olesen J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. Brain : a journal of neurology. 2002;125(Pt 6):1379-91.
20. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. The New England journal of medicine. 2001;345(1):17-24.
21. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. BMJ (Clinical research ed). 1995;311(7004):541-4.
22. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. Neurology. 2012;79(20):2044-9.

23. Cha YH, Millett D, Kane M, Jen J, Baloh R. Adult-onset hemiplegic migraine with cortical enhancement and oedema. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007;27(10):1166-70.
24. Dreier JP, Jurkat-Rott K, Petzold GC, Tomkins O, Klingebiel R, Kopp UA, et al. Opening of the blood-brain barrier preceding cortical edema in a severe attack of FHM type II. *Neurology*. 2005;64(12):2145-7.
25. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, Veneziano L, Antonini G, Giunti P, et al. A G301R Na⁺/K⁺ -ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics*. 2004;5(3):177-85.
26. Grosberg BM, Solomon S. Retinal migraine: two cases of prolonged but reversible monocular visual defects. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2006;26(6):754-7.
27. Purdy RA. The role of the visual system in migraine: an update. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2011;32 Suppl 1:S89-93.
28. Grosberg BM, Solomon S, Friedman DI, Lipton RB. Retinal migraine reappraised. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2006;26(11):1275-86.
29. Foroozan R. Visual dysfunction in migraine. *International ophthalmology clinics*. 2009;49(3):133-46.
30. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010;30(5):599-609.
31. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157-68.
32. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81-9.
33. Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache*. 2015;55(3):359-80.
34. Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Matricardi S, Villa MP, Parisi P. Migralepsy and related conditions: advances in pathophysiology and classification. *Seizure*. 2011;20(4):271-5.
35. Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache/migraine: a review of types of association and terminology. *Seizure*. 2013;22(9):679-85.
36. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865-72.
37. Yilmaz Avci A, Lakadamyali H, Arikan S, Benli US, Kilinc M. High sensitivity C-reactive protein and cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in migraine patients. *The journal of headache and pain*. 2015;16(1):9.
38. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *The neurologist*. 2007;13(3):118-25.
39. Russell MB OJ. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain : a journal of neurology*. 1996;119:335-61.
40. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*. 1995;35(7):387-96.
41. Bhaskar S, Saeidi K, Borhani P, Amiri H. Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging. *The European journal of neuroscience*. 2013;38(11):3540-51.
42. Boran HE BH. Migren Patofizyolojisi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013;50 Özel sayı 1:1-7.

43. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(Pt 8):1801-13.
44. Durham PL. CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine therapy? *The New England journal of medicine*. 2004;350(11):1073-5.
45. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of neurology*. 1990;28(2):183-7.
46. Durham PL, Russo AF. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999;19(9):3423-9.
47. Olesen J, Ashina M. Can nitric oxide induce migraine in normal individuals? *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2015.
48. Bernard JF, Peschanski M, Besson JM. A possible spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway for pain. *Neuroscience letters*. 1989;100(1-3):83-8.
49. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(8):4687-92.
50. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Kocak E, Sen ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science (New York, NY)*. 2013;339(6123):1092-5.
51. Takano T, Nedergaard M. Deciphering migraine. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(1):16-9.
52. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Annals of neurosciences*. 2012;19(2):88-94.
53. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007;27(11):1293-300.
54. Panconesi A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *The journal of headache and pain*. 2008;9(5):267-76.
55. Izzati-Zade KF. The role of serotonin in the pathogenesis and clinical presentations of migraine attacks. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2008;38(5):501-5.
56. Sicuteri F TA, Anselmi B. . Biochemical investigations in headache: increase in hydroxytryptindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1961;1961;19:55-8.
57. TJ. S. Serotonin and migraine: the latest developments
Cephalalgia : an international journal of headache. 2007;2007, 27:1301-7.
58. Hougaard A, Amin FM, Ashina M. Migraine and structural abnormalities in the brain. *Current opinion in neurology*. 2014;27(3):309-14.
59. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(14):1260-8.
60. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *Jama*. 2004;291(4):427-34.
61. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. *Jama*. 2012;308(18):1889-97.
62. Del Zotto E, Pezzini A, Giossi A, Volonghi I, Padovani A. Migraine and ischemic stroke: a debated question. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2008;28(8):1399-421.
63. Colombo B, Dalla Libera D, Comi G. Brain white matter lesions in migraine: what's the meaning? *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2011;32 Suppl 1:S37-40.

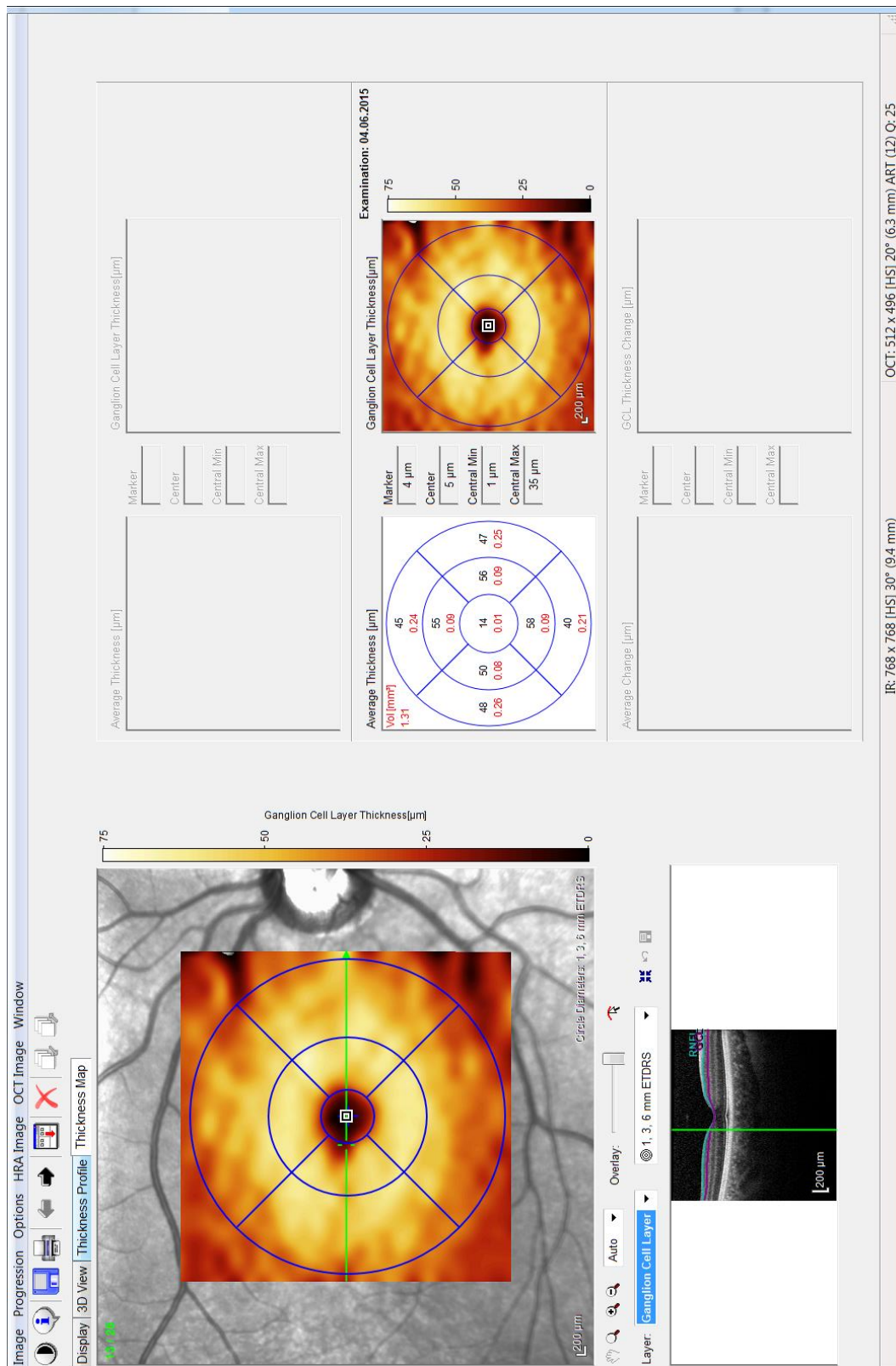
64. Paemeleire K. Brain lesions and cerebral functional impairment in migraine patients. *Journal of the neurological sciences*. 2009;283(1-2):134-6.
65. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c3666.
66. Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR, et al. Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. *Neurology*. 2013;81(15):1308-13.
67. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:c7357.
68. Trauninger A, Leel-Ossy E, Kamson DO, Poto L, Aradi M, Kover F, et al. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients. *The journal of headache and pain*. 2011;12(1):97-103.
69. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Archives of neurology*. 2004;61(9):1366-8.
70. Gozke E, Ore O, Dortcan N, Unal Z, Cetinkaya M. Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine. *Headache*. 2004;44(2):166-9.
71. Seneviratne U, Chong W, Billimoria PH. Brain white matter hyperintensities in migraine: clinical and radiological correlates. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(7):1040-3.
72. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(4):1109-12.
73. Rossato G, Adami A, Thijs VN, Cerini R, Pozzi-Mucelli R, Mazzucco S, et al. Cerebral distribution of white matter lesions in migraine with aura patients. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010;30(7):855-9.
74. Dafer RM. Migraine and the risk of stroke. *Disease-a-month : DM*. 2015;61(6):223-8.
75. Atwood LD, Wolf PA, Heard-Costa NL, Massaro JM, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(7):1609-13.
76. Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. *Current neurology and neuroscience reports*. 2015;15(3):5.
77. Katsarava Z, Weimar C. Migraine and stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2010;299(1-2):42-4.
78. Laurell K, Lundstrom E. Migrainous infarction: aspects on risk factors and therapy. *Current pain and headache reports*. 2012;16(3):255-60.
79. Agostoni E, Rigamonti A. Migraine and cerebrovascular disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2007;28 Suppl 2:S156-60.
80. Bousser MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. *The Lancet Neurology*. 2005;4(9):533-42.
81. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(9):2438-45.
82. Tietjen EG. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2007;27(8):981-7.

83. Tzourio C BL, Guillon B, et al. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology*. 2002;59:435-7.
84. Metso TM TT, Debette S, et al. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology*. 2012;78:1221-8.
85. Pierangeli G, Giannini G, Favoni V, Sambati L, Cevoli S, Cortelli P. Migraine and cardiovascular diseases. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2012;33 Suppl 1:S47-50.
86. Katsarava Z, Rabe K, Diener HC. From migraine to stroke. *Internal and emergency medicine*. 2008;3 Suppl 1:S9-16.
87. Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME. The patent foramen ovale-migraine question. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2007;28 Suppl 2:S118-23.
88. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Current opinion in neurology*. 2007;20(3):310-9.
89. Tepper SJ, Cleves C, Taylor FR. Patent foramen ovale and migraine: association, causation, and implications of clinical trials. *Current pain and headache reports*. 2009;13(3):221-6.
90. Kurth T. The association of migraine with ischemic stroke. *Current neurology and neuroscience reports*. 2010;10(2):133-9.
91. de Falco FA, de Falco A. Migraine with aura: which patients are most at risk of stroke? *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2015;36 Suppl 1:57-60.
92. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(11):3032-8.
93. Moschiano F, D'Amico D, Di Stefano M, Rocca N, Bussone G. The role of the clinician in interpreting conventional neuroimaging findings in migraine patients. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2007;28 Suppl 2:S114-7.
94. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1142:133-58.
95. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular genetics and metabolism*. 2015;116(1-2):4-12.
96. Hirano M. PSG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol*. 1994;9:4-13.
97. Ooiwa Y, Uematsu Y, Terada T, Nakai K, Itakura T, Komai N, et al. Cerebral blood flow in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(2):304-9.
98. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, et al. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2015;22(6):1001-11.
99. Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2011;69(1):122-9.
100. Ng DS, Gupta P, Tham YC, Peck CF, Wong TY, Ikram MK, et al. Repeatability of Perimacular Ganglion Cell Complex Analysis with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Journal of ophthalmology*. 2015;2015:605940.
101. A. M. Nöro-Oftalmolojik Hastalıklarda Optik Koherans Tomografisi Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. Ocak 2011;Cilt:2 (Sayı:1):5-9.

102. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniasadi N, de Boer JF, et al. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *Journal of glaucoma*. 2013;22(7):532-41.
103. Kim M, Park KH, Kwon JW, Jeoung JW, Kim TW, Kim DM. Retinal nerve fiber layer defect and cerebral small vessel disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(9):6882-6.
104. Yeter V. SO, Arıttürk N. Çocuk ve Yetişkinlerin Maküla, Retina Sinir Lifi ve Optik Disk Parametrelerinin Karşılaştırılması. *Ret-Vit* 2012;2012;20:88-94.
105. Ozkagnıcı A. TM. Miyopide Makula ve Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;2012;32(2):415-27.
106. Ekinci M, Ceylan E, Cagatay HH, Keles S, Huseyinoglu N, Tanyildiz B, et al. Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura. *BMC ophthalmology*. 2014;14:75.
107. Gipponi S, Scaroni N, Venturelli E, Forbice E, Rao R, Liberini P, et al. Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2013;34(6):841-5.
108. Demircan S, Atas M, Arik Yuksel S, Ulusoy MD, Yuvaci I, Arifoglu HB, et al. The impact of migraine on posterior ocular structures. *Journal of ophthalmology*. 2015;2015:868967.
109. Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *The British journal of ophthalmology*. 2008;92(8):1069-75.
110. Sorkhabi R, Mostafaei S, Ahoor M, Talebi M. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in migraine. *Iranian journal of neurology*. 2013;12(2):51-5.
111. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Survey of ophthalmology*. 2013;58(5):387-429.
112. Polat O.A. SN, Öztürk A.Ö. Türkiye'deki Sağlıklı Bireylerde Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi ile Santral Koroidal ve Maküler Kalınlık Ölçümü. *Ret-Vit* 2012;2012;20:95-8.
113. Karaca EE, Kocer EB, Ozdek S, Akcam HT, Ercan MB. Choroidal thickness measurements in migraine patients during attack-free period. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2015.
114. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography--current and future applications. *Current opinion in ophthalmology*. 2013;24(3):213-21.
115. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(3):445-50.
116. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(5):811-5.
117. Zengin MO, Elmas Z, Cinar E, Kucukerdonmez C. Choroidal thickness changes in patients with migraine. *Acta neurologica Belgica*. 2015;115(1):33-7.
118. Dervisogullari MS, Totan Y, Gencler OS. Choroid thickness and ocular pulse amplitude in migraine during attack. *Eye (London, England)*. 2015;29(3):371-5.
119. Karalezli A, Celik G, Koktekir BE, Kucukerdonmez C. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with migraine: a comparative study. *European journal of ophthalmology*. 2015;25(4):338-42.

120. Dadaci Z, Doganay F, Oncel Acir N, Aydin HD, Borazan M. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in migraine patients: implications for the association of migraine and glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(7):972-5.
121. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 2008;146(4):496-500.
122. Wewers M.E. LNK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing & Health*. 1990;13:227-36.
123. Marziani E. PS, Ramolfo P., Cigada M., Giani A., Mariani C., Staurengi G. . Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013 Sep 5;54(9):5953-8.
124. Kirbas S, Tufekci A, Turkyilmaz K, Kirbas A, Oner V, Durmus M. Evaluation of the retinal changes in patients with chronic migraine. *Acta neurologica Belgica*. 2013;113(2):167-72.
125. Killer HE. FA, Flammer J. Retinal vasospasm during an attack of migraine. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2003;23:253-4.
126. Kara SA, Erdemoglu AK, Karadeniz MY, Altinok D. Color Doppler sonography of orbital and vertebral arteries in migraineurs without aura. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2003;31(6):308-14.
127. Tan F. U. AC, Gullu R. . Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients. *Acta Neurol Scand*. 2005(112):19-23.
128. Bourke K, Patel MR, Prisant LM, Marcus DM. Hypertensive choroidopathy. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2004;6(8):471-2.
129. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2012;32(3):563-8.
130. Yulek F, Dirik EB, Eren Y, Simavli H, Ugurlu N, Cagil N, et al. Macula and retinal nerve fiber layer in migraine patients: analysis by spectral domain optic coherence tomography. *Seminars in ophthalmology*. 2015;30(2):124-8.
131. Pollithy S. HA, Dobner B., Auffarth G.U., Dithmar S. Are there diurnal variations in choroidal thickness? *Ophthalmologie*. 2015;112:665-9.

Ek 2. Ganglion hücre tabakası kalınlığı ölçümü OKT ekran görüntüsü



Ek 3. Koroid tabaka kalınlığı ölçümü OKT ekran görüntüsü

