

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİGREN HASTALARINDA RETİNA SİNİR LİFİ VE KOROID
TABAKASI KALINLIKLARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
CİHAZI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SÜMEYRA AĞCA

BOLU

2016

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİGREN HASTALARINDA RETİNA SİNİR LİFİ VE KOROİD
TABAKASI KALINLIKLARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
CİHAZI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SÜMEYRA AĞCA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SERDAL ÇELEBİ

BOLU

2016

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve sunuma hazırlanması aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanlığımı yapan, birlikte çalışmaktan şevk ve onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serdal Çelebi' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve becerilerimin gelişmesine büyük katkıları olan, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Şahap Kükner, Doç. Dr. Fatih Ulaş ve Yrd. Doç. Dr. Ümit Doğan' a,

Tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Serpil Yıldız, Yrd. Doç. Dr. Şule Aydın Türkoğlu ve Nöroloji Anabilim Dalı' nda araştırma görevlisi olan doktor arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli arkadaşlarım Dr. Yasin Yücel Bucak, Dr. Fatih Çelik, Dr. Abdülcani Kaymaz, Dr. Adem Soydan, Dr. Asena Keleş Şahin, Dr. Saygın Şahin, Dr. Enes Uyar, Dr. Tuba Bayram, Dr. Güvenç Toprak, Dr. Melek Altıntaş ile tüm klinik hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme ve tüm dostlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sümeyra AĞCA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Migren.....	2
2.1.1. Migren Tanımı.....	2
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Klinik Evreleri.....	3
2.1.4. Tanı ve Sınıflaması.....	5
2.1.4.1. Aurasız Migren	6
2.1.4.2. Auralı Migren	6
2.1.4.2.1. Tipik Auralı Migren	7
2.1.4.2.2. Migren Dışı Baş Ağrısı ile Birlikte Tipik Aura	8
2.1.4.2.3. Baş Ağrısız Tipik Aura	9
2.1.4.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)	9
2.1.4.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren	10
2.1.4.2.6. Baziler Migren	11
2.1.4.3. Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları	12
2.1.4.3.1. Siklik Kusma	12
2.1.4.3.2. Abdominal Migren	13
2.1.4.3.3. Çocukluk Çağının Benign Paroksizmal Vertigosu	13
2.1.4.4. Retinal Migren	14
2.1.4.5. Migren Komplikasyonları	14
2.1.4.5.1. Kronik Migren	14

2.1.4.5.2.	Migren Statusu	14
2.1.4.5.3.	Enfarktsız Persistan Aura	15
2.1.4.5.4.	Migrene Bağlı Enfarkt	15
2.1.4.5.5.	Migrenin Bağlı Epileptik Nöbet	16
2.1.4.6.	Olası Migren	16
2.1.4.6.1.	Olası Aurasız Migren	16
2.1.4.6.2.	Olası Auralı Migren	16
2.1.4.6.3.	Olası Kronik Migren	16
2.1.5.	Migren ve Potansiyel Tetikleyiciler	17
2.1.6.	Migren Patofizyolojisi	17
2.1.6.1.	Vasküler Teori	17
2.1.6.2.	Nörovasküler Teori	18
2.1.6.3.	Nörojenik İnflamasyon, Nöropeptidler ve Migren	18
2.1.6.4.	Trigeminovasküler Sistem	19
2.1.6.5.	Nörojenik Hipotez ve Kortikal Yayılan Depresyon (CSD)	19
2.1.6.6.	Serotonin ve Migren	20
2.1.6.7.	İmmünoloji ve Migren	21
2.1.6.8.	Oksidatif Stres ve Migren	22
2.1.7.	Migren Genetiği	22
2.1.8.	Migren ve Komorbid Hastalıklar	23
2.1.8.1.	Migren ve İnme	23
2.1.8.2.	Migren ve Epilepsi	24
2.1.8.3.	Migren ve Psikiyatrik Hastalıklar	24
2.1.8.4.	Migren ve Kardiyovasküler Hastalıklar	24
2.1.9.	Migren Tedavisi	25
2.1.9.1.	Migren Akut Atak Tedavisi	26
2.1.9.1.1.	Spesifik Olmayan Ajanlar	26
2.1.9.1.2.	Spesifik Ajanlar	27
2.1.9.1.3.	Yardımcı İlaçlar	27
2.1.9.2.	Migrende Koruyucu Tedavi	27
2.2.	Retina Anotomisi	30
2.2.1.	Maküla	30
2.2.2.	Nörosensöriyel Tabaka	31
2.2.3.	Retina Pigment Epiteli	31

2.2.4. Bruch Membranı.....	31
2.2.5. Koroid	31
2.2.6. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)	33
2.2.7. Optik Sinir Hasarının Mekanizmaları	34
2.2.7.1. Optik Sinir Hasarında Mekanik Faktörler	35
2.2.7.2. Optik Sinir Hasarında Vasküler Faktörler	35
2.2.7.3. Optik Sinir Hasarında Hücrel Faktörler	35
2.2.8. Optik Koherens Tomografi (OCT)	35
2.2.8.1. OCT ile RSLT Kalınlığının Ölçülmesi	39
2.2.8.2. OCT ile Maküla ve Koroid Kalınlıklarının Ölçülmesi	40
2.2.8.3. OCT' nin Avantajları	41
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	42
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Migren atak tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 2: Üç grubun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 3: Atak dışı migren ve atak sırasındaki migren grubunun migren hastalığına ait özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4: Üç grubun oftalmolojik muayene ve OCT bulgularının karşılaştırılması

Tablo 5: Aurasız ve auralı migren olgularının oküler bulgularının karşılaştırılması



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1a: Retina sinir lifi tabakasının normal anotomisi

Şekil 1b: Kırmızıdan yoksun ışıkla çekilmiş normal RSLT görüntüsü

Şekil 2: OCT' nin şematik yapısı

Şekil 3: OCT' de gri skala görüntüsü

Şekil 4: OCT' de renkli skala görüntüsü

Şekil 5: RSLT analiz çıktısı

Şekil 6: Üç grubun OCT-EDI programı ile elde edilmiş koroid görüntüleri

Şekil 7: Üç grubun OCT verilerinin grafiksel olarak karşılaştırılması

KISALTMALAR

ACE: Angiotensin converting enzim

ADM: Atak dışı migren

AHM: Ailesel hemiplejik migren

AİBÜ: Abant İzzet Baysal Üniversitesi

AM: Atak sırasındaki migren

CADASIL: Serebral otozomal dominant arteriyopati, subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati

CSD: Kortikal yayılan depresyon

DHE: Dihidroergotamin

EDI: Enhanced depth imaging

Edic: Santral koroid kalınlığı

Edin: Nasal koroid kalınlığı

Edit: Temporal koroid kalınlığı

fMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

GABA: Gaba amino bütirik asit

GİB: Göz içi basınçları

GK: Görme keskinliği

5-HİAA: 5-Hidroksiindolasetik asit

5-HT: 5-Hidroksi triptamin

IHS: Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu

MAO: Monoaminooksidaz inhibitörleri

MDA: Malondialdehit

MMP-9: Matrix metalloproteinase 9

MİDAS: Migren disabilite değ erlendirme skoru

MKK: Merkezi kornea kalınlığı

MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz

NCT: Nükleus kaudalis trigeminalise

NGF: Nöron büyüme faktörü

NMDA: N-metil-D-aspartat

NSAİD: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

OCT: Optik koherens tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografi

PGE2: Prostaglandin E2

PPE: Plazma protein ekstravazasyonuna

Retinac: Santral retina kalınlığı

Retinan: Nazal retina kalınlığı

Retinat: Temporal retina kalınlığı

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

RSLTg: Ortalama retina sinir lifi kalınlığı

RSLTn: Nazal kadranda retina sinir lifi kalınlığı

RSLTni: İnfreonazal kadranda retina sinir lifi kalınlığı

RSLTns: S peronazal kadranda retina sinir lifi kalınlığı

RSLTt: Temporal kadranda retina sinir lifi kalınlığı

RSLTti: Temporainferior kadranda retina sinir lifi kalınlığı

RSLTts: temporasüperior kadranda retina sinir lifi kalınlığı

SeQ: Sferik eqivalan değeri

SNRI: Selektif noradrenalin reuptake inhibitörleri

SSRI: Selektif serotonin reuptake inhibitörleri

SSS: Santral sinir sistemi

TCA: Trisiklik antidepresanlar

VAS: Visuel analog skala



ÖZET

Migren Hastalarında Retina Sinir Lifi ve Koroid Tabakası Kalınlıklarının Optik Koherens Tomografi Cihazı ile Değerlendirilmesi

Amaç: Atak dışı ve atak esnasındaki migren olgularının retina, koroid ve retina sinir lifi tabakalarının optik koherens tomografi cihazı ile değerlendirilmesi. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Uluslararası Baş Ağrısı Derneği' nin 2004 kılavuzuna göre migren tanısı almış 87 atak dışı migren olgusu, 21 atak esnasındaki migren olgusu ve Göz Hastalıkları Polikliniğine rutin kontrol amaçlı baş vuran 85 sağlıklı gönüllü olgu dahil edildi. Tüm olguların sağ gözü incelendi. Bütün olgulara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı, merkezi kornea kalınlığı, biyomikroskopik muayene ve fundus muayenesini içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Tüm olguların retina, koroid ve retina sinir lifi tabakası kalınlıkları Spektralis® optik koherens tomografi cihazı ile değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS Programı kullanılarak yapıldı ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Çalışmaya alınan tüm gözlerde görme keskinliği snellen eşeli ile 10/10 olup, ön ve arka segment muayeneleri normaldi. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Atak dışı ve atak esnasındaki migren grupları arasında migren süresi, atak sıklığı ve visüel analog skala değeri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Subfoveal retina ve koroid kalınlıkları atak dışı migren, atak esnasındaki migren ve kontrol grubunda sırasıyla $214.83 \pm 13.76 \mu\text{m}$, $339.34 \pm 74.93 \mu\text{m}$; $213.42 \pm 15.4 \mu\text{m}$, $355.23 \pm 98.65 \mu\text{m}$ ve $218.34 \pm 18.79 \mu\text{m}$, $338.98 \pm 92.8 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Üç grubun retina ve koroid kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Retina sinir lifi tabakasının ortalama değeri ve temporal-inferior kadrandaki değeri atak dışı migren grubu (sırasıyla $100.78 \pm 8.95 \mu\text{m}$, $148.36 \pm 20.16 \mu\text{m}$) ile atak esnasındaki migren grubunda (sırasıyla $98.33 \pm 11.98 \mu\text{m}$, $146.09 \pm 22.67 \mu\text{m}$) kontrol grubundan (sırasıyla $103.35 \pm 8.81 \mu\text{m}$, $154.91 \pm 16.94 \mu\text{m}$) anlamlı oranda ince bulundu (p değeri sırasıyla 0.044 ve 0.039). Üç grubun göz içi basıncı ve merkezi kornea kalınlığı değeri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tüm migren olguları kendi içinde auralı ve aurasız olarak ikiye ayrıldı. Nasal kadrandaki retina sinir lifi kalınlığı auralı olgularda ($70.53 \pm 13.48 \mu\text{m}$), aurasız olgulardan ($77.51 \pm 14.19 \mu\text{m}$) daha ince bulundu ($p=0.025$). Yaş ile subfoveal koroid kalınlığı arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0.007$). Migren süresi ile retina, koroid ve retina sinir lifi tabakası kalınlıkları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Sonuç: Atak dışı ve atak esnasındaki migren olgularının ortalama ve temporal-inferior kadrandaki

retina sinir lifi kalınlıkları kontrol grubundan daha ince bulundu. Migren hastalığı retina sinir lifi kaybına neden olarak normal tansiyonlu glokom açısından bir risk oluşturabilir. Bu nedenle migren olgularının oftalmolojik açıdan takip edilmesi faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Migren, optik koherens tomografi, retina sinir lifi tabakası, retina, koroid.



SUMMARY

Evaluation of Retina Nerve Fiber and Choroid Layer Thicknesses in Patients with Migraine by Using Optic Coherens Tomography

Objective: Our aim in this study is to examine retina, choroid and retina nerve fiber layer thickness by optical coherence tomography in migraine patients with or without attack. **Method:** The study presenting at Abant İzzet Baysal University Hospital included 87 migraine patients without attack, 21 migraine patients with attack diagnosed by the Neurology Department with criteria of International Headache Society's guidelines 2004 and 85 healthy volunteers which selected from Ophthalmology Department Outpatient Clinic. Right eye of the patients recorded to analysis. All patients were performed detailed ophthalmological examination including best corrected visual acuity, intraocular pressure, central cornea thickness, biomicroscopic examination and fundus examination. All patients' retina, choroid and retina nerve fiber layer thickness' were performed by Spectralis® optical coherence tomography. Statistical analysis of the data was performed using the SPSS software and $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** All the eyes in the study had a visual acuity of 10/10 with snellen scale and their anterior and posterior segment examination findings were normal. There was no statistically significant difference with age and sex parameters among the three groups ($p > 0.005$). There was no statistically significant difference with migraine duration, attack frequency and visual analog scale between migraine patients with attack and without attack ($p > 0.005$). Subfoveal retina and choroid thickness' are measured respectively $214.83 \pm 13.76 \mu\text{m}$, $339.34 \pm 74.93 \mu\text{m}$; $213.42 \pm 15.4 \mu\text{m}$, $355.23 \pm 98.65 \mu\text{m}$ and $218.34 \pm 18.79 \mu\text{m}$, $338.98 \pm 92.8 \mu\text{m}$ in migraine without attack, migraine with attack and control groups. There was no statistically significant difference with subfoveal retina and choroid thickness among the three groups ($p > 0.005$). Retinal nerve fiber layer thickness in global and temporal-inferior segment were found significantly thinner in the migraine patients' without attack (respectively $100.78 \pm 8.95 \mu\text{m}$, $148.36 \pm 20.16 \mu\text{m}$) and migraine patient' with attack (respectively $98.33 \pm 11.98 \mu\text{m}$, $146.09 \pm 22.67 \mu\text{m}$) than the control group (respectively $103.35 \pm 8.81 \mu\text{m}$, $154.91 \pm 16.94 \mu\text{m}$) (p value respectively 0.044 ve 0.039). There was no statistically significant difference with intraocular pressure and central cornea thickness among the three groups ($p > 0.005$). All the migraine patients were separated into two groups according to the presence of aura. Retinal nerve fiber layer thickness in nasal segment was found significantly thinner in the patients with aura ($70.53 \pm 13.48 \mu\text{m}$) than the patients without aura ($77.51 \pm 14.19 \mu\text{m}$) ($p = 0.007$). There wasn't found any significant

corelation among migraine duration and retina, choroid and retinal nerve fiber layer thickness. Conclusion: Retinal nerve fiber layer thickness in global and temporal inferior segments were found thinner in migraine patients with and without attact than the control group. Migraine disease can cause loss of retinal nerve fiber layer thickness and be a risk factor for the normal tension glaocoma. Therefore it can be usefull to follow the migraine patients opthalmologically.

Key words: Migraine, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer, retina, choroid.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Migren nörolojik, gastrointestinal ve otonomik belirtilerin eşlik edebildiği, tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ile karakterize kronik ve idiyopatik bir hastalıktır[1]. Toplumda oldukça yaygın görülen migren hastalığı üretken çağdaki kadınların %21.8' ini, erkeklerin ise %10.9' unu etkilemektedir[2].

Migren patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Entegre nörovasküler teori günümüzde en fazla kabul gören teoridir. Bu teoriye göre genetik yatkınlığı olan bireylerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerin tetiklemesi sonucunda gelişen nöronal-vasküler olaylar zinciri migren baş ağrısına neden olmaktadır[3]. Nöronal aktivasyona ikincil olarak ağrıya duyarlı yapılarda vazodilatasyon meydana gelmekte, bu ise trigeminal sinir aktivasyonunu artırarak ağrının şiddetlenmesine neden olmaktadır[3-5].

Yapılan çalışmalarda migren atağı sırasında meydana gelen vasküler değişikliklerin yalnızca kraniyal damarlarda sınırlı kalmayıp tüm vücudu etkilediği gösterilmiştir[6]. Atak sırasında endotel disfonksiyonu, arter sertliğinde artış ve kompliyansında azalma meydana geldiği ifade edilmiştir[7-11]. Oluşan kan akımı değişiklikleri gözün vasküler yapılarca zengin olan koroid tabakasını da etkileyebilir ve koroid tabakası kalınlığında değişime neden olabilir. Bu durum koroid tarafından beslenen retinanın iç katmanlarını da etkileyerek retinal kalınlık değişimine sebebiyet verebilir. Tekrarlayan ataklar nedeniyle meydana gelen vasküler değişiklikler optik sinirin kanlanması bozarak retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığında azalmaya yol açabilir. Prospektif olarak yaptığımız bu çalışmada migren hastalarında atak sırasında ve dışında meydana gelen oküler değişiklikleri Optik Koherens Tomografi (OCT) cihazı ile değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN

2.1.1. Migren Tanımı

Migren orta veya şiddetli derecede tekrarlayıcı baş ağrısı ataklarına nörolojik, gastrointestinal ve otonomik belirtilerin değişen oranlarda eşlik edebildiği sık görülen bir primer baş ağrısı bozukluğudur[12]. Bir başka ifadeyle migren ‘genetik olarak yatkın bireylerde, santral sinir sistemindeki döngüsel değişimlere ya da çeşitli uyaranlara bağlı gelişen nörovasküler reaksiyonlar sonucu aralıklarla gelen baş ağrısıdır’ şeklinde de tanımlanabilir[13]. Migren ataklar halinde seyir göstermekte olup, ataklar arasında semptom oluşturmamaktadır[1].

2.1.2. Epidemiyolojisi

Migren tüm dünyada ve ülkemizde sık görülen primer baş ağrısı bozukluğu olup sıklığı yaş, cinsiyet, ırk ve genetik faktörlere göre değişim göstermektedir. Avrupa ve Amerika’da yapılan prevelans çalışmalarında kadınların %15-18’ inde, erkeklerin ise %6-8’ inde migren tipi baş ağrısı olduğu bildirilmiştir[14]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda 15-55 yaş aralığındaki bireylerde migren prevelansı %16.4 olarak saptanmış olup, bu oranın kadınlarda %21.8, erkeklerde ise %10.9 olduğu ifade edilmiştir[15, 16].

Çocukluk döneminde erkeklerde daha fazla görülürken, ergenlik sonrası dönemde kadınlarda daha sık görülmektedir. Çocukluk çağında kadınlarda aurasız migren insidansının en yüksek olduğu dönem 12-13 yaş aralığı iken (14.1/1000 kişi-yıl), auralı migren insidansının en yüksek olduğu dönem 14-17 yaş aralığıdır (18.9/1000 kişi-yıl). Çocukluk çağındaki erkeklerde ise auralı migren insidansının en yüksek olduğu dönem 5 yaş civarı olup (6.6/1000 kişi-yıl) aurasız migren için ise 10-11 yaş aralığıdır (10/1000 kişi-yıl)[16, 17]. Migren erkeklerde kadınlara kıyasla daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde auralı migren de aurasız migrene göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Aurasız migrenin, özellikle 2. ve 3. dekat olmak üzere yetişkinlik döneminde kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü, auralı migrenin ise her iki cinsten benzer sıklığa sahip olduğu belirtilmiştir[17]. Kadın ve erkekler arasındaki migren sıklığı farkının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber sıklık hormonal değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen kadınlarda postmenapozal dönemde de prevelansın erkeklerden yüksek oluşu, tek nedenin hormonal faktörler olmadığını düşündürmektedir[18]. 40 yaşından sonra her iki cinsten de migren prevelansı ve

insidansında azalma saptanmaktadır. Bu dönemden sonra ortaya çıkan yeni migren olgularına altta yatan başka bir patoloji ihtimali açısından kuşkuyla yaklaşılması gerekmektedir.

Migren prevelansının ırklara göre değişim gösterdiği belirtilmiştir. Beyaz Amerikalılarda %20.4' ünde, Afrika kökenli Amerikalıların %16.2' sinde, Asya kökenli Amerikalıların ise %9' unda migren hastalığına rastlanmaktadır[14].

Soy geçmişinde migren öyküsü olan bireylerin yaşam boyu migren hastalığına yakalanma ihtimalinin normal popülasyona kıyasla 2-4 kat fazla olduğu ifade edilmiştir[19].

2.1.3. Klinik Evreleri

Tipik bir migren atağı dört ana evreden oluşmaktadır. Bunlar ağrıdan günler veya saatler önce başlayan prodrom fazı, ağrıdan hemen önce oluşan aura fazı, baş ağrısı fazı ve ağrıdan sonra meydana gelen postdrom fazıdır. Bu evrelerin hiçbirisi migren tanısı için zorunlu olmayıp mevcudiyetleri kişiden kişiye farklılık göstermektedir.

Prodrom fazı: Hastaların %20-60' ında görülen, ağrı başlangıcından günler veya saatler önce oluşan nörolojik, psikiyatrik ve otonomik belirtileri kapsayan öncü fenomenlerdir. Bu belirtiler kişiden kişiye değişkenlik göstermekle birlikte en sık gözlenen öncü fenomenler yorgunluk/bitkinlik hissi (%72), konsantrasyon güçlüğü (%51) ve ense sertliğidir (%50) [20]. Bunun yanında huzursuzluk, depresyon, uykuya meyil, öfori, hiperaktivite, fotofobi, fonofobi, disfazi, iştahsızlık, sık idrara çıkma, diyare ve konstipasyon gibi belirtiler de gözlenebilmektedir.

Aura fazı: Migren aurası sıklıkla baş ağrının öncesinde veya beraberinde, nadiren de sonrasında gözlenebilen fokal nörolojik (pozitif veya negatif) belirtilerin karışımından oluşmaktadır. Aura belirtileri genelde ağrı öncesindeki 5-20 dk içinde gelişir ve 60 dk içinde sonlanır. Bir saati aşan ve tekrarlayan aura belirtilerinin görüldüğü duruma migren aura statusu denilmektedir. Baş ağrısı genelde auranın bitiminden sonraki 60 dk içinde ortaya çıkmakla birlikte bazen gecikebilir veya hiç oluşmayabilir[21].

Aura belirtileri görsel, duysal ve motor fenomenler ile beyin sapı fonksiyon bozukluklarını içerebilir. Görsel fenomenler genellikle hemianopik nitelikte olup pozitif ve negatif semptomlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Pozitif semptomlar fotopsi gibi basit tipte

veya teikopsi/fortifikasyon spektrumu gibi zigzaglı/kırık çizgiler şeklinde kompleks tipte olabilmektedir. Teikopsi/fortifikasyon spektrumu migrenin en sık görülen aura belirtisi olarak nitelendirilmektedir. Negatif semptomlar ise görme alanındaki değişen büyüklüklerdeki skotomları içermektedir[21]. Bunun dışında özellikle çocuklarda mikropsi, makropsi, metamorfopsi gibi görsel belirtiler de oluşabilmektedir[22].

İkinci sıklıkta görülen aura belirtileri duysal fenomenler olup en sık pareteziler şeklinde kendini göstermektedir. Uyuşukluk elden başlar, kola ve yüze doğru yayılım gösterir, dil ve dudaklar etkilenir ancak bacaklar nadiren tutulur. Duysal belirtilere %18-20 oranında motor belirtiler de eşlik etmektedir. Motor belirtiler genellikle duysal belirtiler eşliğinde gözlenmekte olup tek başına meydana gelmeleri nadirdir. Gerçek motor zaafa ender rastlanır, oluştuğunda ise tek tarafı tutma meyili gösterir[23]. Motor güçsüzlük, hemiparestezi, konuşma bozuklukları ve vertigo gibi aura belirtileri zaman zaman iskemik atak ya da epileptik nöbetle karışabilmektedir. Aura belirtilerinin yavaş yayılması ve 20-60 dk sürmesi ayırıcı tanıda önemlidir[24].

Baş ağrısı fazı: Tipik bir migren baş ağrısı tek taraflı, zonklayıcı ve orta-ağır şiddette olup fiziksel aktivite ile şiddeti artış göstermektedir. Ağrı genellikle tek taraflı olmakla birlikte çift taraflı da meydana gelebilir (%40) veya tek taraflı başlayıp jeneralize olabilir[25]. Ağrı sıklıkla sabah saatlerinde yavaş yavaş başlar ve 2-12 saatte maksimum şiddete ulaşır[26]. Tedavi edilmemiş bir migren baş ağrısının süresi ortalama 24 saat olup yetişkinlerde 4-72 saat, çocuklarda ise 1-48 saat sürmektedir[23]. Hastaların %85' inde ağrı zonklayıcı tipte olup fiziksel aktivite ve başın basit hareketleri ile şiddetlenmektedir. Ağrıya %90 oranında bulantı eşlik ederken hastaların üçte birinde de kusma meydana gelmektedir. Duyularda hassasiyet artışına bağlı fotofobi, fonofobi, osmofobi izlenebilmektedir. Bununla birlikte bulanık, çift görme, halsizlik, çarpıntı, terleme, solukluk, baş dönmesi, sık idrara çıkma, kabızlık, ishal, ense sertliği, depresif duygu durumu, titreme gibi durumlar ağrıya eşlik edebilmektedir. Migrenin ağrı şiddetini değerlendirmede kullanılan visuel analog skalaya (VAS) göre (0:ağrı yok; 10: en şiddetli ağrı) ortalama ağrı şiddeti 7-8 değerindedir[27]. Uyku, karanlık ve sessiz ortam, bol oksijenli ortam, soğuk kompres ve başa baskı uygulamanın ağrı şiddetini azalttığı ifade edilmektedir.

Postdrom fazı: Ağrının azalarak kaybolduğu dönemdir. Hastada bitkinlik, yorgunluk, huzursuzluk hali gözlenebilir. Duygu durum değişiklikleri ve konsantrasyon

güçlüğü izlenebilir. Bazı hastalarda öfori ve yenilenme hissi oluşurken bazı hastalarda depresif duygu durumu meydana gelebilir. İştahta artış ve sık idrara çıkma gözlemlenmektedir[27].

2.1.4. Tanı ve Sınıflaması

Migren hastalarında fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme sonuçları normal bulunur. Bu işlemler baş ağrısına neden olabilecek sekonder nedenleri dışlamak için yapılır. Migren tanısında en önemli adım baş ağrısının karakteristiğine ve eşlik eden semptomlara yönelik ayrıntılı bir anamnez almaktır. İlk olarak 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (IHS) tarafından migren tanı kriterleri belirlenmiştir. Daha sonra 2004 yılında bu kriterler revize edilerek migren alt tiplerinin tanı kriterlerinin de belirtildiği güncel halini almıştır[28].

IHS Migren Sınıflaması (2004)

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
 - 2.1. Tipik auralı migren
 - 2.2. Migren dışı baş ağrısı ile birlikte tipik aura
 - 2.3. Baş ağrısız tipik aura
 - 2.4. Ailesel hemiplejik migren (AHM)
 - 2.5. Sporadik hemiplejik migren
 - 2.6. Baziler migren
3. Çocukluk çağıının periyodik sendromları
 - 3.1. Periyodik kusma
 - 3.2. Abdominal migren
 - 3.3. Çocukluk çağıının benign paroksizmal vertigosu
4. Retinal migren
5. Migren komplikasyonları
 - 5.1. Kronik migren
 - 5.2. Migren statusu
 - 5.3. Enfarktsız persistan aura
 - 5.4. Migrene bağlı enfarkt
 - 5.5. Migrene bağlı epileptik nöbet
6. Olası migren

- 6.1. Olası aurasız migren
- 6.2. Olası auralı migren
- 6.3. Olası kronik migren

2.1.4.1. Aurasız Migren (Yaygın Migren, Hemikraniya Simpleks)

En yaygın görülen migren baş ağrısı tipi olup migren hastalarının %80-85' i bu grupta yer almaktadır. Ağrının öncesinde prodromal semptomlar izlenebilir. Ağrısı tipik olarak devamlı, orta-ağır şiddette, zonklayıcı veya sızlayıcı karakterde olup genellikle tek taraflıdır. Ağrı 1-2 saat içinde şiddetlenir ve tedavi edilmediği takdirde 4-72 saat sürer. Ağrının süresi auralı migrene göre daha uzundur. Ağrıya fotofobi, fonofobi, bulantı, kusma, diürez gibi bulgular eşlik edebilir[29, 30]

Tanı kriterleri:

- A. Aşağıdaki kriterlere (B-D) uygun en az beş migren atağı geçirilmiş olmalı
- B. Tedavisiz veya etkisiz tedavi durumunda 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (15 yaş altı çocuklarda 1-72 saat, 15 yaş üstü bireylerde 4-72 saat)
- C. Baş ağrısının aşağıda belirtilen özelliklerden en az ikisini içermesi
 - 1. Unilateral olma
 - 2. Zonklayıcı özellik
 - 3. Orta ve ağır şiddette ağrı (günlük aktivitelere engel olan)
 - 4. Rutin fiziksel aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi
- D. Ağrı sırasında en az birinin mevcudiyeti
 - 1. Bulantı ve/veya kusma
 - 2. Fotofobi veya fonofobi
- E. Alta yatan başka bir hastalığın olmaması [28, 29]

2.1.4.2. Auralı Migren (Klasik Migren, Oftalmik, Hemiparezik, Hemiplejik ya da Afazik Migren)

5-20 dakikadan uzun süren ve 60 dakika içinde sonlanan fokal nörolojik belirtilerin eşlik ettiği, geri dönüşümlü ve tekrarlayıcı ataklarla karakterize migren baş ağrısı tipidir. Migren hastalarının %10-15' inde görülür. Hastaların %65' inde görsel

semptomlar bulunur. Bunun dışında pareteziler, tek taraflı güçsüzlük gibi motor bozukluklar, konuşma bozuklukları, çeşitli serebral belirtiler ya da beyin sapı belirtileri izlenebilir. Auradan sonra görülen baş ağrısının niteliği aurasız migren tipi baş ağrısıyla benzerlik gösterir ancak nadiren auradan sonra baş ağrısı oluşmayabilir.

Tanı kriterleri:

- A. B ölçütlerini taşıyan en az iki atak geçirilmiş olmalı
- B. Aşağıdaki özelliklerden en az üçünün mevcudiyeti
 1. Bir ya da daha fazla sayıda, tümüyle geri dönüşümlü olan, fokal serebral, kortikal ve/veya beyin sapı disfonksiyonuna işaret eden aura belirtilerinin olması
 2. Dört dakikadan uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi veya daha kısa sürede art arda meydana gelen en az iki aura belirtisinin olması
 3. Aura belirtilerinin 60 dakikadan uzun sürmemesi
 4. Aurayı takip eden 60 dakika içinde baş ağrısının oluşması (aura öncesinde veya aura ile birlikte de başlayabilir.)
- C. Altta yatan organik bir bozukluk olmamalı

2.1.4.2.1. Tipik Auralı Migren

Görsel ve/veya duyuşal ve/veya konuşma bozukluklarına dair belirtilerin olduğu auralı migren tipidir.

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az iki atak geçirilmiş olmalı
- B. Aura belirtileri kas gücü kaybı olmaksızın aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı
 1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (yanıp sönen ışıklar veya çizgiler) ve/veya negatif (görme kaybı) görsel semptomlar
 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (iğne batması) ve/veya negatif (hissizlik) duyuşal semptomlar
 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalı
 1. Homonim ve/veya unilateral duyuşal semptomlar

2. 5 dakikadan uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 5 dakika içerisinde veya daha uzun sürede art arda oluşan çok sayıda farklı aura belirtileri
 3. Semptomların 5 dakikadan uzun 60 dakikadan kısa sürmesi
- D. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde ortaya çıkan aurasız migren için B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı
- E. Altta yatan organik bir bozukluk olmamalı

2.1.4.2.2. Migren Dışı Baş Ağrısı ile Birlikte Tipik Aura

Görsel ve/veya duyuşsal ve/veya konuşma bozuklukları içeren tipik aurası olan ancak baş ağrısı özelliklerinin aurasız migren baş ağrısının tanı ölçütlerini karşılamadığı migren alt tipidir.

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az iki atak geçirilmiş olmalı
- B. Aura belirtileri kas gücü kaybı olmaksızın aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı
 1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (yanıp sönen ışıklar veya çizgiler) ve/veya negatif (görme kaybı) görsel semptomlar
 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (iğne batması) ve/veya negatif (hissizlik) duyuşsal semptomlar
 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalı
 1. Homonim ve/veya unilateral duyuşsal semptomlar
 2. 5 dakikadan uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 5 dakika içerisinde veya daha uzun sürede art arda oluşan çok sayıda farklı aura belirtileri
 3. Semptomların 5 dakikadan uzun 60 dakikadan kısa sürmesi
- D. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde ortaya çıkan aurasız migren için B-D ölçütlerini karşılamayan baş ağrısı
- E. Altta yatan organik bir bozukluk olmamalı

2.1.4.2.3. Baş Ağrısız Tipik Aura

Görsel ve/veya duyuşsal ve/veya konuşma bozuklukları içeren tipik aurayı baş ağrısının takip etmediğı migren alt tipidir.

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az iki atak geçirilmiş olmalı
- B. Aura belirtileri kas gücü kaybı olmaksızın aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı
 - 1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (yanıp sönen ışıklar veya çizgiler) ve/veya negatif (görme kaybı) görsel semptomlar
 - 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (iğne batması) ve/veya negatif (hissizlik) duyuşsal semptomlar
 - 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalı
 - 1. Homonim ve/veya unilateral duyuşsal semptomlar
 - 2. 5 dakikadan uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 5 dakika içerisinde veya daha uzun sürede art arda oluşan çok sayıda farklı aura belirtileri
 - 3. Semptomların 5 dakikadan uzun 60 dakikadan kısa sürmesi
- D. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde baş ağrısı oluşmamalı
- E. Altta yatan organik bir bozukluk olmamalı

2.1.4.2.4. Ailesel Hemiplejik Migren (AHM)

Değişen derecelerde motor zaafın izlendiğı aurayla birlikte olan migren alt tipidir. Hastaların birinci veya ikinci dereceden akrabalarında da kas gücü kaybı ile karakterize auralı migren öyküsü bulunmaktadır. Otozomal dominant kalıtım göstermekle birlikte penetransı değişkendir. Etkilenmiş ailelerin %60' ında kromozom 19p13' e lokalize edilmiş genin bu durumdan sorumlu olduğu ifade edilmiştir[31].

AHM ve sporadik hemiplejik migren, hemiplejik migrenin iki alt grubu olup her ikisi de çocukluk döneminde başlar ve genellikle yetişkinlikte sonlanır. Hemiplejik migren sıklıkla tipik migrene göre daha erken yaşta başlangıç gösterir[antepm14]. Hemipleji auranın bir parçası olup bir saat içerisinde sonlanabileceğı gibi auradan bağımsız olarak

günler veya haftalarca da devam edebilir. Bu sendromda aurasız migren, auralı migren veya uzamış ağır aura dönemleri izlenebilir. Hastalarda eş zamanlı ateş, şuur bulanıklığı, BOS' da pleositoz, menenjizm görülebilir. Hastalarda migren ataklarından bağımsız olarak ilerleyici serebellar ataksi meydana gelebilir. Baş ağrısı hemipareziden önce görülebilir ya da hiç oluşmayabilir. Hemiparezi ani başlangıçlı olabilir ve bazen inmeyi taklit edebilir[31].

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az iki atak geçirilmiş olmalı
- B. Aura belirtileri tamamen geri dönüşümlü olan ve değişen derecelerdeki kas gücü kaybı ile birlikte aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı
 - 1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (yanıp sönen ışıklar veya çizgiler) ve/veya negatif (görme kaybı) görsel semptomlar
 - 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (iğne batması) ve/veya negatif (hissizlik) duyuşal semptomlar
 - 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalı
 - 1. Homonim ve/veya unilateral duyuşal semptomlar
 - 2. 5 dakikadan uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 5 dakika içerisinde veya daha uzun sürede art arda oluşan çok sayıda farklı aura belirtileri
 - 3. Semptomların 5 dakikadan uzun 60 dakikadan kısa sürmesi
 - 4. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde ortaya çıkan aurasız migren için B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı
- D. 1. veya 2. dereceden akrabaların en az birinde A-E kriterlerini taşıyan migren bulunmalı
- E. Altta yatan organik bir bozukluk olmamalı

2.1.4.2.5. Sporadik Hemiplejik Migren

Kas gücü kaybı ile karakterize auralı migren alt tipidir. AHM' den farklı olarak aile öyküsü bulunmamaktadır.

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az iki atak geçirilmiş olmalı
- B. Aura belirtileri tamamen geri dönüşümlü olan ve değişen derecelerdeki kas gücü kaybı ile birlikte aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımalı
 - 1. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (yanıp sönen ışıklar veya çizgiler) ve/veya negatif (görme kaybı) görsel semptomlar
 - 2. Tamamen geri dönüşümlü pozitif (iğne batması) ve/veya negatif (hissizlik) duyuusal semptomlar
 - 3. Tamamen geri dönüşümlü disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini taşımalı
 - 1. Homonim ve/veya unilateral duyuusal semptomlar
 - 2. 5 dakikadan uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 5 dakika içerisinde veya daha uzun sürede art arda oluşan çok sayıda farklı aura belirtileri
 - 3. Semptomların 5 dakikadan uzun 60 dakikadan kısa sürmesi
 - 4. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içinde ortaya çıkan aurasız migren için B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı
- D. 1. veya 2. dereceden akrabalarda A-E kriterlerini taşıyan migren bulunmamalı
- E. Altta yatan organik bir bozukluk olmamalı

2.1.4.2.6. Baziler Migren

Beyin sapı ve/veya her iki hemisferden kaynaklanan ancak motor zaaf içermeyen aura belirtilerinin izlendiği migren alt tipidir.

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az iki atak geçirilmiş olmalı
- B. Aura kas gücü kaybı olmaksızın aşağıdaki semptomlardan en az iki tanesini içermeli ve bunlar tamamen geri dönüşümlü olmalı:
 - 1. Dizartri
 - 2. Vertigo
 - 3. Tinnitus
 - 4. İşitme kaybı

5. Her iki gözde nasal ve temporal görme alanında görsel belirtiler
6. Diplopi
7. Ataksi
8. Bilinç bozukluğu
9. Eş zamanlı iki taraflı pareteziler

C. Aşağıdaki özelliklerden en az birini taşımali

1. 5 dakikadan uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura belirtisi ya da 5 dakika içerisinde veya daha uzun sürede art arda oluşan çok sayıda farklı aura belirtileri
2. Semptomların 5 dakikadan uzun 60 dakikadan kısa sürmesi

D. Aura sırasında veya sonrasında 60 dakika içinde ortaya çıkan aurasız migren için B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı

E. Altta yatan organik bir bozukluk olmamalı

2.1.4.3. Çocukluk Çağının Periyodik Sendromları

Çocukluk çağının periyodik sendromları genellikle migren öncüsü niteliğindedir. Bu çocuklar yetişkinlik çağına ulaştığında sıklıkla migren baş ağrısına sahip olurlar.

2.1.4.3.1. Siklik Kusma

Çocukluk çağında tekrarlayan yoğun mide bulantısı ve kusma atakları ile karakterizedir. Ataklara solukluk ve halsizlik eşlik eder. Ataklar arasında semptomlar tamamen düzelir.

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az beş atak geçirilmiş olmalı
- B. 1 saatten uzun 5 günden kısa süren, her hastada kendine özgü tarzda meydana gelebilen tekrarlayıcı yoğun mide bulantısı ve kusma atakları
- C. Atak sırasında en az 1 saat boyunca, saatte en az 4 kez kusma olmalı
- D. Ataklar arasında semptom izlenmemeli
- E. Altta yatan başka bir bozukluk olmamalı

2.1.4.3.2. Abdominal Migren

Özellikle çocuklarda görülen 1-72 saat süren karın ağrısı atakları ile karakterize idiyopatik, tekrarlayıcı bir bozukluktur. Ağrı orta şiddette olup vazomotor semptomlar, mide bulantısı ve kusma ile birliktelik gösterebilir. Ataklar arasında hasta tamamen normale döner.

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az beş atak geçirilmiş olmalı
- B. 1-72 saat süren karın ağrısı atakları (tedavisiz veya etkin olmayan tedavi altında)
- C. Aşağıdaki özelliklerin tümünü taşıyan abdominal ağrı
 - 1. Orta hatta, periumblikal bölgede hissedilen veya tam lokalize edilemeyen ağrı
 - 2. Belirsiz veya 'sadece acıyan' nitelikte ağrı
 - 3. Orta veya yoğun şiddette ağrı
- D. Abdominal ağrıya aşağıdakilerden en az ikisi eşlik etmeli
 - 1. İştahsızlık
 - 2. Mide bulantısı
 - 3. Kusma
 - 4. Solukluk
- E. Altta yatan başka bir bozukluk bulunmamalı

2.1.4.3.3. Çocukluk Çağının Benign Paroksizmal Vertigosu

Herhangi bir hastalığı bulunmayan çocuklarda aniden gelişen ve kendiliğinden geçen kısa süreli baş dönmesi atakları ile karakterize yineleyici bir bozukluktur.

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az beş atak geçirilmiş olmalı
- B. Aniden gelişen ve dakikalar ile saatler içinde spontan olarak düzelen çok sayıda şiddetli baş dönmesi atağı
- C. Ataklar arasında tüm nörolojik muayene , vestibüler ve odyometrik fonksiyonlar normal olmalı
- D. Elektroensefalogram normal olmalı

2.1.4.4. Retinal Migren

Tekrarlayan ataklar halinde migren baş ağrısı ile birlikte sintilasyon veya skotom gibi monooküler görsel semptomların meydana geldiği migren alt tipidir[32]. Semptomlar genellikle geçicidir ancak nadiren de olsa retinal arter tıkanıklığına bağlı kalıcı görme azalması bildirilmiştir[33].

Tanı kriterleri:

- A. B-D ölçütlerini karşılayan en az iki atak geçirilmiş olmalı
- B. Muayene ya da atak sırasında hastanın mevcut durumu çizmesi ile onaylanan tamamen geri dönüşümlü görsel fenomenlerin atak sırasında oluşması (sintilasyon, skotom, körlük vb.)
- C. Görsel belirtiler sırasında veya sonrasındaki 60 dk içerisinde aurasız migren baş ağrısı kriterlerini taşıyan baş ağrısının oluşması
- D. Ataklar arasında oftalmolojik muayene normal olmalı
- E. Altta yatan başka bir bozukluk olmamalı

2.1.4.5. Migren Komplikasyonları

2.1.4.5.1. Kronik Migren

İlaç aşırı ve kötüye kullanımı olmamasına rağmen, 3 aydan uzun süren, ayda 15 veya daha fazla gün görülen migren baş ağrısı olarak bilinir[28]. Hastalık tipik olarak 13-19 yaşlar arasında ya da yirmili yaşların başında başlar, sıklığı giderek artan auralı veya aurasız migren atakları şeklinde kendini gösterir. Kadınlarda menstruasyon dönemlerinde belirgin alevlenmeler meydana gelebilir.

Tanı kriterleri:

- A. Aurasız migren için C-D ölçütlerini karşılayan, en az 3 ay süreyle, ayda 15 veya daha fazla gün süren baş ağrısı
- B. Altta yatan başka bir bozukluk olmamalı

2.1.4.5.2. Migren Statusu

Tedavi uygulanmasına rağmen 72 saatten uzun süren şiddetli baş ağrısı ile karakterize migren alt tipidir[18]. Şiddetli ve uzun süren baş ağrısına yoğun bulantı, kusma

eşlik eder. Emosyonel stres, depresyon, anksiyete, ilaç aşırı kullanımı, diyet gibi tetikleyici faktörlere bağlı oluşabilir[34]. Tanı konulmadan önce organik nedenlerin mutlaka dışlanması gerekir.

Tanı kriterleri:

- A. Süre dışında aurasız migren baş ağrısı ölçütlerini karşılayan baş ağrısı
- B. Baş ağrısı aşağıdaki iki özelliği de taşımali
 1. 72 saatten uzun sürme
 2. Yoğun şiddette olma
- C. Altta yatan başka bir bozukluk olmamalı

2.1.4.5.3. Enfarktsız Persistan Aura

Bir haftadan uzun süren aura belirtileri olan ve radyolojik olarak enfarkt bulgusu gösterilemeyen auralı migren ile karakterizedir.

Tanı kriterleri:

- A. Auralı migreni olan hastada oluşan atak, aura semptomlarının 1 haftadan uzun sürmesi dışında önceki ataklarla aynı özellikte olmalı
- B. Altta yatan başka bir bozukluk olmamalı

2.1.4.5.4. Migrene Bağlı Enfarkt

İskemik beyin lezyonu ile ilişkili bir veya daha fazla aura ile karakterize migren alt tipidir. Nöroradyolojik görüntülemeye ilgili beyin bölgesinde iskemik enfarkt tespit edilir.

Tanı kriterleri:

- A. Bir veya daha fazla aura semptomunun 60 dakikadan uzun sürmesinin dışında, önceki auralı migren atakları ile aynı nitelikte olan atak
- B. Nöroradyolojik görüntülemeye ilgili beyin bölgesinde iskemik enfarkt tespit edilmesi
- C. Altta yatan başka bir bozukluk olmamalı

2.1.4.5.5. Migrenin Bağlı Epileptik Nöbet

Migren aurası tarafından tetiklenen epileptik nöbet ile karakterizedir. Migralepsi olarak da adlandırılmaktadır.

Tanı kriterleri:

- A. Auralı migren tanı kriterlerine uyan migren varlığı
- B. Aura sırasında veya sonrasındaki 60 dakika içerisinde epilepsi atağının tanı ölçütlerini karşılayan nöbet geçirilmesi

2.1.4.6. Olası Migren

Baş ağrısı migren tanı kriterlerini bir ölçüt dışında karşılıyorsa olası migren olarak nitelendirilir. Migrenöz bozukluk olarak da adlandırılır.

2.1.4.6.1. Olası Aurasız Migren

Tanı kriterleri:

- A. Aurasız migrenin A-D tanı kriterlerinden biri dışında diğerlerini karşılayan ataklar geçirilmesi
- B. Altta yatan başka bir bozukluk olmamalı

2.1.4.6.2. Olası Auralı Migren

Tanı kriterleri:

- A. Auralı migrenin A-D tanı kriterlerinden biri dışında diğerlerini karşılayan ataklar geçirilmesi
- B. Altta yatan başka bir bozukluk olmamalı

2.1.4.6.3. Olası Kronik Migren

Tanı kriterleri:

- A. Aurasız migren için C-D ölçütlerini karşılayan, en az 3 ay süreyle, ayda 15 veya daha fazla gün süren baş ağrısı

B. Altta yatan başka bir bozukluk olmamalı (Baş ağrısına neden olabilecek ölçüde aşırı ilaç kullanım öyküsü vardır.)

2.1.5. Migren ve Potansiyel Tetikleyiciler

Migren atağı hiçbir neden yokken meydana gelebileceği gibi tetikleyici durumlara bağlı olarak da oluşabilir. Bu tetikleyici durumların türü ve sayısı kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Stres, uykusuzluk ve açlık en sık görülen tetikleyici durumlardır. Potansiyel tetikleyici durumlar şöyle sıralanabilir[35]:

- Fizyolojik ve hormonal değişiklikler (menarş, menstruasyon, gebelik, doğum, menapoz vb.)
- Az ya da fazla uyuma
- Diyet (çikolata, alkol, peynir, turunçgil, monosodyum glutamat, aspartam vb.)
- Açlık
- Psikolojik faktörler (stres, anksiyete, üzüntü, depresyon vb.)
- Fiziksel ve çevresel faktörler (iklim, basınç, parlak ışık vb.)
- İlaçlar (histamin, reserpin, nitrogliserin, oral kontraseptif vb.)
- Diğer etkenler (aşırı egzersiz, yorgunluk vb.)

2.1.6. Migren Patofizyolojisi

Migren patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Migren patogenezi açıklamaya yönelik çok sayıda teori ortaya atılmıştır. Bunlardan başlıcaları şunlardır:

2.1.6.1. Vasküler Teori

Migren patofizyolojisini açıklamaya yönelik ilk bilimsel teori olan klasik vasküler teori 1938 yılında John Graham ve Harold Wolff tarafından ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre intrakraniyal arterlerdeki vazokonstriksiyon migren atağını başlatır ve sonrasında rebound olarak oluşan uzun süreli vazodilatasyonla birlikte gelişen perivasküler sinir aktivasyonu tipik zonklayıcı baş ağrısına neden olur. Ergotaminin kan damarlarında daralma yaparak migren tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesi bu teoriyi desteklemiştir[36]. Atak sırasında görülen ekstrakraniyal damarlarda genişleme

ve pulsasyonlar da bu görüşü desteklemektedir. Ancak son dönemde yapılan çalışmalar sonucunda vasküler teorisinin tek başına migren patofizyolojisini açıklamada yetersiz olduğu kanısına varılmıştır[36-38].

2.1.6.2. Nörovasküler Teori

Entegre nörovasküler teori son yıllarda migren patofizyolojisini açıklamada daha fazla kabul görmektedir. Bu teoriye göre atak sırasında ilk olarak nöronal aktivasyon meydana gelmekte, bunun sonucunda da ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmaktadır. Bu vasküler dilatasyon ise daha fazla trigeminal sinir aktivasyonu yaparak, CGRP, P maddesi gibi nöropeptidlerin salınımını artırmakta ve ağrının şiddetlenmesine yol açmaktadır. Bu yaklaşım trigeminal sinirden nöropeptid salınımını önleyecek yeni ilaçların geliştirilmesini sağlamıştır[37].

2.1.6.3. Nörojenik İnflamasyon, Nöropeptidler ve Migren

Trigeminal sinirin oftalmik dalı beyin zarlarından pia, araknoid ve dura matardeki damarlar ile intrakraniyal damarların proksimal kısımlarını innerve etmektedir. Trigeminal aksonların ve ağrı reseptörlerinin perivasküler yerleşimi meninksleri ağrıya duyarlı kılarken, bu innervasyondan yoksun olan beyin parankimi ağrıya duyarsızdır. Trigeminal sinir uçlarındaki nosiseptörler tarafından algılanılan ağrı duyusu trigeminal sinirin aksonları ve gangliyonu aracılığı ile ikinci nöron olan servikal sinirden bulbusa kadar uzanan nükleus kaudalis trigeminalise (NCT) iletilir. Oluşan uyarı antidromik olarak ilerleyerek nörojenik inflamasyona neden olur. Nörojenik inflamasyon nedeniyle trigeminal sinirin periferik aksonlarından ekstrasvasküler alana salınan CGRP, substance P, nörokinin A, somatostatin gibi nöropeptidler; vazodilatasyon, kan akımı artışı ve plazma protein ekstravazasyonuna (PPE) yol açar. Vazodilatasyon ve PPE trigeminal sinirin perivasküler aksonlarının uyarımını artırarak ağrının şiddetlenmesine sebep olmaktadır[39-41]. Migren atakları sırasında başta CGRP olmak üzere bir çok nöropeptidin intrakraniyal vasküler yataktaki düzeyinin arttığı ve serotonin agonistleri ile tedavi sonrası normal seviyeye döndüğü gösterilmiştir[42]. Yapılan çalışmalarda CGRP' nin ağrı duyusunun algılanmasını düzenlediği, P maddesinin yapımını artırarak eksisatör aminoasitlerin etkilerini artırdığı, nörotrofik etkisinin olduğu ve asetil kolin reseptörlerinin sentezini artırdığı ifade edilmiştir[42].

Migren tedavisinde kullanılan ilaçların tümü hayvan modellerinde trigeminal sinir uyarımı sonucu oluşan dura materdeki PPE' yi inhibe eder. Tedavide kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİD) da dura materdeki PPE' yi inhibe ederek rahatlama sağlamaları migren patogenezinde meningeal nörojenik inflamasyonun rol aldığını desteklemektedir[43, 44].

Moskowitz ve ark.[45] ratlarda yaptığı deneysel çalışmalar sonucunda steril nörojenik inflamasyonun migrene neden olduğunu ifade etmiştir. Dimitriadou ve ark.[46] trigeminal sinirin uyarılması sonucu dura materde mast hücre degranülasyonu ve postkapiller hücrelerde trombosit kümeleşmesi olduğunu göstermiştir. Ratlarda retinal anjiyografi görüntüleme tekniği kullanılarak yapılan başka bir çalışmada da trigeminal gangliyonun elektriksel stimülasyonunun ardından PPE oluştuğu gösterilmiştir[46].

2.1.6.4. Trigeminal Vasküler Sistem

Nörojenik inflamasyonun da yer aldığı trigeminal vasküler modele göre migren atağında önce beyin sapı ve trigeminal sistem aktivasyonu olmakta, bunun sonucunda da nörojenik inflamasyon meydana gelmektedir. İnflamasyon sonrasında da serebral kan akımında değişiklikler gözlenmekte ve baş ağrısı oluşmaktadır[47, 48]. Migren baş ağrısının genellikle tek taraflı oluşu trigeminal vasküler teoriyi desteklemektedir. Trigeminal sistemi aktive eden faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte lokal ya da sistemik bir inflamasyon ve/veya oksidatif stres bu duruma neden olabilir. Trigeminal sistemden salınan proinflamatuvar sitokin ve nöropeptidler, vazodilatasyon, inflamasyon, lökosit aktivasyonu, trombosit hasarı ve PPE' ye neden olmaktadır. Tekrarlayan steril vasküler inflamasyon kranial kan damarlarında endotel hasarına yol açabilir. Endotel hasarına bağlı gelişen trombozis migrende serobrovasküler hastalıkların görülme sıklığındaki artışın nedeni olabilir[49].

2.1.6.5. Nörojenik Hipotez ve Kortikal Yayılan Depresyon (CSD)

Aura dönemi migren hastalığının en fazla araştırılan, anatomik lokalizasyonu, baş ağrısı ile ilişkisi ve genetiği en fazla bilinen dönemidir. Beyin parankiminin oksipital lobundan kaynaklanan, yayılma gösteren nöronal ve glial eksitasyonun aura döneminin görsel belirtilerinden sorumlu olduğu ifade edilmiştir[37]. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET)

görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda, görsel aura semptomlarının temelinde LEAO' nun kortikal yayılan depresyon dalgalarının bulunduğu gösterilmiştir[50]. Kortikal yayılan depresyon; kortikal potansiyelde ani bir düşüş, ekstraselüler iyon ve nörotransmitterlerde geçici artış, hiperemi ve bunları takip eden uzun süreli kan akımında ve nöronal uyarılabilirlikte azalma ile karakterize olan bir dalganın yavaşça (3 mm\dk) yayılarak korteks boyunca ilerlemesidir. Aura döneminde, öncesinde fokal hipereminin gözlenebildiği oksipital korteksden başlayarak öne doğru 2-3 mm\dk hızla yayılım gösteren kan akımında azalma (oligemi) olduğu ifade edilmiştir[22, 26]. Aura döneminde oluşan bu kortikal oligeminin baş ağrısı döneminde de devam ettiği ve bazı aurasız migren ataklarında da izlenebildiği bildirilmiştir. Son yıllarda kullanıma girmiş olan Laser speckle adlı görüntüleme yöntemi ile aura ve migren arasındaki neden sonuç ilişkisi daha net bir şekilde gösterilmiştir. Bu teknik ile serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenebilmiş ve CSD' nin trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği gösterilmiştir[51, 52]. Korteks CSD sonrası oligemi fazındayken ağrıya duyarlı dura materde 45 dk süren vazodilatasyon ve kan akımı artışı izlenmiş; bu cevabın trigeminal sinir innervasyonuna bağlı olduğu ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı çekirdekleri de aktive ettiği bildirilmiştir. Aynı zamanda CSD' nin trigeminal siniri aktive ederek dura materde nörojenik inflamasyona neden olduğu ve matriks metalloproteinazlarını aktive ederek kan beyin bariyerinde bozulmaya yol açtığı ifade edilmiştir[40].

Migren hastalarının ataklar arası dönemdeki düşük uyarılma eşiğinden; defektif mitokondriyel oksidatif fosforilasyon, hücre içi magnezyum seviyesindeki azalma, nörotoksik aminoasit düzeylerindeki artış ve kalsiyum kanal fonksiyonlarındaki bozulma sorumlu tutulmuştur[53].

2.1.6.6. Serotonin ve Migren

Serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT) beyin sapı başta olmak üzere nöronal merkezlerde ve serebral kapillerlerde yoğun olarak bulunmaktadır[54]. Serotonin periferde ağrı oluşturunca etki gösterirken, santral sinir sisteminde ağrı impulslarını inhibe eden bir nöromediyatör olarak görev yapmaktadır. Serotonin büyük damarlarda vazokonstriksiyon yaparken, arteriyol ve kapillerlerde vazodilatasyona neden olduğu bilinmektedir.

Migrenin nörofarmakolojisine yönelik yapılan çalışmalarda migren patofizyolojisinin serotonin ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Migren atağı sırasında idrarda serotonin metaboliti olan 5-Hidroksiindolasetik asit (5-HİAA) atılımının arttığı ve trombositlerdeki 5-HT düzeyinde ani düşme olduğu bildirilmiştir[44, 55]. 5-HT düzeyindeki azalmanın migren atağını başlatabildiği, intravenöz 5-HT verilmesiyle de atağın sonlandırılabilirdiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda migren hastalarında hem atak sırasında hem de ataklar arasında trombositlerdeki serotonin salınımında bozulma olduğu ifade edilmiştir[56]. Bununla birlikte trombositlerin patogenezdaki etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Serotonin reseptörlerinden olan 5-HT_{1BD} reseptörlerinin trigeminal akson uçlarında çok sayıda bulunduğu, nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir[57]. 5-HT_{1BD} reseptör agonisti olan ergot alkaloidleri ve triptanlar migren tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır.

2.1.6.7. İmmünoloji ve Migren

Kan beyin bariyerinin mevcudiyeti, santral sinir sisteminde lenfatik drenajın bulunmaması, beyinin transplante edilen dokuya tolerans göstermesi ve inflamatuvar olaylarda beyin ödemi görülmemesi nedeniyle uzun yıllar beyinin immünolojiden yoksun bir alan olduğuna inanılmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bilinenin aksine santral sinir sisteminin (SSS) immünolojik açıdan oldukça aktif olduğ u ve SSS' nin yapısal elemanlarının inflamatuvar olaylara önemli oranda katkıda bulunduğu gösterilmiştir[48, 58, 59].

Migrende ağrı hissinin oluşumunda ve modülasyonunda nöroimmün etkileşimlerin önemli olduğ u düşünölmektedir. SSS' deki immün yanıtın ilk aşamasının mikrogliyal aktivasyon olduğ u düşünölmektedir. Aktive olan gliya hücrelerinden salınan kimyasal mediatörler ağrı reseptörlerini uyarak hiperaljezi oluşturmaktadır[60]. Gliyal hücrelerle birlikte astrositler, makrofaj ve monositlerden salınan TNF-alfa, IL-1, IL-6, prostaglandin E2 (PGE2), nöron büyüme faktörü (NGF), N-metil-D-aspartat (NMDA) gibi mediyatörlerin inflamasyon ve ağrı oluşumunda önemli role sahip olduğ u düşünölmektedir[61, 62]. Migren hastalarında, atopik bozukluklar ve enfeksiyöz hastalıklara sıkça rastlanması bu görüşü desteklemektedir[59].

2.1.6.8. Oksidatif Stres ve Migren

Serbest radikal oluşumunun antioksidan aktiviteyi aştığı durum olarak tarif edilen oksidatif stresin migren patogeneğinde rolü olabileceğine işaret eden çalışmalar mevcuttur[63]. Lipit peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehit (MDA), oksidatif stresin başlıca göstergelerindendir. MDA ve diğer serbest radikaller membran fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Aynı zamanda lipooksijenaz aktivasyonu ve prostasiklin inhibisyonu yaparak prostasiklin/tromboksan dengesini bozarlar. Bu durum kan akımında azalma ve katekolamin salınımında artışa neden olur. Bunun sonucunda da trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumuna sebep olurlar. Serebral kan dolaşımında meydana gelen trombosit agregasyonunun fokal serebral hipoksiye neden olarak migren atağını tetikleyebileceği düşünülmektedir[63, 64].

Sonuç olarak; yapılan çok sayıda çalışma ve ortaya atılan teoriye rağmen migren patofizyolojisini tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir. Güncel veriler ışığında migren; nörovasküler disfonksiyon, nörojenik inflamasyon ve kortikal yayımlı depresyon mekanizmalarının birlikte oluşturduğu, trigeminal sinirin santral ve periferel ağrı yollarının rol aldığı, kompleks patofizyolojiye sahip nörovasküler bir hastalık olarak tanımlanmıştır[49]. Genetik yatkınlığı olan bireylerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerin tetiklemesi sonucunda gelişen nöronal-vasküler olaylar zincirinin migren baş ağrısına neden olduğu ifade edilmektedir.

2.1.7. Migren Genetiği

Migrenin ailesel geçiş yönünü ve çeşitli kromozom bölgeleriyle ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aurasız migreni olan bireylerin birinci dereceden akrabalarında normal topluma kıyasla aurasız migren görülme riskinin 1.9 kat arttığını, auralı migreni olan bireylerin birinci dereceden akrabalarında ise auralı migren görülme sıklığının 4 kat arttığını bildiren toplum temelli migren aile çalışmaları mevcuttur[65]. Monozigot ikizlerde migren görülme sıklığının dizigot ikizlere kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir[19, 66]. İkiz çalışmaları migren etyolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Migrenin genetik geçiş özelliğine yönelik yapılan bazı çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiş ve bu durum migrenin değişken penetrans gösterebilen poligenik ve multifaktöriyel kalıtıma sahip olmasına bağlanmıştır.

Migren genetiğine yönelik yapılan çalışmalar; ailesel hemiplejik migrenin serebral otozomal dominant arteriyopati, subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati (CADASIL) ile birlikteliğinin fark edilmesinden sonra hız kazanmıştır[67]. CADASIL ve AHM birlikteliğini inceleyen çalışmalarda AHM hastalarının %50' sinde kromozom 19p13' te mutasyon olduğu saptanmıştır[67]. Kromozom 19p13' te yer alan beyin-spesifik P/Q tip kalsiyum kanal alfa-1 subunit genindeki (CACNL1A4) mutasyonun AHM ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir[68]. AHM, auralı migrenin nadir görülen bir genetik alt tipi olsa da auralı ve aurasız tipik migrenle benzer klinik göstermesi, onlarla ortak patofizyolojiye sahip olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle diğer migren formlarına yönelik de genetik çalışmalar yapılmıştır. Ancak genetik heterojenite nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), angiotensin converting enzim (ACE) ve matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) genlerinin migren patogenezinde önemli role sahip olduğu ifade edilmektedir[69-73].

2.1.8. Migren ve Komorbid Hastalıklar

İlk kez Feinstein tarafından tanımlanan komorbidite terimi, tesadüf dışı bir ilişki sonucunda iki hastalığın bir arada görülmesi durumudur. Migren; nörolojik, psikiyatrik, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalıkla komorbidite göstermektedir.

2.1.8.1. Migren ve İnme

Migren ve inmenin birlikte sıkça görüldüğünü ifade eden pek çok çalışma bulunmaktadır[74-77]. Günümüzde migren ve inme birlikteliğinin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak her ikisinin de fokal nörolojik defisit, serebral kan akımında değişme ve baş ağrısı ile ilişkili kronik nörolojik bozukluk olması migren ve inmenin ortak patofizyolojik temellere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Migren hastalarında koagülasyon faktörleriyle ilişkili genetik bozuklukların, hiperkoagülopati ve trombozis riskini artırdığı ifade edilmektedir[78].

Auralı migren ile posterior dolaşımda meydana gelen inmeler arasındaki ilişki daha belirgindir. Uzamış migren auraları sonucunda inme meydana gelebilir ve bu durum migrenöz enfarkt olarak adlandırılır. Migren, 50 yaş altı kadınlarda görülen inmelerin %1-17' sinden sorumlu tutulmaktadır[77].

Migrenin inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu, 50 yaş altı kadınlarda inme riskini dört kat artırdığı ifade edilmiştir. Bu riskin beraberinde sigara ve oral kontraseptif kullanımı ile dokuz kata kadar çıkabildiği bildirilmiştir[79].

Migren ile inme arasındaki ilişkiyi dört grupta inceleyen bir sınıflama yapılmıştır. Bu dört grup şu şekilde tarif edilebilir: migren ile birlikte görülen inme, migrene benzer klinik özellikler gösteren inme, migrenle tetiklenmiş inme ve belirsiz durumlar.

2.1.8.2. Migren ve Epilepsi

Toplumda epilepsi %0.05 oranında görülürken, migren hastalarında bu oran %5.9 olarak bildirilmiştir. Epileptik hastalarda ise migren prevelansının %8-23 arasında olduğu ifade edilmiştir[80]. Beyindeki nörotransmitter değişiklikleri ve hipereksitabilite, migren ve epilepsi komorbiditesinin nedeni olabilir.

Auralı migrenin kompleks parsiyel nöbetlerden ayırımın yapılması önem arz etmektedir. Beş dakikadan uzun süren ve özellikle görsel fenomenlerle ilişkili olan durumlar auralı migren lehine düşünülürken, beş dakikadan kısa süren ve otomatizma gibi diğer fenomenlerle ilişkili olan durumlar ise epileptik nöbet lehine yorumlanır[81].

2.1.8.3. Migren ve Psikiyatrik Hastalıklar

Depresyon, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk, fobi ve intihar meyili gibi psikiyatrik bozukluklara migren hastalarında sıkça rastlanılmaktadır. Genel olarak anksiyete migren atağı başlangıcında veya öncesinde gözlenirken, depresif belirtiler atak bitiminde oluşmaktadır[82]. Yaygın anksiyete bozukluğu ve majör depresyona normal topluma kıyasla migren hastalarında daha sık rastlanıldığını ifade eden çalışmalar mevcuttur[83-86]. Bu birlikteliğin nedeni serotonerjik disfonksiyon, santral sensitizasyon ve aşırı ilaç kullanımı olabilir[84].

2.1.8.4. Migren ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Migren hastalığının kardiyovasküler hastalıklarla birlikteliğine yönelik yapılan farklı çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Migrende görülen inflamatuvar sürecin ateroskleroz ve vasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğu düşünülmektedir. Migren hastalarında koroner arter hastalığı sıklığı değişmezken; anjina prevelansının üç kat arttığı ifade edilmiştir[87]. Migren atağı sırasında diyastolik

hipotansiyon meydana geldiği bildirilmiştir[88-90]. Migrenli kadın hastaların gestasyonel hipertansiyon açısından risk altında olduğu belirtilmiştir[91].

2.1.9. Migren Tedavisi

Etkin migren tedavisinin ilk adımını doğru teşhisle birlikte hastanın ayrıntılı bilgilendirilmesi oluşturmaktadır. Hastanın tanısı, belirtileri ve eşlik eden rahatsızlıkları göz önünde bulundurularak bir tedavi planı yapılır. Farmakolojik tedaviler dışında gevşeme, biofeedback, düzenli bir yaşam sürme, yeterli uyku, sigarayı bırakma gibi potansiyel tetikleyici etkenlerden kaçınma şeklindeki yaklaşımlar tedavide önem taşımaktadır[92]. Biofeedback; özellikle çocuklarda, gebelerde ve stresin tetikleyici olduğu migren hastalarında yararlı olan ve hastaları davranışsal kognitif tedaviye dahil eden bir yöntemdir.

Migrenin farmakolojik tedavisi akut (sonlandırıcı) veya koruyucu (profilaktik) tedavi şeklinde iki türlü olabilir. Akut atak tedavisi, ağrı başladıktan sonra ağrıyı sonlandırmayı veya ilerlemesini durdurmayı hedeflemektedir. Önleyici tedavi ise o anda mevcut atak olmasa bile atak sıklığı ve şiddetini azaltmaya yöneliktir. Önleyici tedaviye atak sıklığı, şiddeti ve bireyin sosyal hayatını etkileme derecesine göre karar verilir[92]. Hasta önleyici tedavi alsa bile atak sırasında akut atak tedavisi uygulanmalıdır. Rebound baş ağrısı oluşma ihtimali nedeniyle akut tedavinin haftada üç kereden sık verilmemesi gerekir.

Akut tedavi ajanları migrene spesifik olabilir veya olmayabilir. Spesifik olmayan ilaçlar migren dışında diğer ağrılı durumlarda da ağrı kontrolünde kullanılabilen ilaçlardır. Migrene spesifik olan ajanlar ise yalnızca migren ve küme tipi baş ağrılarının tedavisinde etkili olup, baş ağrısı dışındaki diğer ağrılı durumlarda faydalı değildir. Migrene spesifik ilaçlar ergot alkaloidleri ve triptanlardır. Spesifik olmayan ilaçların başlıcaları ise analjezikler, antiemetikler, anksiyolitikler, NSAİİ, steroidler, majör trankilizanlar ve opiyoidlerdir. (Tablo1)

Tablo 1. Migren atak tedavisinde kullanılan ilaçlar

Spesifik Olmayan Ajanlar
Parasetamol NSAİİ Opiyoidler
Spesifik Ajanlar
Ergot deriveleri (ergotamin, dihidroergotamin) Triptanlar (sumatriptan, zolmatriptan, eletriptan, rizatriptan vb.)
Yardımcı Ajanlar
Benzodiazepinler Antiemetikler

2.1.9.1. Migren Akut Atak Tedavisi

2.1.9.1.1. Spesifik Olmayan Ajanlar

Basit ve Kombine Şekilde Analjezik veya NSAİİ: Hastaların çoğunda basit analjezikler ve NSAİİ' ler, hafif-orta şiddetteki migren atağını geçirmede yeterlidir. NSAİİ' ler siklooksijenaz enzim inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezini önleyerek ağrıyı geçirmektedir[93]. Aspirin, ibuprofen, tolfenaoik asit ve naproksen sodyumun migren tedavisinde etkili olduğu çalışmalarla desteklenmiştir[94]. Atağın etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için ilaçların atak başlangıcındaki prodrom evresinde ve etkin dozda kullanılması gerekmektedir. İbuprofenin 400-800 mg, asetil salisilik asitin 1000 mg, naproksen sodyumun 500-1000 mg, asetominofenin ise 1000 mg dozlarında kullanılması gerektiği ifade edilmiştir[95]. Beraberinde antiemetik veya gastrik motiliteyi düzenleyici ilaçlar kullanılabilir. Her migren atağında atağın şiddeti ve tedaviye yanıtı farklılık gösterebilir. Kullanılan ilaçların yan etkileri göz önünde bulundurularak, aşırı kullanımdan kaçınılması gerekmektedir. Haftada iki-üç seferden fazla ilaç kullanım gereksinimi olan hastalarda koruyucu tedavi başlanması uygun olabilir[95].

Barbitürat Hipnotikler: Yan etkileri nedeniyle bu grup ilaçların kullanımı sınırlı tutulmalı ve yakından izlenmelidir. Diğer migren ilaçlarıyla tedavi edilemeyen ataklarda butalbital kullanılabilir. En sık görülen yan etkisi baş dönmesi ve sedasyondur[95].

Opiyoidler: Diğer ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda basit analjeziklerle kombine şekilde kodein kullanılabilir. Haftada ikiden fazla olmamak şartıyla narkotik analjezikler de gerekli durumlarda kullanılabilir. En sık yan etkisi sedasyondur[95].

2.1.9.1.2. Spesifik Ajanlar

Ergotamin ve Dihidroergotaminler: Ergot ve ergot derivesi olan dihidroergotamin (DHE), uzun yıllardır orta ve ağır şiddetteki migren ataklarının tedavisinde kullanılan ekonomik ilaçlardır. Sistemik etkilerinin olması ve dozları hakkında kesin bilginin olmaması dezavantajlarıdır. Rektal uygulama, oral uygulamaya göre daha etkilidir. DHE'nin ergotaminlere göre yan etki potansiyeli daha az olup daha güvenlidir. Gebelik, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, sepsis, koroner, serebral ve periferik arter hastalıkları kullanımlarının kontrendike olduğu durumlardır[96].

Triptanlar: Orta ve ağır şiddetteki migren ataklarında kullanılan etkin ve güvenilir ilaçlardır. Serotoninin 5-HT₁-BD resöptör agonisti olarak etki ederler. Migren tedavisinde kullanılan triptanlar; sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan ve almotriptandır. En önemli dezavantajları iskemik kalp hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda kontrendike olması ve maliyetlerinin pahalı olmasıdır[97, 98].

2.1.9.1.3. Yardımcı İlaçlar

Migren atağı sırasında baş ağrısına bulantı ve kusmalar eşlik edebilir. Atak sırasında meydana gelebilen mide stazı oral uygulanan ilaçların etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle metoklorpramid veya domperidon gibi antiemetik ve prokinetik etkili ilaçlar atak sırasında kullanılabilir.

Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte kortikosteroidlerin kısa süreli kullanımlarının migren atak tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir. Hidrokortizon ve metil prednizolonun oral veya intravenöz uygulamalarının atak tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir[99].

2.1.9.2. Migrende Koruyucu Tedavi

Koruyucu tedavi; migren ataklarının sıklığı, süresi ve şiddetini azaltmak amacıyla gerekli hastalarda uygulanmaktadır. Koruyucu tedavi şu durumlarda kullanılmalıdır:

- Akut tedaviye yanıtı, günlük yaşam aktivitelerine engel olan ve sık tekrarlayan migren atakları
- Akut atak tedavi ajanlarının kontrendike olduğu veya yan etkilerinin gözlemlendiği durumlar
- Akut atak tedavi ilaçlarının aşırı kullanım ihtiyacı
- Hemiplejik migren veya kalıcı nörolojik sekel bırakma riski olan ataklar
- Haftada ikiden fazla atak sıklığı
- Hastanın tercihi[92].

Koruyucu tedaviye düşük dozda başlanmalı, tedavi etkisi oluşana veya yan etkiler gözlenene dek yavaş yavaş doz artırılmalıdır. Tedavinin etkisi dört haftadan sonra görülmeye başlanır. Etkin bir tedavi için 2-6 ay tedaviye devam edilmeli ve kademeli şekilde doz azaltılarak sonlandırılmalıdır. Gebelikte mümkün olduğunca tedaviden kaçınılmalıdır. Oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, nifedipin ya da nitrogliserin gibi vazodilatötör ilaçların birlikte kullanılması koruyucu tedavinin etkinliğini azaltabilir[92]. İlaç tercihinde ilacın etkisi, yan etkileri ve komorbid hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır[100].

Bete Blokerler: Migren koruyucu tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve atak sıklığı ile şiddetini azaltmada oldukça etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan ilaçlardır[101].

Propronolol, timolol, atenolol, nadolol migren koruyucu tedavisinde kullanılan başlıca beta blokerlerdir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte β_1 reseptör blokajına bağı olduğu düşünülmektedir[102]. Acebutolol, alprenolol, oxprenol ve pindolol gibi intrinsik sempatomimetik aktivitesi olan beta blokerlerin koruyucu tedavide etkili olmadığı bildirilmiştir[103].

Beta blokerlerin çok sayıda yan etkisi bulunmaktadır. Santral yan etkileri arasında yorgunluk, letarji, hafıza kusurları, uyku sorunları ve depresyon yer alır. Periferik yan etkileri arasında ise gastrointestinal şikayetler, ortostatik hipotansiyon ve impotans yer alır. Atrio-ventriküler blok, diyabetes mellitus ve/veya astımı olan hastalarda kullanılmamalıdır[92].

Antidepresanlar: Migren profilaksisinde sıklıkla kullanılan ve etkinlikleri ispatlanmış ilaçlardır. Trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif serotonin reuptake

inhibitörleri (SSRI) ve selektif noradrenalin reuptake inhibitörleri (SNRI) geri alımı inhibe ederek sinaptik boşluktaki serotonin ve noradrenalin miktarını artırır. Monoaminooksidaz inhibitörleri (MAO) ise katekolamin yıkımını engelleyerek etki ederler[104]. Koruyucu tedavideki faydaları antidepresan etkilerinden bağımsızdır.

Antidepresanlar içerisinde en fazla yan etki potansiyeli olan ilaç grubu TCA' lar. Bu nedenle tedaviye düşük dozda başlanmalı ve kademeli olarak artırılmalıdır. TCA' ların yan etkileri antimuskarinik ve antihistaminik etkiler olmak üzere iki grupta incelenebilir. En sık gözlenen antimuskarinik yan etkiler; ağız kuruluğu, ağızda metalik tat, konstipasyon, idrar retansiyonu, baş dönmesi, konfüzyon ve palpitasyon. En sık görülen antihistaminik yan etkiler ise sedasyon ve kilo artışıdır. SSRI grubu antidepresanlarda bu yan etkilere daha nadir rastlanır[105, 106].

Kalsiyum kanal blokerleri: Migren profilaksisindeki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte vasküler düz kas kontraksiyonunu önleyerek ve prostaglandin sentez yolundaki kalsiyum bağımlı enzimleri inhibe ederek etki ettikleri düşünülür[107]. Verapamil ve flunarizin en sık kullanılan kalsiyum kanal blokerleridir. Tedaviye yanıt genelde birinci haftadan itibaren gözlenmeye başlar. İstenmeyen yan etkileri; baş dönmesi, depresyon, vazomotor değişiklikler, periferik ödem, ortostatik hipotansiyon ve bradikardidir[108].

Antiepileptik ilaçlar: Valproat, topiramet ve gabapentin gibi antiepileptik ilaçlar migren koruyucu tedavisinde de kullanılmaktadır. Etkinlikleri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir[109, 110].

Valproat; gaba amino bütirik asit (GABA) miktarını artırmakta, glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitleri inhibe etmekte ve dorsal raphe nükleusundaki serotonerjik nöronlara etki ederek ağrı oluşumunu azaltmaktadır[111]. Valproatın en sık görülen yan etkileri; sedasyon, saç dökülmesi, tremor, kognitif fonksiyonlarda bozulma, bulantı ve kusmadır. En önemli yan etkisi ise hepatotoksisitedir[112]. Topiramet bir nöromodulator olup en sık izlenen yan etkileri parestezi, kilo kaybı, emosyonel labilite ve diyaredir. Böbrek taşı ve psikoz öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir[113].

Antiepileptik ilaçlar genellikle migren ile birlikte epilepsi, anksiyete bozukluğu ya da bipolar afektif bozukluk mevcudiyetinde kullanılır. Bunun yanında beta bloker

kullanımının uygun olmadığı astım, depresyon, diyabetis mellitus ve periferik arter hastalarında da güvenle kullanılabilir[114].

Diğer ilaçlar: Botulinum toksin tip A, Magnezyum, Vitamin B2 (riboflavin), koenzim Q, feverfew, östradiol, ketiapin gibi bazı atipik antipsikotikler migren profilaksisinde kullanılan diğer ajanlardır[115, 116].

2.2. RETİNA ANOTOMİSİ

Retina gözün en iç tabakası olup optik sistem aracılığı ile görüntünün oluştuğu ilk kısımdır. Nöroektodermden köken alan içte nörosensoriyel tabaka ile dışta retina pigment epiteli (RPE) tabakasından oluşur. Retina fotokimyasal transdüksiyon ile görsel iletilerin oluştuğu ve bu iletilerin vizüel traktusa iletilerek beyne gönderildiği alandır. Pembemsi kırmızı renkte, saydam bir membran şeklindedir. Optik disk çevresinde kalınlığı 0.56 mm, ekvatorunda 0.2 mm, ora serratada ise 0.1 mm' dir. Fovea merkezi retinanın en ince olduğu kısımdır. Retina arka kutupta optik sinir ile devam eder. Ön kısımda ise irisin pigment epiteli ile siliyer cismin pigmentli ve pigmentsiz epiteli ile devamlılık gösterir. Retinanın dış yüzeyine koroid tabakasının Bruch membranı, iç yüzeyine ise vitreus temas etmektedir. Retina sinir lifi tabakası arka kutupta optik sinir başında sonlanırken, periferde ora serrataya kadar uzanmaktadır. Optik disk ve ora serrata, retinanın en sıkı bağlantılarla yapıldığı alanlardır[117, 118].

2.2.1. Maküla

Üst ve alt temporal damar arkı arasında bulunan ve sınırları tam olarak belirgin olmayan, 4-5 mm büyüklüğünde horizontal çapa sahip retina bölgesidir. Retinanın keskin görmeyi sağlayan bölgesidir. Bu kısımdaki ganliyon hücreleri iki veya daha fazla çekirdek içermektedir. Maküla, dış nükleer tabakanın iç kısmında yer alan ksantofil pigmentinden ötürü sarı renkli refle vermektedir.

Makülanın merkezindeki 1.5 mm çapında, optik sinirden 4 mm temporalde ve 0.8 mm aşağıda yer alan kısma fovea denilmektedir. Foveada retina kalınlığı 0.25 μm ' dir ve iç retina yüzeyi incelmeye bağlı olarak konkav görünümündedir. Foveada sinir lifi, gangliyon hücresi ve iç pleksiform tabaka bulunmamaktadır. İç nükleer hücre tabakası da yarı kalınlıktadır[119]. Foveanın merkezindeki 350 μm çapında ve 150 μm kalınlığındaki alan foveola olarak tanımlanmaktadır. Bu alan kırmızı-yeşil konilerin dış segmenti haricinde hücrelidir ve mavi konileri içermemektedir. Foveola kapillerlerden yoksun olup 250-600

μm genişliğindeki avasküler zonü oluşturmaktadır. Foveola merkezine umbo adı verilmektedir. Foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğinde ve 0.56 μm kalınlığındaki alana parafovea denmektedir. Parafoveada iç nükleer tabaka kalın olup gangliyon hücre yoğunluğu fazladır[119].

2.2.2. Nörosensöriyel Tabaka

Retinanın nöroektodermden köken alan iç tabakası olup fotoreseptörler, bipolar hücreler ve gangliyon hücreleri olmak üzere üç ana grup nörondan oluşmaktadır. Horizontal ve amakrin hücreler bu nöronların aktivitelerini düzenlerken, müller hücreleri ise yapısal destek oluşturmaktadır. Fotoreseptör hücreleri duysal reseptör, bipolar hücreler birinci nöron, gangliyon hücreleri ise ikinci nöron niteliğindedir. Gangliyon hücrelerinin aksonları lamino kribrozayı geçtikten sonra miyelin sinir lifi ile kaplanır. Optik sinirin miyelin sinir lifi periferdeki diğer sinirlerden farklı olarak oligodendrositler tarafından oluşturulmaktadır[119].

2.2.3. Retina Pigment Epiteli Tabakası

RPE; nörosensöriyel tabaka ile Bruch membranı arasında yer alan, nöroektoderm kökenli, altıgen şekilli, tek katlı küboidal hücre tabakasıdır. Optik disk sınırından ora serrataya kadar uzanır ve buradan sonra nörosensöriyel tabaka ile birlikte siliyer cismin pigment epiteli olarak devam eder. Rod ve kon hücrelerinin dış kısmının fagositoz ve ışık absorpsiyonunda görev alır. Epitel hücre membranının bazal kısmındaki zonula adherensler ve apikal kısmındaki hücreyi çevreleyen zonula okludensler dış kan-retina bariyerini oluşturur[119].

2.2.4. Bruch Membranı

RPE' nin altında yer alır. RPE' nin bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik lif tabakası, dış kollajen tabaka ve koryokapillaris olmak üzere beş kısımdan oluşur. Yağlar ve oksidatif yıkım ürünleri Bruch membranında birikim gösterir[119].

2.2.5. Koroid

Koroid, üveanın arka bölümü olup retina ve sklera arasında yer almaktadır. Önde ora serratadan arkada optik sinire kadar uzanım gösteren oldukça vasküler bir yapıdır. Histolojik olarak beş tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar içten dışa doğru sırayla:

1. Bruch membranı
2. Koryokapillaris
3. Sattler tabakası
4. Haller tabakası
5. Suprakoroidal alan

Koryokapillaris; Bruch membranı altında yer alan, Sattler tabakasındaki arteriyollerden köken alan, yoğun anastomoz yapan kapiller ağ tabakasıdır. Foveada bu tabaka en kalın olup (10 μm), periferde doğru inceler (7 μm) [120]. Göz küresindeki kanın %70' i koryokapillarisde bulunur[121]. Koroidin vasküler tabakaları, iç kısımda küçük ve orta boy arterlerle koryokapillaris besleyen arteriyollerden oluşan Sattler tabakası ve dış kısımda büyük damarlardan oluşan Haller tabakasından oluşur. Muhtevalarında bulunan kollajen ve elastin lifler ile vasküler olmayan düz kas hücreleri yapısal destek görevi görmektedir. Suprakoroidal alan ise koroid ve sklera arasındaki geçiş zonu mahiyetindeki kollajen lifler, fibroblastlar ve melanositlerden zengin bölgedir.

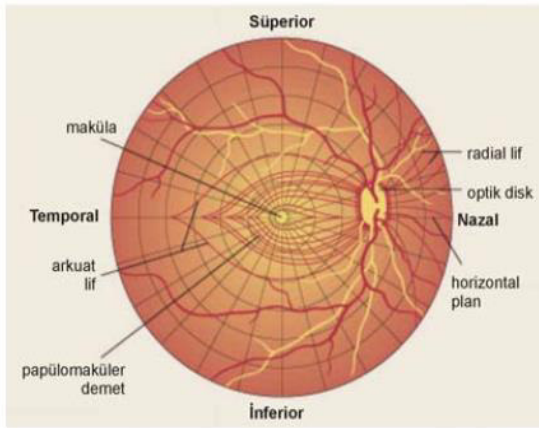
Koroid tabakasındaki arter ve venler birbirine paralel seyir göstermez. Koroidin arteriyel dolaşımı internal karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arterden köken alan kısa arka siliyer arterler, iki uzun arka siliyer arter ve ön siliyer arterler tarafından oluşturulmaktadır. Koroidin venöz drenajından esas olarak vorteks venleri sorumludur. Bununla birlikte küçük bir kısmı da ön siliyer venler aracılığı ile siliyer cisimden yapılmaktadır. Vorteks venleri sklerayı delerek göz küresini terk ettikten sonra üst ve alt oftalmik venlere dökülür. Üst oftalmik ven kavernoöz sinüse, alt oftalmik ven ise pterigoid pleksusa boşalır. Koroidal kan akımı regülasyonundan otonom sinir sistemi sorumludur ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir[121].

Koroid tabakası vücutta kütesine oranla kan akımının en fazla olduğu bölümlerden biridir. RPE ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanması temel görevidir. Bununla birlikte termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile birlikte koroid kalınlığının ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında da görev almaktadır[120]. Ayrıca ışık absorpsiyonuna ve kan akımının vazomotor kontrolü ile birlikte göz içi basıncının düzenlenmesine katkı sağladığı düşünülmektedir[119].

2.2.6. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

RSLT, retinanın en iç tabakası olup internal limitan membranın hemen altında yer alır. Retina gangliyon hücre aksonları, astrositler, retinal damarlar ve müller hücre aksonlarından oluşmaktadır. Astrositler aksonlar ile kan damarları arasında köprü vazifesi görerek, aksonların beslenmesinden sorumludur. Müller hücreleri ise aksonlara yapısal destek görevi görür. Retinanın arter ve venülleri RSLT' nin yüzeyel kısmında seyir gösterir[122].

Aksonların dağılımı ve optik sinire uzanımı karakteristik bir yapıya sahiptir. Retinanın üst ve alt yarısından gelen lifler horizontal orta hattı geçmez ve birbirine karışmazlar. Maküladan gelen lifler horizontal bir seyir göstererek optik diske temporal kısımdan giriş yapan papillomaküler demeti oluşturur. Optik diskin temporalinde ve papillomaküler demetin periferindeki aksonlar, demet üzerinden ark çizerek diske ulaşırlar. Bu nedenle arkuat lifler olarak adlandırılırlar. Optik diskin nasalinden gelen aksonlar ise direkt olarak diske ulaşırlar[122] (Şekil 1). Periferik retinadan gelen sinir lifleri diskin periferinde ve derinde, peripapiller lifler ise diskin merkezine yakın ve yüzeyel seyir gösterir[123].



Şekil 1.a



Şekil 1.b

Şekil 1: Retina sinir lifi tabakasının normal anatomisi (a); kırmızıdan yoksun ışıkla çekilmiş normal RSLT görüntüsü (b)

Skleral kanal, yaklaşık 1.2 milyon sinir lifinin göz küresini terk ederken kullandığı açıklıktır. Çoğu zaman vertikal ekseninde oval bir şekle sahip olup çapı ortalama 1.75 mm' dir. Skleral kanal çapı ile optik disk çapı ile yakından ilişkilidir. Skleral kanal büyükse optik disk çapı da büyük, kanal küçükse disk çapı da küçük olur. Skleral kanal içerisinde 200-400 adet por adı verilen gözeneklere sahip bağ dokusu bulunmaktadır. Bu porlardan sinir lifi demetleri geçer. Geniş porlardan glokomatöz hasara en duyarlı geniş sinir lifi demetleri geçer ve hasar ilerlediğinde bu porlar biyomikroskopik muayenede görülmeye başlar. Optik diskin merkezindeki nöral doku bulunmayan soluk görünümlü çukur alana cup adı verilir. Optik diskin cup dışında kalan nöral doku ile dolu olan kısmına nöroretinal rim denilmektedir. Nöroretinal rim alanı sağlıklı bireylerde sabit olup cup alanı optik disk büyüklüğü ile paralel bir değişim gösterir. Normal bireylerde cup çapının disk çapına oranı (c/d) 0.3 veya altındadır. Geniş fizyolojik çukurluk skleral kanal büyüklüğü ile içinden geçen sinir lifi miktarı arasındaki uyumsuzluğun sonucudur. Geniş fizyolojik çukurluk nadir görülen bir durumdur. Normal bireylerin yalnızca %2' sinde c/d oranı 0.7' nin üzerindedir. Bu orandaki artış genellikle glokomatöz hasar lehinedir[118].

Aksonlar optik diskte 90° dönerek skleral kanaldan göz küresini terk ederler. RSLT optik sinir başında 90° lik dönüşü yapmadan önce en kalın seviyeye ulaşır, optik diskten uzaklaştıkça kalınlığı azalır. RSLT, peripapiller bölgede eşit dağılım göstermez. Optik sinir başının üst ve alt kadranlarında daha kalınken, nasal ve temporal kadranlarında daha incedir. Bu dizilim çift hörgüç paternini oluşturur. Kalın olan üst ve alt kadranlar çift hörgücü, ince olan nasal ve temporal kadranlar ise aradaki çukurlukları oluşturur[124]. Özdek ve ark.[125] yaşla birlikte RSLT' de incelleme meydana geldiğini ve yılda ortalama 5600 sinir lifi kaybı (%0.31) olduğunu belirtmiştir. Harwerth ve ark.[126] ise RSLT kalınlığındaki yıllık kaybın %0.27 oranında olduğunu ifade etmiştir.

2.2.7. Optik Sinir Hasarının Mekanizmaları

Optik sinir hasarının mekanizmasına yönelik çalışmaların çoğu glokom hastalarında yapılmıştır. Glokom hastalarında öncelikle optik sinirin inferior ve superior kadranlarında sinir lifi kaybı olduğu gösterilmiştir. Bu kayıptan retinal gangliyon hücrelerinde meydana gelen apoptoz sorumlu tutulmaktadır. Optik sinir hasarının mekanizması mekanik etki ve iskemi olmak üzere iki şekilde açıklanmaktadır. Bunun yanında hücresel faktörler de hasara neden olabilmektedir.

2.2.7.1. Optik Sinir Hasarında Mekanik Faktörler

Basınç artışı dayanıksız bir yapıya sahip olan lamina kribrozanın geriye doğru rotasyon yapmasına neden olarak porların hizasında değişikliğe yol açmaktadır. Bu durum gerek aksonlar üzerine direkt bası gerekse de aksoplazmik akım bozukluğu yaparak gangliyon gürcü hasarı ve akson kaybına neden olmaktadır[127].

2.2.7.2. Optik Sinir Hasarında Vasküler Faktörler

Sistemik faktörler sonucunda optik sinir başının kanlanmasıdaki azalmanın optik sinir hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Sistemik kan basıncı ile göz içi basıncındaki farkı gösteren perfüzyon basıncındaki azalmanın optik sinir hasarına neden olduğu ifade edilmiştir[128]. Kan basıncındaki günlük dalgalanmaların sinir hasarına katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Hemodinamik şok, noktürnal hipotansiyon gibi hipotansif durumlarda, Raynaud hastalığı gibi vazospazmin görüldüğü hastalıklarda optik sinir başı kanlanması etkilenmektedir[129].

2.2.7.3. Optik Sinir Hasarında Hücresel Faktörler

Aksonların beslenmesi, hücre dışı iyon konsantrasyonlarının düzenlenmesi ve aksonlara yapısal destek sağlanmasında görev alan astrositler; retinal gangliyon hücre hayatının devamlılığı için gerekli olan hücrelerdir[130]. Astrositler mekanik hasara karşı oldukça duyarlıdır. Bununla birlikte nitrik oksit, glutamat gibi moleküllerin, serbest radikallerin miktarındaki artış, astrosit fonksiyonlarını bozarak aksonal hasara sebebiyet verebilmektedir [131, 132].

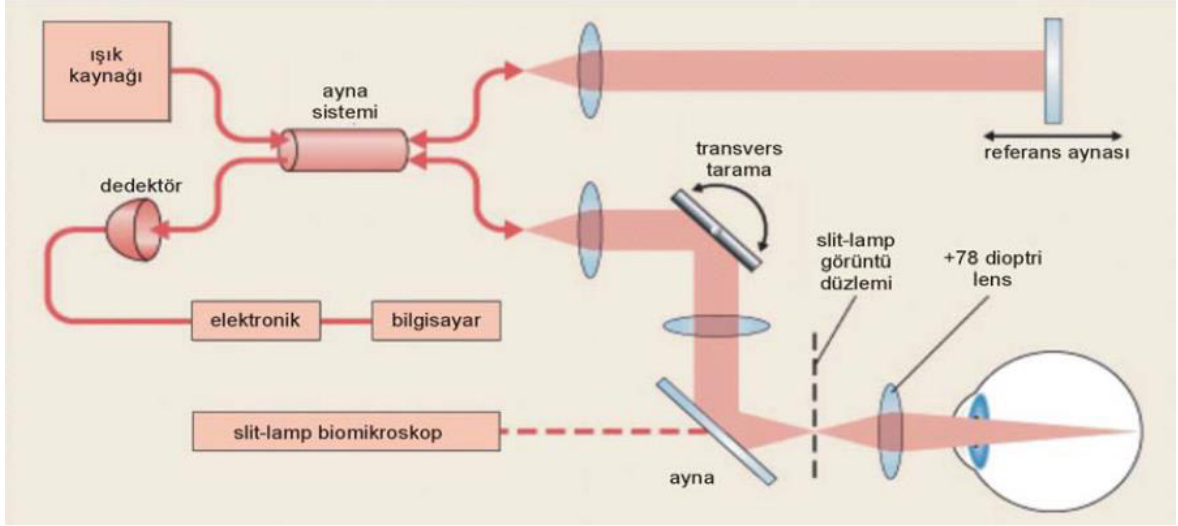
2.2.8. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT, biyolojik dokuların yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülemesine olanak sağlayan, non-invaziv ve non-kontakt bir yöntemdir. Dokulardan mikron düzeyinde histolojik kesitlere benzer görüntü almayı sağlar. Bu nedenle optik biyopsi olarak nitelendirilmektedir[133]. OCT tekniği ilk olarak Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde Dr. Huang ve ekibi tarafından ortaya çıkarılmıştır. Boston Tufts Üniversitesi New England göz merkezinde retina ve glokom hastalıkları üzerine yapılan çalışmalarla da oftalmoloji alanında kullanılmaya başlanmıştır[134, 135]. Bu çalışmalarda kullanılan OCT tekniği 1996'da Carl Zeiss firmasının Humphrey bölümü tarafından ilk kez ticari kullanıma sunulmuştur. Sonrasında farklı özelliklere sahip çok sayıda OCT cihazı geliştirilmiştir.

Günümüzde OCT, retina ve optik sinir başı hastalıklarının tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir.

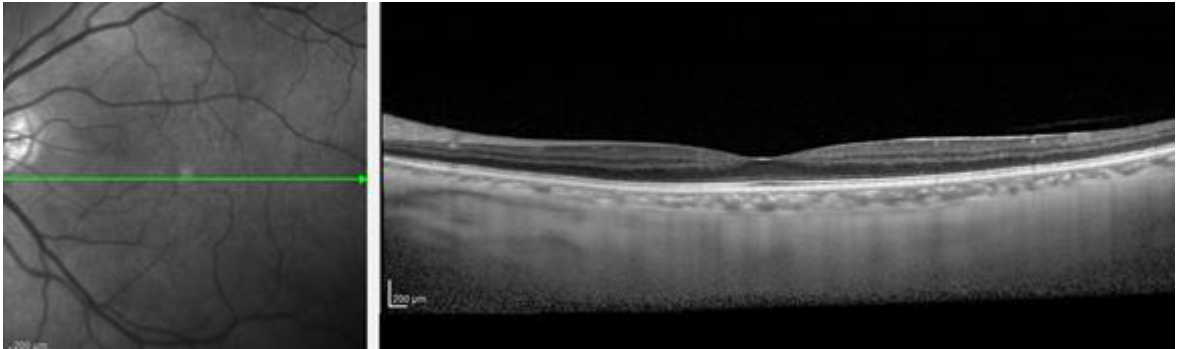
OCT' de görüntülemenin fiziksel temeli çeşitli doku tabakalarının oluşturdukları optik yansıma farklılıklarına dayanmaktadır. Çalışma prensibi ultrasonografi ile benzerlik gösterir ancak ses dalgalarının akustik yansımaları değil ışık ışınlarının yaptığı optik yansımayı ölçer. Işığın dalga boyu (~ 0.001 mm) ultrasonun dalga boyundan (~ 0.1 mm) daha kısa olduğundan çok daha hızlı ve yüksek çözünürlükte görüntüleme yapılır. Ayrıca ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiğinden ultrasondan farklı olarak doku teması veya immersiyon sıvısı gerektirmemektedir[136].

Koherent ışık; üretilen ışık ışınlarının aynı fazda olması ya da aralarında sabit bir faz farkı olması anlamına gelir. OCT, parsiyel koherent bir teknik olup kısa bir aralıktaki farklı dalga boylarındaki ışın demeti ile çalışır. Yüksek aydınlatmalı 200 mikrowatt ışık salınımı yapan 830 nanometre dalga boyunda infrared diyot lazer ışık kaynağı olarak kullanılır. Gönderilen ışınların dokudan yansıdıktan sonraki gecikmeleri ölçülür. Işık hızı çok yüksek olduğu için bu gecikme doğrudan ölçülemez, yansıyan ışığın gecikme süresi ve şiddeti bilinen bir örnek referans alınarak değerlendirilir. Cihazın içinde yüksek çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümünü yapabilen düşük eşevreli Michalson interferometresi adı verilen bir aygıt bulunur. Bu interferometre giden ışığın ikiye ayrılmasını ve dönen ışınların birleşmesini sağlar. İkiye ayrılan ışının biri referans kola yönlendirilir ve çevirici referans ayna tarafından yansıtılır. Diğer ışın ise örnek koluna yönlendirilir ve doku örneğince yansıtılır. Geriye dönen ışınlar ayırıcıda birleşir ve dedektöre yönlendirilerek ölçümü yapılır[133] (Şekil 2).



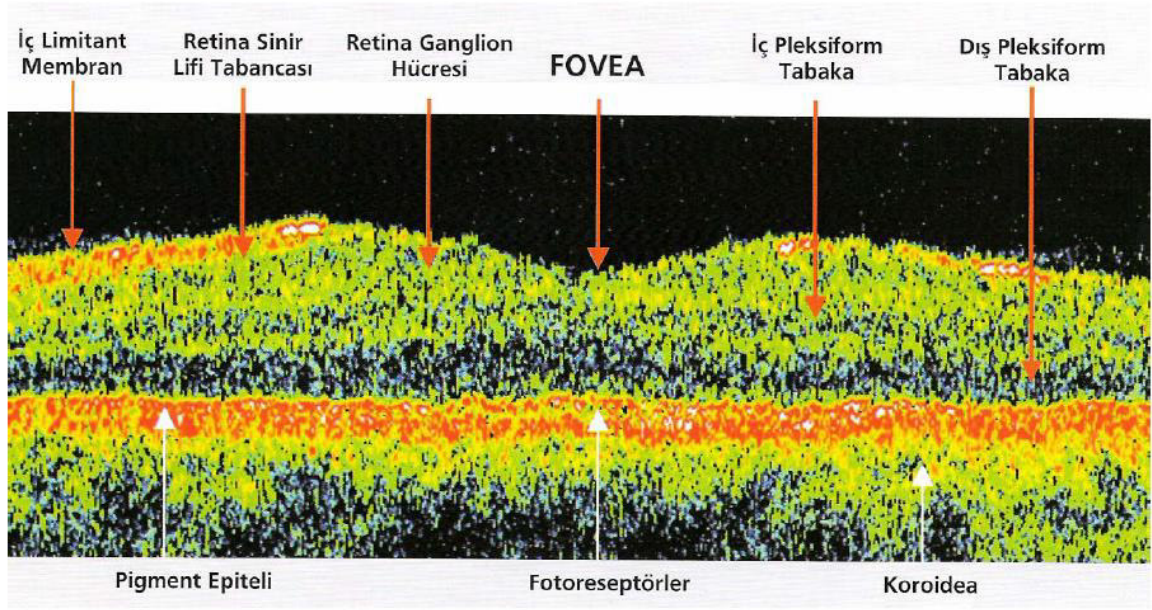
Şekil 2: OCT' nin şematik yapısı

Dokunun derin tabakalarından yansıyan ışın, yüzeyel tabakalardan yansıyan ışına göre daha uzun bir gecikme süresi gösterir. Bu gecikme sürelerine göre yansıyan ışınların dağılımı A mod tarama ile görüntülenir. Yansıyan ışınların gecikme süresi, yoğunluğu ve sinyal amplitütleri değerlendirilerek doku katmanları gri skala ile gösterilir. Gri skalada görüntü siyah-beyaz olarak görülür. Vitreus, humör aköz gibi düşük yansıtıcı yapılar siyah renkte; fotoreseptörler gibi orta derecede yansıtıcı yapılar gri renkte; RPE, RSLT gibi yüksek yansıtıcı özellikteki yapılar beyaz renkte gösterilir[133] (Şekil 3).



Şekil 3: OCT' de gri skala görüntüsü

Gri skaladaki görüntü bilgisayar programı yardımıyla renklendirilerek renkli skala elde edilebilir. Gri skaladaki beyaz alanlar sarı ve kırmızı, gri alanlar mavi, siyah alanlar ise lacivert-siyah olarak gösterilir[133] (Şekil 4).



Şekil 4: OCT’ de renkli skala görüntüsü

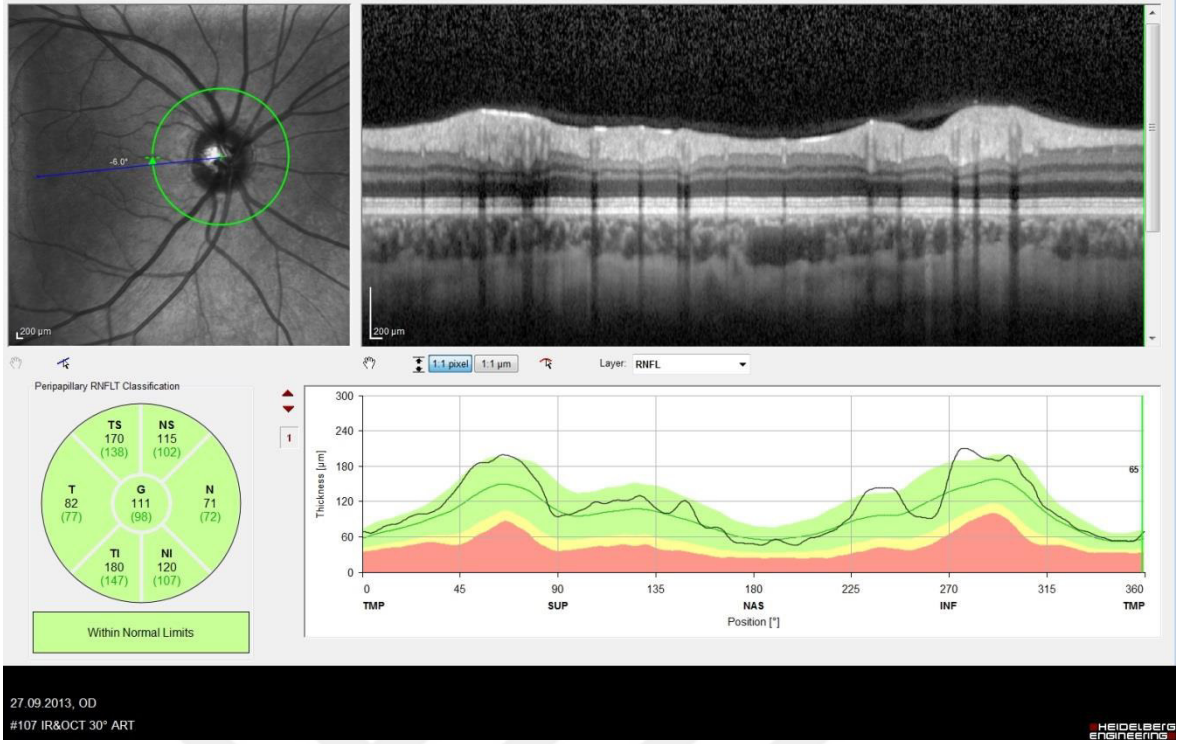
OCT’ de A mod tarama ile elde edilen görüntüler transvers ekseninde birleştirilerek üç boyutlu B mod tarama görüntüleri oluşturulur. Veriler toplandıktan sonra artefaktlar temizlenir, görüntü pürüzsüzleştirilir. Bilgisayar programı aracılığıyla topografik haritalar da oluşturulabilir. OCT, optik yansıtıcılık temeline dayandığından, vitreus hemorajisi, kornea ödemi, katarakt gibi ortam opasiteleri optik aksta engel teşkil ederek görüntüleme yapılmasına mani olabilir[137].

Geçmişte kullanılan time-domain OCT cihazlarının düşük hız ve düşük çözünürlüğe sahip olması, hareket artefaktlarının fazla olması bir sorun teşkil etmekteydi. 2006 yılında geliştirilen spektral-domain (fourier-domain) OCT ile bu sorunlara çözüm bulunmuştur[138]. Saniyede 400 adet A mod tarama görüntüsü yapabilen time-domain OCT ile 8-10 μm çözünürlüklü görüntüler oluşturulabilirken, spektral-domain OCT saniyede 14.600-29.200 adet A mod tarama görüntüsü oluşturulabilir. Bu sayede hareket artefaktları minimuma iner ve görüntü çözünürlüğü 5-6 μm ’ ye kadar artar.

2.2.8.1. OCT ile RSLT Kalınlığının Ölçülmesi

RSLT kalınlık ölçümünde optik diski merkezine alan 3.4 mm çaplı tarama çemberi kullanılmaktadır. Bunun nedeni toplumda optik disk çapının 0.8 ile 2.8 mm arasında değişim göstermesi (nadiren 3 mm' nin üzerindedir) ve peripapiller atrofi ya da disk kenarındaki pigmentasyon değişikliklerinin ölçümü etkilemesini engellemektir[123]. RSLT kalınlık analizine yönelik iki protokol bulunmaktadır. 'Fast RNFL Thickness' protokolünde optik diski merkezine alan 3.4 mm çapındaki çember üzerinde 3 ardışık ölçüm yapılır. Ölçümlerin her biri 1.92 saniye sürer ve 256 adet A mod tarama görüntüsü alır. 'Regular RNFL Thickness' protokolünde de 3 ölçüm alınır; ancak burada her bir ölçümde 512 adet A mod tarama görüntüsü alınır ve 3.84 saniye sürer. Yapılan çalışmalarda iki protokol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığından daha hızlı olan Fast RNFL Thickness protokolü yaygın olarak kullanılmaktadır.

RSLT analiziyle tüm optik diskin ortalama kalınlığı ile birlikte superior, inferior, nasal ve retinal kadrantların ayrı ayrı kalınlık ölçümleri kantitatif olarak yapılır ve grafiksel biçimde şematize edilir. RSLT analiz çıktısındaki elde edilen veriler sağlıklı bireylerden elde edilen normatif veri tabanı ile kıyaslanır ve hastanın yaşı dikkate alınarak normal değerden sapma miktarı renkli skalalar ile gösterilir. Beyaz ve yeşil renkler normal, sarı sınırdaki değerleri, kırmızı ise anormal değerleri temsil eder. 18-86 yaş aralığında farklı etnik kökenli sağlıklı bireylerden yapılan toplum analizinde bireylerin %5' inin beyaz, %90' ının yeşil, %4' ünün sarı ve %1' inin kırmızı bantlarda yer aldığı bildirilmiştir. RSLT ölçümü yapılırken hastanın eski ölçümleri referans alınarak progresyon analizi de yapılabilir. Bu özellik RSLT hasarı ile karakterize glokom gibi hastalıkların takibinin daha etkin yapılmasına olanak sağlar. Şekil 5' te kliniğimizdeki OCT cihazı ile yapılmış RSLT analiz çıktısı örneği gösterilmiştir.



Şekil 5: RSLT analiz çıktısı

2.2.8.2. OCT ile Maküla ve Koroid Kalınlıklarının Ölçülmesi

Maküler kalınlık ölçümü için her biri 512 adet A mod tarama görüntüsünden oluşan 6 çizgisel taramanın fovea üzerinde kesiştiği maküler kalınlık taraması veya hızlı maküler kalınlık taraması kullanılabilir. Günümüzde 2 saniyeden daha kısa bir sürede ölçüm yapmaya olanak sağlayan hızlı maküler kalınlık taraması yaygın olarak kullanılmaktadır.

Koroidin daha net görüntülenmesine ve koroid kalınlık ölçümlerinin yapılabilmesine imkan sağlayan EDI (Enhanced Depth Imaging) OCT tekniği ilk kez 2008 yılında Spaide ve ark. tarafından ortaya konulmuştur[139]. Bu teknikte OCT cihazı göze yaklaştırılarak derindeki dokuların daha net görüntülenmesi yapılır. RPE' nin dış kenarı ile sklera iç kenarı arasındaki mesafe manuel olarak ölçülerek koroid tabakası ölçümü yapılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda EDI-OCT tekniği ile farklı gözlemciler tarafından ve aynı gözlemci tarafından farklı zamanlarda yapılan koroid kalınlık ölçümlerinin birbiriyle uyumlu olduğu ve tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir[139-141].

2.2.8.3. OCT' nin Avantajları

- Retinanın direkt kesitsel görüntüsü oluşturulduğundan, RSLT kalınlık ölçümü için referans düzlem gereksinimi yoktur[142].
- Yapılan ölçüm gözün kırıcılığındaki değişikliklerden veya aksiyel uzunluğundan etkilenmez[142].
- Hızlı ölçüm yapılır ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliğine sahiptir.

2.2.8.4. OCT' nin dezavantajları

- Cihaz aksiyel düzlemdeki hareketleri düzeltebilir; ancak transvers düzlemdeki hareketleri düzeltme özelliğine sahip değildir[136].
- Arka kapsüller veya kortikal katarakt gibi ortam opasiteleri kaliteli görüntü oluşturulmasına engel olabilir[136].
- Fiksasyon kusuru olan hastalarda tarama sonuçları ancak optimale yakındır[136].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2014-2016 yılları arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda IHS-2004 kriterlerine göre aurasız migren ve tipik auralı migren tanısıyla takip edilen ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na refere edilen atak esnasındaki ve dışındaki migren hastaları iki ayrı grup olarak çalışmaya alındı. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na rutin kontrole gelen sağlıklı bireyler kontrol grubu kapsamına alındı. Tüm olgulardan çalışmaya katılmadan önce aydınlatılmış yazılı onam alındı. AİBÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 16/06/2013 tarihinde 2013/85 karar no ile etik onay alındı. Olgular atak dışı migren grubu, atak sırasındaki migren grubu ve kontrol grubu olarak üç grupta incelendi.

Migren Olgularının Dahil Edilme Kriterleri:

- Nöroloji uzmanı tarafından IHS-2004 kriterlerine göre aurasız migren veya tipik auralı migren tanısı konulmuş atak esnasındaki veya dışındaki olgular
- Migren atak esnasında gelen olguların ölçüm öncesi analjezik tedavi almamış olması
- Migren profilaksisi için ilaç kullanılmaması
- Herhangi bir sistemik veya nörolojik hastalığın bulunmaması
- Analjezik dışında ilaç kullanım öyküsü bulunmaması
- Sigara kullanılmaması
- Gebelik durumunun olmaması
- Göz içi cerrahi öyküsü bulunmaması
- Optik disk anomalisi, vitroretinal ara yüzey hastalığı, retinanın damarsal veya dejeneratif hastalığı, kornea veya lens opasitesi, ambliyopi, şaşılık, üveit, glokom gibi göz patolojilerinin bulunmaması
- C/D oranının 0.3' e eşit veya küçük olması, nöroretinal rim kaybı gibi değişikliklerin bulunmaması
- 5 dioptriden fazla sferik, 3 dioptriden fazla silindirik refraksiyon kusurunun bulunmaması
- EDI ölçümü yapılmadan 3 saat öncesinde kahve, sıvı, çikolata tüketilmemiş olması

Kontrol Olgularının Dahil Edilme Kriterleri:

- Herhangi bir sistemik veya nörolojik hastalığın bulunmaması
- Analjezik dışında ilaç kullanım öyküsü bulunmaması
- Sigara kullanılmaması
- Gebelik durumunun olmaması
- Göz içi cerrahi öyküsü bulunmaması
- Optik disk anomalisi, vitroretinal ara yüzey hastalığı, retinanın damarsal veya dejeneratif hastalığı, kornea veya lens opasitesi, ambliyopi, şaşılık, üveit, glokom gibi göz patolojilerinin bulunmaması
- C/D oranının 0.3' e eşit veya küçük olması, nöroretinal rim kaybı gibi değişikliklerin bulunmaması
- 5 dioptriden fazla sferik, 3 dioptriden fazla silindirik refraksiyon kusurunun bulunmaması
- EDI ölçümü yapılmadan 3 saat öncesinde kahve, sıvı, çikolata tüketilmemiş olması

Prospektif olarak yapılan bu çalışmada tüm olgulara ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene yapılarak santral sinir sistemi patolojileri dışlandı. Migren olgularından detaylı anamnez alınarak olguların yaşı, migren süresi, aura varlığı, atak sıklığı, atak oluşumunu tetikleyen faktörler, atağa eşlik eden semptomlar, ağrının tipi ve lokalizasyonu, atağın menstruasyon ile ilişkisi, soygeçmişte migren mevcudiyeti gibi durumlar sorgulandı. Atak şiddeti VAS'a göre 0' dan 10' a kadar artan şiddette derecelendirildi. Atak dışında ağrı varlığı sorgulanıp GVAS' a göre 0'dan 10'a kadar artan şiddette derecelendirildi. Migren olguları atak sıklığına göre seyrek (≤ 4 atak/ay), orta (4-8 atak/ay) ve sık (≥ 8 atak/ay) ataklı migren olarak derecelendirildi.

Tüm olguların ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapılarak;

- Snellen eşeli kullanılarak düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri kaydedildi.
- Ön segment ve fundusları biyomikroskopik olarak değerlendirildi.
- Göz içi basınçları (GİB) ve merkezi kornea kalınlıkları (MKK) Canon TX-20 cihazı (Canon USA Inc., New York , ABD) ile ölçüldü.

Tüm olguların OCT değerlendirmesi spektral-domain OCT cihazı (Spectralis®, Hiedelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile pupil dilatasyonu yapılmaksızın yapıldı.

Maküla kalınlık değerlendirmesi ‘Fast Macular Thickness’ modunda, aynı kesitten tekrarlayan görüntü alma sayısı (ART değeri) 9 olan fovea merkezli 20°×20° alanda 240 µm aralıklı 25 kesit alınarak yapıldı. Elde edilen görüntüde fovea, foveanın 1500 µm temporalı ve foveanın 1500 µm nasalindeki retina kalınlıkları not edildi.

Tüm olguların koroid kalınlıkları OCT cihazının EDI (Enhanced Depth Imaging) programı kullanılarak foveadan geçen tek çizgi tarama şeklinde yapıldı. Tarama sırasında aynı kesitten tekrarlayan görüntü alma sayısı (ART değeri) 100 olarak ayarlandı. Koroid kalınlık ölçümleri fovea hizasında, foveanın 1500 µm temporalı ve foveanın 1500 µm nasalindeki alandan otomatik olarak yapıldı. Cihazın programı (Heidelberg Eye Explorer 1.8.6.0) kullanılarak, RPE’nin dış kenarı ile sklera iç kenarı arasındaki mesafe manuel olarak ölçüldü. Tüm ölçümler aynı gözlemci tarafından çift kör olarak yapıldı.

Retina sinir lifi analizi, ‘Fast RNFL Thickness’ modunda, optik sinir çemberin merkezine alınarak 3.4 mm dairesel tarama paterninde yapıldı. Global RSLT kalınlığı ile superotemporal, temporal, inferotemporal, superonasal, nasal ve inferonasal kadrantlar olacak şekilde 6 kadranda ortalama RSLT kalınlığı ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, II, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler değerlendirilirken değişkenler ortalama ± standart sapma, sayı (%) ile belirtildi. Üç gruptan elde edilen parametrik veriler Oneway Anova testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçların ikili gruplar şeklinde karşılaştırılması Post Hoc Tukey testi ile yapıldı. Üç grubun parametrik olmayan ve ordinal olan verilerinin kıyaslanmasında Kruskal Wallis testi, parametrik olmayan ve nominal olan verilerinin kıyaslanmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Bu testlerin sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan değerlerin ikili gruplar şeklinde karşılaştırılmasında Man Whitney testi kullanıldı. Parametrik verilerin birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi, parametrik olmayan verilerin birbiriyle ilişkilerini değerlendirmek için ise Spearman’s Rho testi kullanıldı. Man Whitney test sonuçları için $p>0.017$, diğer analiz sonuçları için ise $p>0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada toplam 210 olgunun sağ gözü incelendi. 7 olgu ambliyopi, 3 olgu şaşılık, 1 olgu dejeneratif miyopi, 6 olgu ise sistemik hastalık mevcudiyeti nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Birinci grupta 87 atak dışı migren (ADM) olgusu, ikinci grupta 21 atak sırasındaki migren (AM) olgusu ve üçüncü grupta 85 sağlıklı kontrol olgusu değerlendirildi. ADM grubunda yaş aralığı 17-65 yaş, yaş ortalaması 35.54 ± 12.22 ; AM grubunda yaş aralığı 15-55 yaş, yaş ortalaması 35.52 ± 10.67 ; kontrol grubunun ise yaş aralığı 19-66 yaş, yaş ortalaması 34.81 ± 10.48 olarak hesaplandı ve gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.907$).

Cinsiyet açısından gruplar karşılaştırıldığında; ADM grubunun %92' si kadın, %8' i erkek, AM grubunun %81' i kadın, %19' u erkek, kontrol grubunun %91.8' i kadın, %8.2' si erkek idi ve gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.268$). Soygeçmişte migren öyküsü mevcudiyeti ADM grubunda %51.7, AM grubunda %42.9, kontrol grubunda ise %0 oranındaydı. Soygeçmişte migren öyküsü varlığı açısından üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0.000$). Grupların sosyodemografik özellikleri Tablo 2' te gösterilmiştir.

Tablo 2: Üç grubun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Atak Dışı Migren Grubu n=87	Atak Esnasındaki Migren Grubu n=21	Kontrol Grubu n=85	P
Yaş aralığı (min-mak)	17-65	15-55	19-66	
Yaş ort.	35.54 ± 12.22	35.52 ± 10.67	34.81 ± 10.48	0.907
Cinsiyet • Kadın • Erkek	%92 %8	%81 %19	%91.8 %8.2	0.268
Soygeçmişte migren öyküsü	%51.7	%42.9	%0	0.000*

Min: minimum değer, mak: maksimum değer, n:grup sayısı, $p<0.05$ anlamlı, * anlamlı p değeri.

ADM grubunun %73.6' sı aurasız, %26.4' ü ise tipik auralı migren olgularından oluşmaktaydı. AM grubunun ise %76.2' si aurasız, %23.8' i ise tipik auralı migren olgularından oluşmaktaydı. İki grup arasında migren sınıflamasına yönelik istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.805$). ADM grubunda ortalama 10.41 ± 9.79 yıldır migren hastalığı mevcut iken; AM grubunda ortalama 10.14 ± 9.7 yıldır migren hastalığı bulunmaktaydı. İki grup arasında migren hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.987$).

Atak sıklığı seyrek (≤ 4 atak/ay), orta (4-8 atak/ay) ve sık (≥ 8 atak/ay) olarak üçe ayrıldı. Atak esnasındaki ağrı şiddeti VAS' a göre, atak dışı ağrı şiddeti ise GVAS' a göre derecelendirildi. ADM ve AM grubu arasında atak sıklığı, VAS ve GVAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.426, 0.050 ve 0.551). ADM grubunun %41.4' ünde ataklar menstruasyon dönemi ile ilişki gösterirken; AM grubunun %33.3' ünde bu ilişki mevcuttu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.499$).

ADM grubundaki olguların baş ağrısı tipi %93.1 zonklayıcı, %6.9 ise baskı tarzındaydı. AM grubundaki olguların %100' ünde ise ağrı zonklayıcı tarzda idi. ADM grubunda baş ağrısı %69 oranında yarım baş ağrısı, %31 oranında ise çift taraflı ağrı şeklindeydi; AM grubunda %85.7 oranında yarım baş ağrısı, %14.3 oranında çift taraflı özellik göstermekteydi. İki grup arasında ağrının tipi ve lokalizasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.216 ve 0.124). ADM ve AM grubunun migren hastalığına yönelik verileri Tablo 3' te karşılaştırılmıştır.

Tablo 3: Atak dışı migren ve atak sırasındaki migren grubunun migren hastalığına ait özelliklerinin karşılaştırılması

	Atak Dışı Migren Grubu n=87	Atak Esnasındaki Migren Grubu n=21	P
Migren tipi			0.805
• Aurasız	%73.6	%76.2	
• Tipik auralı	%26.4	%23.8	
Migren süresi (yıl)	10.41 ± 9.79	10.14 ± 9.7	0.987
Ağrı tipi			0.216
• Zonklayıcı	%93.1	%100	
• Baskı tarzı	%6.9	%0	
Ağrı lokalizasyonu			0.124
• Tek taraflı	%69	%85.7	
• Bilateral	%31	%14.3	
Atak sıklığı (ayda)	4.93 ± 2.81	5.47 ± 2.78	0.426
VAS	8.76 ± 2.08	9.2 ± 1.06	0.05
GVAS	0.52 ± 0.25	0.56 ± 0.28	0.551
Atak menstruasyon ilişkisi	%41.4	%33.3	0.499

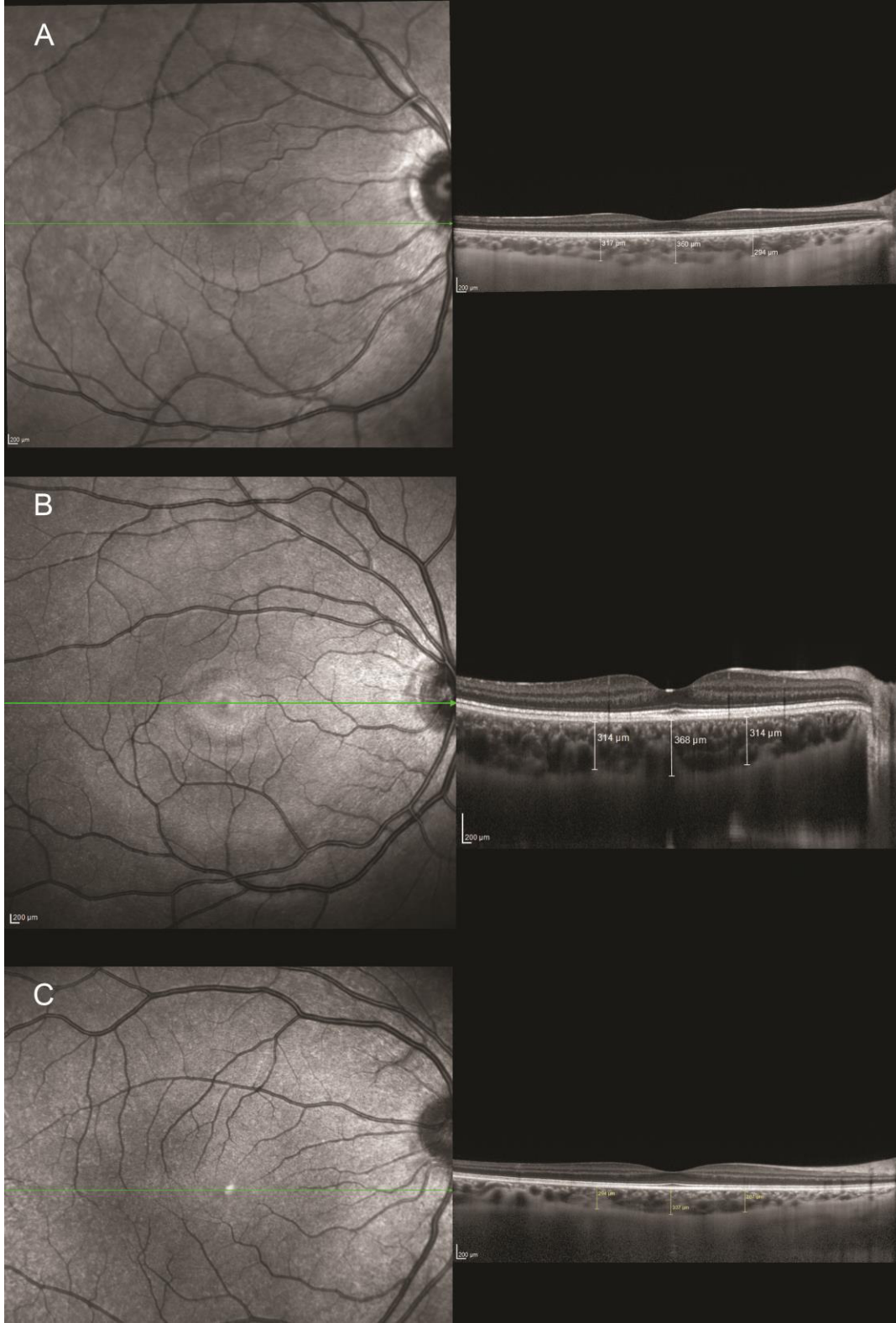
VAS: vizüel analog skala (0-10) ; GVAS: genel vizüel analog skala (0-10) ; p<0.05 anlamlı

ADM grubunun ortalama sferik eşivalan değeri -0.60 ± 1.2 dioptri, AM grubunun ortalama sferik eşivalan değeri -0.70 ± 0.82 dioptri, kontrol grubunun ise -0.97 ± 1.45 dioptri idi. Üç grubun ortalama sferik eşivalan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.156$). Üç gruptaki tüm olguların düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen eşeline göre 10/10 idi.

ADM grubunun ortalama GİB değeri 16.07 ± 3.14 mmHg, AM grubunun 16.37 ± 2.76 mmHg, kontrol grubunun ise 16.08 ± 3.44 mmHg olarak ölçüldü. Merkezi kornea kalınlıkları ise ADM grubunda 544.63 ± 28.29 µm, AM grubunda 558.57 ± 25.15 µm, kontrol grubunda ise 550.97 ± 34.93 µm olarak ölçüldü. Üç grup arasında GİB ve MKK değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.926 ve 0.135).

Olguların OCT verileri kıyaslandığında ADM grubunun fovea hizasındaki, foveanın 1500 μm temporal ve foveanın 1500 μm nasalindeki retina kalınlıkları sırasıyla $214.83 \pm 13.76 \mu\text{m}$, $326.67 \pm 15.58 \mu\text{m}$ ve $349.05 \pm 18.45 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. AM grubunda sırasıyla $213.42 \pm 15.4 \mu\text{m}$, $326.66 \pm 18.22 \mu\text{m}$ ve $350 \pm 22.17 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise sırasıyla $218.34 \pm 18.79 \mu\text{m}$, $324.07 \pm 17.59 \mu\text{m}$ ve $350.28 \pm 16.03 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Üç grup arasında fovea, fovea temporal ve fovea nasalindeki retina kalınlıkları ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.266, 0.565 ve 0.901).

ADM grubunun subfovea, foveanın 1500 μm temporal ve foveanın 1500 μm nasalindeki koroid kalınlıkları sırasıyla $339.34 \pm 74.93 \mu\text{m}$, $294.21 \pm 83.16 \mu\text{m}$ ve $285.25 \pm 79.1 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. AM grubunda bu veriler sırasıyla $355.23 \pm 98.65 \mu\text{m}$, $309.71 \pm 88.47 \mu\text{m}$ ve $299.09 \pm 100.92 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise sırasıyla $338.98 \pm 92.8 \mu\text{m}$, $304.3 \pm 84.15 \mu\text{m}$ ve $291.68 \pm 95.62 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Üç grubun subfoveal, temporal ve nasal koroid kalınlık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.727, 0.635 ve 0.782). Şekil 6’ da üç grubun OCT-Edi programı ile elde edilmiş koroid görüntüleri gösterilmiştir.



Şekil 6: Üç grubun OCT-EDI programı ile elde edilmiş koroid görüntüleri

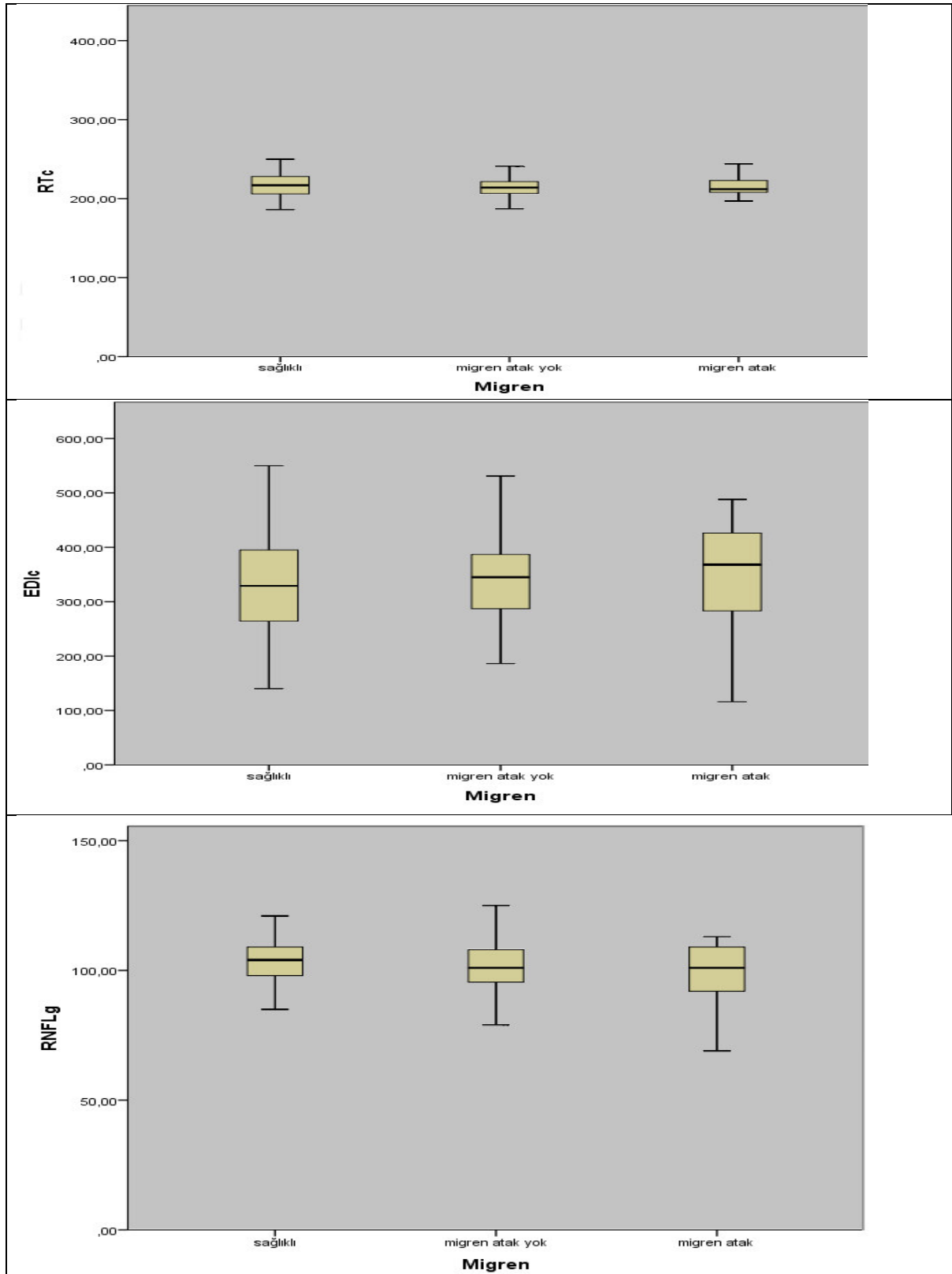
A. Atak dışı migren grubuna ait OCT-EDİ koroid görüntü örneği, B. Atak esnasındaki migren grubuna ait OCT-EDİ koroid görüntü örneği, C. Kontrol grubuna ait OCT-EDİ koroid görüntü örneği

RSLT kalınlıkları global, süperior-nasal, nasal, inferior-nasal, süperior-temporal, temporal ve inferior-temporal kadrınların her birinde ölçölerek üç grup arasında karşılaştırıldı. RSLT kalınlıkları ADM grubunda sırasıyla $100.78 \pm 8.95 \mu\text{m}$, $107.74 \pm 19.77 \mu\text{m}$, $76.4 \pm 13.99 \mu\text{m}$, $111.35 \pm 21.02 \mu\text{m}$, $139.9 \pm 18.1 \mu\text{m}$, $73.12 \pm 10.72 \mu\text{m}$, $148.36 \pm 20.16 \mu\text{m}$ olarak ölçölüdü. AM grubunda bu veriler sırasıyla $98.33 \pm 11.98 \mu\text{m}$, $104.61 \pm 16.51 \mu\text{m}$, $72.8 \pm 15.44 \mu\text{m}$, $107.85 \pm 21.15 \mu\text{m}$, $138.76 \pm 23.73 \mu\text{m}$, $71.8 \pm 11.78 \mu\text{m}$ ve $146.09 \pm 22.67 \mu\text{m}$ olarak ölçölüdü. Kontrol grubunda ise sırasıyla $103.35 \pm 8.81 \mu\text{m}$, $103.51 \pm 18.11 \mu\text{m}$, $77.37 \pm 12.89 \mu\text{m}$, $114.57 \pm 22.37 \mu\text{m}$, $142.75 \pm 18.32 \mu\text{m}$, $76.58 \pm 12.65 \mu\text{m}$ ve $154.91 \pm 16.94 \mu\text{m}$ olarak ölçölüdü. Üç grup arasında global ve temporal-inferior kadrınlardaki RSLT kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değeri sırasıyla 0.044 ve 0.039). Bu iki bölge Post Hoc Tukey testi kullanılarak ikili gruplar halinde karşılaştırıldıığında ise gruplar arsında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). RSLT kalınlığı diğerkadrınlarda ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (p>0.05). Üç grubun OCT verilerinin karşılaştırılması Tablo 4 ve Şekil 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 4: Üç grubun oftalmolojik muayene ve OCT bulgularının karşılaştırılması

	Atak Dışı Migren Grubu n=87	Atak Esnasındaki Migren Grubu n=21	Kontrol Grubu n=85	P
SeQ	-0.60 ± 1.2	-0.70 ± 0.82	-0.97 ± 1.45	0.156
GK (Snellen)	10/10	10/10	10/10	0.356
GİB (mmHg)	16.07 ± 3.14	16.37 ± 2.76	16.08 ± 3.44	0.926
MKK (µm)	544.63 ± 28.29	558.57 ± 25.15	550.97 ± 34.93	0.135
Retinac (µm)	214.83 ± 13.76	213.42 ± 15.4	218.34 ± 18.79	0.266
Retinat (µm)	326.67 ± 15.58	309.71 ± 88.47	324.07 ± 17.59	0.565
Retinan (µm)	349.05 ± 18.45	299.09 ± 100.92	350.28 ± 16.03	0.901
Edic (µm)	339.34 ± 74.93	355.23 ± 98.65	338.98 ± 92.8	0.727
Edit (µm)	294.21 ± 83.16	309.71 ± 88.47	304.3 ± 84.15	0.635
Edin (µm)	285.25 ± 79.1	299.09 ± 100.92	291.68 ± 95.62	0.782
RSLTg (µm)	100.78 ± 8.95	98.33 ± 11.98	103.35 ± 8.81	0.044*
RSLTns (µm)	107.74 ± 19.77	104.61 ± 16.51	103.51 ± 18.11	0.327
RSLTn (µm)	76.4 ± 13.99	72.8 ± 15.44	77.37 ± 12.89	0.393
RSLTni (µm)	111.35 ± 21.02	107.85 ± 21.15	114.57 ± 22.37	0.372
RSLTts (µm)	139.9 ± 18.1	138.76 ± 23.73	142.75 ± 18.32	0.519
RSLTt (µm)	73.12 ± 10.72	71.8 ± 11.78	76.58 ± 12.65	0.085
RSLTti (µm)	148.36 ± 20.16	146.09 ± 22.67	154.91 ± 16.94	0.039*

SeQ: sferik eşivalan değeri; GK: görme keskinliği; GİB: göz içi basıncı; MKK: merkezi kornea kalınlığı; Retinac: santral retina kalınlığı; Retinat: temporal retina kalınlığı; Retinan: nasal retina kalınlığı; Edic: santral koroid kalınlığı; Edit: temporal koroid kalınlığı; Edin: nasal koroid kalınlığı; RSLTg: ortalama retina sinir lifi kalınlığı; RSLTns: süperonasal kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTn: nasal kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTni: infreonasal kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTts: temporasüperior kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTt: temporal kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTti: temporainferior kadranda retina sinir lifi kalınlığı; p<0.05 anlamlı; *: anlamlı p değerleri



Şekil 7: Üç grubun OCT verilerinin grafiksel olarak karşılaştırılması

Migren olguları kendi içinde auralı ve aurasız olarak ikiye ayrılarak karşılaştırıldı. Auralı migren olgularının ortalama migren süresi 13.57 ± 11.68 yıl iken, aurasız migren olgularında bu süre 9.24 ± 8.75 yıl olarak hesaplandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.042$). Nasal kadradaki RSLT kalınlığı auralı olgularda 70.53 ± 13.48 μm , aurasızlarda ise 77.51 ± 14.19 μm olarak ölçüldü. Auralı migren olgularında nasal kadradaki RSLT' nin aurasız migren olgularından daha ince olduğu saptandı ($p=0.025$). Bunun dışındaki parametrelerde auralı ve aurasız olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 5).

Tablo 5: Aurasız ve auralı migren olgularının oküler bulgularının karşılaştırılması

	Aurasız Olgular n=80	Auralı Olgular n=28	P
Yaş	35.24 ± 11.84	36.39 ± 12.2	0.660
Migren süresi (yıl)	9.24 ± 8.75	13.57 ± 11.68	0.042*
SeQ	-0.54 ± 1.2	-0.83 ± -0.88	0.258
GİB (mmHg)	16.06 ± 3.08	16.32 ± 3.05	0.696
MKK (μm)	548.28 ± 28.64	544.64 ± 27	0.558
Retinac (μm)	213.52 ± 14.15	217.53 ± 13.49	0.195
Retinat (μm)	327.12 ± 16.4	325.39 ± 15.13	0.625
Retinan (μm)	349.42 ± 19.72	348.71 ± 17.65	0.867
Edic (μm)	348.70 ± 75.29	324.53 ± 98.37	0.181
Edit (μm)	298.41 ± 78.82	293.85 ± 98.89	0.806
Edin (μm)	290.92 ± 77.97	279.42 ± 98.52	0.533
RSLTg (μm)	100.85 ± 9.28	98.75 ± 10.48	0.322
RSLTns (μm)	106.95 ± 17.40	107.67 ± 23.81	0.863
RSLTn (μm)	77.51 ± 14.19	70.53 ± 13.48	0.025*
RSLTni (μm)	111.16 ± 19.9	109.28 ± 24.19	0.686
RSLTts (μm)	140.01 ± 19.3	138.75 ± 19.48	0.767
RSLTt (μm)	72.50 ± 10.14	73.92 ± 12.93	0.553
RSLTti (μm)	148.71 ± 19.34	145.67 ± 24.04	0.505

SeQ: sferik eşivalan değeri; GİB: göz içi basıncı; MKK: merkezi kornea kalınlığı; Retinac: santral retina kalınlığı; Retinat: temporal retina kalınlığı; Retinan: nasal retina kalınlığı; Edic: santral koroid kalınlığı; Edit: temporal koroid kalınlığı; Edin: nasal koroid kalınlığı; RSLTg: ortalama retina sinir lifi kalınlığı; RSLTns: süperonasal kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTn: nasal kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTni: infreonasal kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTts: temporasüperior kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTt: temporal kadranda retina sinir lifi kalınlığı; RSLTti: temporainferior kadranda retina sinir lifi kalınlığı; $p<0.05$ anlamlı; *: anlamlı p değerleri

Pearson ve Spearman's rho testleriyle yapılan korelasyon analizlerine göre yaş ile subfoveal koroid kalınlığı arasında negatif korelasyon olduğu saptandı ($p=0.007$). Global RSLT kalınlığı ile subfoveal koroid kalınlığı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir pozitif korelasyon olduğu fark edildi ($p=0.063$). Migren süresi arttıkça atak sıklığı, VAS ve GVAS değerlerinin arttığı gösterildi (p değerleri sırasıyla 0.000, 0.000 ve 0.000). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte migren süresi arttıkça subfoveal koroid kalınlığında hafif azalma olduğu tespit edildi ($p=0.067$). Migren süresi ile retina ve RSLT kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterilmedi ($p>0.05$). Atak sıklığı ile VAS ve GVAS değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi (p değerleri sırasıyla 0.000 ve 0.000). Bununla birlikte atak sıklığı ile RSLT, koroid ve retina kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona rastlanmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 87 ADM, 21 AM ve 85 sağlıklı kontrol olgusunda retina, koroid ve RSLT kalınlıklarını karşılaştırdık. Üç grup arasında retina ve koroid kalınlığı açısından anlamlı fark saptamadık. Bununla birlikte ADM ve AM gruplarında global ve temporoinferior RSLT kalınlığında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma olduğunu saptadık.

Migren sık görülen kronik bir hastalık olması itibariyle önem taşımaktadır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte ve genellikle genç-orta yaş grubundaki bireyleri etkilemektedir. Tüm dünyadaki kadınların %16-18' inde, erkeklerin ise %6-8 ' inde migren bulunmaktadır[16]. Bizim çalışmamızdaki ADM ve AM grubundaki toplam 108 migrenli olgunun 97' si (%89.8) kadın, 11' i (%10.2) erkek idi. Yaş ortalamaları sırasıyla 35.54 ± 12.22 ve 35.52 ± 10.67 olup cinsiyet ve yaş ile ilgili veriler literatür ile uyumluydu. Üç grubun her biri yaş ve cinsiyet açısından eşlenik idi. ADM ve AM grubundaki olguların arasında migren süresi, atak sıklığı ve VAS skoru açısından anlamlı fark bulunmayıp gruplar migren hastalığı ile ilgili benzer niteliklere sahipti. ADM grubunun %26.4' ü, AM grubunun ise %23.8' i auralı migren olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte bizim çalışmamızdaki auralı migren oranı literatürde tüm migrenli olguların %10-15' i olarak belirtilen aura oranından yüksekti.

Migren ataklarla seyreden, nörovasküler bozukluklarla karakterize kronik bir hastalık olup etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyopatogenezi açıklamaya yönelik çok sayıda teori ortaya atılmış ve bunlara yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu teorilerden en fazla entegre nörovasküler teori üzerinde durulmuştur. Ataklar sırasında meydana gelen vasküler disregülasyonun iskemiye sebep olarak tüm vücudu etkilediği ve inme gibi çeşitli komorbid hastalıkların oluşma riskini artırdığı ifade edilmiştir[143, 144]. Migrenin oküler etkilerini saptayabilmek için de çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Gipponi ve ark.[145], migrenli kadınlar ile sağlıklı kadınlar arasında retinal kalınlık ve maküler volüm açısından fark olmadığını belirtmiştir. Demircan ve ark.[146] auralı migren, aurasız migren ve sağlıklı olgular arasında maküler kalınlık açısından fark olmadığını ifade etmiştir. Yülek ve ark.[147] da migrenli olgular ile sağlıklı olgular arasında retinal kalınlık farkının olmadığını belirtmiştir. Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olup ADM, AM ve kontrol grupları arasında retinal kalınlık farkına rastlanmamıştır.

Demircan ve ark.[146] kronik migren olgularının atak dışı ölçümlerinde sağlıklı olgulara kıyasla subfoveal, fovea temporal ve fovea nasalinde koroid kalınlığında incelmeye olduğunu ifade etmiştir. Karalezli ve ark.[148] bilateral baş ağrısı olan migren olgularının atak esnasındaki koroid kalınlıklarının sağlıklı olgulardan daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Çalışmada OCT cihazı olarak Optovue RTVue kullanılmış. Ancak olguların sigara kullanma alışkanlıkları ve hamilelik durumları hakkında bilgi verilmemiştir. Bizim çalışmamızla koroid kalınlığı sonuçlarının farklı çıkmasının nedeni cihaz farklılığı olabileceği gibi sigara ve hamilelik durumu olabilir. Dadacı ve ark.[149] migrenli olguların atak dışı ve atak esnasındaki koroid kalınlıklarını kıyaslamıştır. Atak esnasında atak dışı periyoda göre koroid kalınlığında artış olduğunu ifade etmiştir. Dervişoğulları ve ark.[150] ise migren atak sırasında koroid kalınlığının sağlıklı bireylere göre daha ince ölçüldüğünü belirtmiştir.

Koroid tabakası ölçümleri gözün vasküler durumu hakkında indirekt olarak bilgi vermektedir. Koroid kalınlığı pek çok durumdan etkilenebilmektedir. Diüurnal ritim de bunlardan biri olup gün içerisinde koroid tabakasında 20-30 µm düzeyinde bir değişim meydana gelebilmektedir[151, 152]. Koroid tabakası kalınlığı ile ilgili yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlarının nedeni diüurnal varyasyon farkı olabilir. Irk farklılıkları da sonuçları etkileyebilir. Bunun yanında çalışmada kullanılan OCT cihazı farklılıkları da sonuçları etkileyebilir. Koroid tabakasına yönelik yapılan çalışmaların en büyük limitasyonu ölçümlerin manuel olarak yapılmasıdır. Her ne kadar EDI-OCT programı ile yapılan ölçümlerin tekrarlanabilir olduğunu ifade eden çalışmalar olsa da, manuel ölçümlerde hata payı artmaktadır. Sklera-koroidal mesafeyi otomatik olarak ölçen cihazların geliştirilmesi bu sorunu ortadan kaldıracaktır.

Tan ve ark.[153] migren olgularının RSLT kalınlığında sağlıklı olgulara göre fark olmadığını belirtmiştir. Ancak bu çalışmada ölçüm cihazı olarak tarayıcı lazer polarimetre kullanılmıştır. Feng ve ark.[154] ise 432 migren olgusu üzerinde yaptıkları meta-analiz çalışmasında migren grubunda global RSLT kalınlığında sağlıklı gruba kıyasla anlamlı incelmeye saptamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda migren grubunda süperior, inferior, nasal ve temporal kadranslarda da RSLT kalınlığında belirgin incelmeye saptanmıştır. Demircan ve ark.[146] migren olgularında nasal ve nasal-inferior kadranslarda RSLT kalınlığını daha ince bulmuştur. Bu çalışmada RSLT kaybı ile migren süresi arasında korelasyon saptanmamıştır. Martinez ve ark.[155] migren olgularının temporal kadranda RSLT kalınlıklarının sağlıklı olgulara göre daha ince olduğunu ifade etmiştir. Bu çalışmada

RSLT kaybı ile migren disabilite değerlendirme skoru (MİDAS), atak sayısı ve migren süresi arasında ilişki saptanmıştır. Özellikle 15 yıldan fazla süredir migreni olan olgularda RSLT’ de belirgin kayıp olduğu belirtilmiştir. MİDAS, ağrı şiddetini değerlendirmede kullanılan bir skora türü olup hastalar tarafından uygulanabilirliği VAS skoruna göre daha zordur. Bu nedenle güvenilirliği daha düşüktür. Ekinci ve ark.[156] RSLT kalınlığı açısından aurasız migren olguları ile sağlıklı olgular arasında fark saptamazken, auralı migren olgularında sağlıklı olgulara kıyasla inceleme saptamıştır. Auralı migren olgularında sağlıklı olgulara kıyasla tüm kadrantlardaki RSLT kalınlığında azalma olduğunu ifade etmiştir. Gipponi ve ark.[145] migren olgularının süperior kadrantındaki RSLT kalınlığında sağlıklı olgulara kıyasla inceleme olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte migren süresi ile RSLT kalınlığı arasında ilişki saptamamıştır. Kırbaş ve ark.[157] süperior kadranda RSLT’ yi migren hastalarında daha ince bulmuştur. Bununla birlikte RSLT kalınlığı ile migren süresi ve atak sıklığı arasında ilişki saptamamıştır. Yülek ve ark.[147] ise migren olgularının global RSLT kalınlığını sağlıklı olgulara göre daha ince bulmuştur. Aynı zamanda temporal ve nasal kadrantlar haricindeki tüm kadrantlarda RSLT kalınlığı ile migren süresi arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğunu ifade etmiştir.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda migren olgularının RSLT kalınlığında azalma olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da migren olgularında gerek atak dışında, gerek de atak esnasında global RSLT kalınlığı ile nasal-inferior RSLT kalınlığında sağlıklı olgulara kıyasla azalma olduğunu saptadık. Aynı zamanda auralı ve aurasız migren olgularını kendi arasında kıyasladığımızda auralı migrenlerde nasal RSLT’ yi daha ince bulduk. Farklı çalışmalarda RSLT kalınlığında inceleme saptanan optik disk kadrantının farklılık göstermesinin nedeni, ölçümde kullanılan OCT cihazının türü veya olguların ırksal farklılıkları olabilir. Çalışmamızda RSLT kalınlığı ile migren süresi, atak sıklığı veya VAS skoru arasında ilişkiye rastlamadık. RSLT kaybı ile migren süresi ve şiddeti arasında ilişki bulunmamasının nedeni migrenin yalnızca genetik olarak duyarlı ve hasara yatkınlığı olan bireylerde akson kaybına yol açması olabilir.

RSLT kaybının nedeni benzer çalışmalarda iskemi teorisi üzerinden açıklanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda migren olgularında koroid tabakasında anlamlı bir inceleme saptamadık. Bununla birlikte RSLT kaybının nedeni koroid tabakasında kalıcı değişiklik oluşturmayan kısa süreli kan akımı değişiklikleri olabilir. Aynı zamanda migren atakları sırasında MDA gibi serbest radikallerin arttığı gösterilmiştir. Meydana gelen oksidatif stresin trombosit agregasyonuna yol açarak beyinde mikrotrombüslere ve fokal hipoksiye

sebebiyet verdiği bildirilmiştir[64, 158]. Ataklar sırasında meydana gelen serebral hipoksi RSLT kaybından sorumlu olabilir. Kargı ve ark.[159] obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) tanılı olgularda sağlıklı bireylere kıyasla tüm kadranlardaki RSLT kalınlığında incelmeye olduğunu ifade etmiştir. OSAS olgularında gece boyunca meydana gelen apne ve hipopne atakları sırasında serebral oksijen saturasyonunda azalma ve göreceli hipoksi oluşmaktadır. Kargı ve ark., hipoksi sırasında salınan nitrik oksit ve endotelin gibi moleküllerin RSLT kaybına neden olduğunu savunmuştur. OSAS ciddiyeti attıkça da RSLT kaybının arttığını ifade etmiştir. Ozge ve ark.[160] OSAS' lı olgularda global RSLT ve superior, inferior, temporal RSLT kalınlığında sağlıklı olgulara kıyasla azalma saptamıştır. Hüseyinoğlu ve ark.[161] da OSAS' lı olgularda global RSLT kalınlığında azalma olduğunu ve en düşük oksijen saturasyonu ile RSLT kaybı arasında pozitif korelasyon olduğunu ifade etmiştir.

Migren atakları sırasında nörojenik inflamasyon meydana geldiği bildirilmiştir. Bu inflamasyon durumunda salınan nitrik oksit, glutamat gibi moleküller ile serbest radikallerin astrosit fonksiyonlarını bozarak akson kaybına neden olabileceği bildirilmiştir[132]. Astrositler retinal gangliyon hücrelerinin beslenmesi, hücre dışı iyon konsantrasyonlarının düzenlenmesi, aksonlarına yapısal destek sağlanması gibi durumlarda görev almaktadır. Astrosit fonksiyon bozukluğu gangliyon hücre ölümüne ve RSLT kaybına neden olmaktadır. Migren olgularındaki RSLT kaybından astrosit fonksiyon bozukluğu sorumlu olabilir.

Migren hastalığı ile normotansif glokom arasındaki ilişki bulunduğunu savunan çok sayıda çalışma mevcuttur. Phelps ve ark.[162] normotansif glokomlu olgularda migren mevcudiyetine normal popülasyona göre daha fazla rastlandığını ve migrenin normotansif glokom gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Corbett ve ark.[163] normotansif glokomlu olguların yarısına yakın bir kısmında migren öyküsünün bulunduğunu bildirmiştir. Drance ve ark.[164] migrenin normotansif glokom gelişimi ve progresyonunda risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada migren öyküsü olan normotansif glokomlu olgularda daha hızlı görme alanı defekti meydana geldiği gösterilmiştir. Bu durumdan migrendeki vasküler disregülasyonun sorumlu olabileceği söylenmiştir. Aynı zamanda migren ataklarının serebral, retinal ve optik sinir enfarktlarına sebep olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur[165-167]. Normotansif glokomdaki RSLT kaybının bir kısmından migren hastalığı sorumlu olabilir. Migrenin tedavi edilebilir bir hastalık olması bu durumun önemini artırmaktadır. Sistemik beta adrenarjik blokerler

gibi migren profilaktik tedavilerinin uygulanması normotansif glokom gelişimini ve progresyonunu azaltabilir[168].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ADM, AM ve kontrol olguları arasında retina ve koroid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlamadık. ADM ve AM olgularında global ve temporal-inferior kadrarlarda RSLT kalınlığını kontrol grubuna kıyasla daha ince bulduk. ADM ve AM grubu arasında ise RSLT kalınlığı açısından anlamlı fark saptamadık. Auralı migrenlerde nasal kadranda RSLT kalınlığını aurasız migrenlere göre daha ince bulduk. Migren süresi ve şiddeti ile retina, koroid ve RSLT kalınlığı arasında korelasyon saptamadık. Migrende meydana gelen RSLT kaybı glokom gelişimi açısından bir risk faktörü olabilir. Migrenin etkin bir tedavi ile kontrol altına alınması bu hastalarda glokom gelişimini önleyebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Pryse-Phillips, W., et al., *A Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension-type headache*. Can J Neurol Sci, 1992. **19**(3): p. 333-9.
2. Adams, A.M., et al., *The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results*. Cephalalgia, 2015. **35**(7): p. 563-78.
3. Iadecola, C., *From CSD to headache: a long and winding road*. Nat Med, 2002. **8**(2): p. 110-2.
4. Goadsby, P.J., R.B. Lipton, and M.D. Ferrari, *Migraine--current understanding and treatment*. N Engl J Med, 2002. **346**(4): p. 257-70.
5. Bolay, H., et al., *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model*. Nat Med, 2002. **8**(2): p. 136-42.
6. Iversen, H.K., et al., *Arterial responses during migraine headache*. Lancet, 1990. **336**(8719): p. 837-9.
7. Lafitte, C., et al., *Migraine and angina pectoris by coronary artery spasm*. Headache, 1996. **36**(5): p. 332-4.
8. Yetkin, E., et al., *Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs*. Headache, 2007. **47**(1): p. 104-10.
9. Yetkin, E., et al., *Decreased endothelium-dependent vasodilatation in patients with migraine: a new aspect to vascular pathophysiology of migraine*. Coron Artery Dis, 2006. **17**(1): p. 29-33.
10. de Hoon, J.N., et al., *Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients*. Cephalalgia, 2003. **23**(2): p. 96-104.
11. Nagai, T., et al., *Migraine is associated with enhanced arterial stiffness*. Hypertens Res, 2007. **30**(7): p. 577-83.
12. Roh, J.K., J.S. Kim, and Y.O. Ahn, *Epidemiologic and clinical characteristics of migraine and tension-type headache in Korea*. Headache, 1998. **38**(5): p. 356-65.
13. Goadsby, P.J., *Advances in the understanding of headache*. Br Med Bull, 2005. **73-74**: p. 83-92.
14. Rasmussen, B.K., et al., *Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study*. J Clin Epidemiol, 1991. **44**(11): p. 1147-57.
15. Bradshaw, P. and M. Parsons, *Hemiplegic Migraine, a Clinical Study*. Q J Med, 1965. **34**: p. 65-85.
16. Zarifoğlu M, S.A., Hayran O., *The Turkish Headache Epidemiology Study Group. An epidemiologic study of headache in Turkey: a nationwide survey*. 50th Annual Meeting of The American Academy of Neurology, 1998. **1998**.
17. Rasmussen, B.K. and J. Olesen, *Migraine epidemiology*. Cephalalgia, 1993. **13**(3): p. 216-7.
18. Silberstein SD, M.G., *Sex Hormones and Headache*. . Blue Books of Practical Neurology; Headache, 1997: p. 143-176.
19. Ulrich, V., et al., *Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study*. Ann Neurol, 1999. **45**(2): p. 242-6.
20. Stewart, W.F., et al., *Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors*. JAMA, 1992. **267**(1): p. 64-9.
21. Blau, J.N., *Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset*. Lancet, 1992. **340**(8815): p. 355-6.
22. Silberstein, S.D. and W.B. Young, *Migraine aura and prodrome*. Semin Neurol, 1995. **15**(2): p. 175-82.

23. Manzoni, G.C., et al., *Classic migraine--clinical findings in 164 patients*. Eur Neurol, 1985. **24**(3): p. 163-9.
24. Ropper HA, S.M., Adam's and Victor's Principles of Neurology, 2011. **9**: p. 162-188.
25. Selby, G. and J.W. Lance, *Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960. **23**: p. 23-32.
26. Sjaastad, O., L.S. Bakkevig, and H.C. Petersen, *Migraine with aura: visual disturbances and interrelationship with the pain phase. Vaga study of headache epidemiology*. J Headache Pain, 2006. **7**(3): p. 127-35.
27. Silberstein, S.D., *Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs*. Headache, 1995. **35**(7): p. 387-96.
28. Olesen, J. and R.B. Lipton, *Headache classification update 2004*. Curr Opin Neurol, 2004. **17**(3): p. 275-82.
29. *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain*. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia, 1988. **8 Suppl 7**: p. 1-96.
30. JW, L., *Mechanism and Management of Headache*. BH Oxford, 1998: p. 158-175.
31. Bergouignan, F.X., X. Ferrer, and J. Julien, *Familial hemiplegic migraine: a new case*. Headache, 1986. **26**(10): p. 498-9.
32. Lee, A.G., P.W. Brazis, and N.R. Miller, *Posterior ischemic optic neuropathy associated with migraine*. Headache, 1996. **36**(8): p. 506-10.
33. Beversdorf, D., et al., *Recurrent branch retinal infarcts in association with migraine*. Headache, 1997. **37**(6): p. 396-9.
34. Couch, J.R., Jr. and S. Diamond, *Status migrainosus: causative and therapeutic aspects*. Headache, 1983. **23**(3): p. 94-101.
35. Zarifoğlu M, S.A., Klinik Nöroloji, İstanbul, Nobel & Güneş Kitabevi, 2002: p. 107-121.
36. Arulmozhi, D.K., A. Veeranjanyulu, and S.L. Bodhankar, *Migraine: current concepts and emerging therapies*. Vascu Pharmacol, 2005. **43**(3): p. 176-87.
37. Bolay H, D.T., *Primer baş ağrılarının fizyopatolojisi*. Türkiye Klinikleri, Nöroloji, 2003. **Baş ağrıları özel sayısı**: p. 98-101.
38. Parsons, A.A. and P.J. Strijbos, *The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression*. Curr Opin Pharmacol, 2003. **3**(1): p. 73-7.
39. Cutrer, F.M., *Pathophysiology of migraine*. Semin Neurol, 2006. **26**(2): p. 171-80.
40. Cady, R. and D.M. Biondi, *An update on migraine pathophysiology and mechanism-based pharmacotherapeutics for migraine*. Postgrad Med, 2006. **Spec No**: p. 5-13.
41. Moskowitz, M.A., *Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine*. Neurology, 1993. **43**(6 Suppl 3): p. S16-20.
42. Arulmani, U., et al., *Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology*. Eur J Pharmacol, 2004. **500**(1-3): p. 315-30.
43. Buzzi, M.G., D.E. Sakas, and M.A. Moskowitz, *Indomethacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater*. Eur J Pharmacol, 1989. **165**(2-3): p. 251-8.
44. Olesen, J., *A review of current drugs for migraine*. J Neurol, 1991. **238 Suppl 1**: p. S23-7.
45. Moskowitz, M.A., *Basic mechanisms in vascular headache*. Neurol Clin, 1990. **8**(4): p. 801-15.
46. May, A., et al., *Retinal plasma extravasation in animals but not in humans: implications for the pathophysiology of migraine*. Brain, 1998. **121 (Pt 7)**: p. 1231-7.
47. Uzar, E., et al., *Serum cytokine and pro-brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with migraine*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011. **15**(10): p. 1111-6.
48. Yilmaz, I.A., et al., *Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation*. Pain Med, 2010. **11**(4): p. 492-7.
49. Hamed, S.A., *The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression*. Atherosclerosis, 2009. **205**(1): p. 15-22.

50. Hadjikhani, N., et al., *Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(8): p. 4687-92.
51. Aurora, S.K., A. Kulthia, and P.M. Barrodale, *Mechanism of chronic migraine*. Curr Pain Headache Rep, 2011. **15**(1): p. 57-63.
52. Lambert, G.A. and J. Michalick, *Cortical spreading depression reduces dural blood flow--a possible mechanism for migraine pain?* Cephalalgia, 1994. **14**(6): p. 430-6; discussion 393-4.
53. Milne, E., *The mechanism and treatment of migraine*. Aust Fam Physician, 1994. **23**(5): p. 978.
54. Supornsilpchai, W., et al., *Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception*. Headache, 2006. **46**(1): p. 34-9.
55. Izzati-zade, K.F., V.A. Chetvernykh, and A.A. Shutov, *[The morphometric analysis of serotonin granules of platelets in migraine]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2011. **111**(10 Pt 1): p. 58-61.
56. Danese, E., M. Montagnana, and G. Lippi, *Platelets and migraine*. Thromb Res, 2014. **134**(1): p. 17-22.
57. Leira, R., et al., *[Platelets and migraine. Correlation between biochemical markers of platelet aggregation and serotonin]*. Neurologia, 1991. **6**(1): p. 10-2.
58. Bo, S.H., et al., *Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache*. Cephalalgia, 2009. **29**(3): p. 365-72.
59. Pradalier, A. and J.M. Launay, *Immunological aspects of migraine*. Biomed Pharmacother, 1996. **50**(2): p. 64-70.
60. Zhang, J.H. and Y.G. Huang, *The immune system: a new look at pain*. Chin Med J (Engl), 2006. **119**(11): p. 930-8.
61. Zielasek, J. and H.P. Hartung, *Molecular mechanisms of microglial activation*. Adv Neuroimmunol, 1996. **6**(2): p. 191-22.
62. Vitkovic, L., J. Bockaert, and C. Jacque, *"Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain?* J Neurochem, 2000. **74**(2): p. 457-71.
63. Yılmaz G, S.H., Üçler S, *Auralı ve aurasız migrende plazma malondialdehit düzeyleri*. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 2004. **24**: p. 309-315.
64. Gutteridge, J.M., *Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage*. Clin Chem, 1995. **41**(12 Pt 2): p. 1819-28.
65. Russell, M.B. and J. Olesen, *Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine*. BMJ, 1995. **311**(7004): p. 541-4.
66. Merikangas, K.R., *Update on the genetics of migraine*. Headache, 2012. **52**(3): p. 521-2.
67. Joutel, A., et al., *A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19*. Nat Genet, 1993. **5**(1): p. 40-5.
68. Stewart, W.F., et al., *Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(2): p. 269-80.
69. Oterino, A., et al., *MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraineurs*. Cephalalgia, 2004. **24**(6): p. 491-4.
70. Scher, A.I., et al., *Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample*. Ann Neurol, 2006. **59**(2): p. 372-5.
71. Sharma, P., *Meta-analysis of the ACE gene in ischaemic stroke*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **64**(2): p. 227-30.
72. Palmirotta, R., et al., *Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIM study*. Pharmacogenomics, 2014. **15**(2): p. 147-55.
73. Wani, I.Y., et al., *Association of ACE Gene I/D polymorphism with migraine in Kashmiri population*. Ann Indian Acad Neurol, 2016. **19**(1): p. 89-93.
74. Bousser, M.G. and K.M. Welch, *Relation between migraine and stroke*. Lancet Neurol, 2005. **4**(9): p. 533-42.

75. Pezzini, A., et al., *The migraine-ischemic stroke connection: potential pathogenic mechanisms*. Curr Mol Med, 2009. **9**(2): p. 215-26.
76. Kurth, T., H. Chabriat, and M.G. Boussier, *Migraine and stroke: a complex association with clinical implications*. Lancet Neurol, 2012. **11**(1): p. 92-100.
77. Del Zotto, E., et al., *Migraine and ischemic stroke: a debated question*. J Cereb Blood Flow Metab, 2008. **28**(8): p. 1399-421.
78. Moschiano, F., et al., *Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischaemic stroke?* Neurol Sci, 2004. **25 Suppl 3**: p. S126-8.
79. Tzourio, C., et al., *Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study*. BMJ, 1993. **307**(6899): p. 289-92.
80. Sowell, M.K. and P.E. Youssef, *The Comorbidity of Migraine and Epilepsy in Children and Adolescents*. Semin Pediatr Neurol, 2016. **23**(1): p. 83-91.
81. Marks, D.A. and B.L. Ehrenberg, *Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation*. Neurology, 1993. **43**(12): p. 2476-83.
82. Merikangas, K.R., J. Angst, and H. Isler, *Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults*. Arch Gen Psychiatry, 1990. **47**(9): p. 849-53.
83. Mercante, J.P., M.F. Peres, and M.A. Bernik, *Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder*. J Headache Pain, 2011. **12**(3): p. 331-8.
84. Beghi, E., et al., *Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study*. J Headache Pain, 2010. **11**(2): p. 141-50.
85. Breslau, N. and G.C. Davis, *Migraine, major depression and panic disorder: a prospective epidemiologic study of young adults*. Cephalalgia, 1992. **12**(2): p. 85-90.
86. Breslau, N., et al., *Joint 1994 Wolff Award Presentation. Migraine and major depression: a longitudinal study*. Headache, 1994. **34**(7): p. 387-93.
87. Kurth, T., et al., *Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study*. BMJ, 2008. **337**: p. a636.
88. Secil, Y., et al., *Blood pressure changes in migraine patients before, during and after migraine attacks*. Pain Pract, 2010. **10**(3): p. 222-7.
89. Tzourio, C., et al., *Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly*. Cephalalgia, 2003. **23**(9): p. 914-20.
90. Cirillo, M., et al., *Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension*. Headache, 1999. **39**(6): p. 409-16.
91. Scher, A.I., et al., *Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study*. Neurology, 2005. **64**(4): p. 614-20.
92. Silberstein, S.D. and R.B. Lipton, *Overview of diagnosis and treatment of migraine*. Neurology, 1994. **44**(10 Suppl 7): p. S6-16.
93. Pradalier, A., A. Clapin, and J. Dry, *Treatment review: non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment and long-term prevention of migraine attacks*. Headache, 1988. **28**(8): p. 550-7.
94. Lipton, R.B., et al., *Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials*. Arch Neurol, 1998. **55**(2): p. 210-7.
95. D'Amico, D., et al., *Treatment strategies in the acute therapy of migraine: stratified care and early intervention*. Neurol Sci, 2006. **27 Suppl 2**: p. S117-22.
96. Tfelt-Hansen, P., et al., *Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus*. Brain, 2000. **123 (Pt 1)**: p. 9-18.
97. Ferrari, M.D., et al., *Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials*. Lancet, 2001. **358**(9294): p. 1668-75.
98. Edmeads, J., *Advances in migraine therapy: focus on oral sumatriptan*. Neurology, 1995. **45**(8 Suppl 7): p. S3-4.

99. Robertson, C.E., D.F. Black, and J.W. Swanson, *Management of migraine headache in the emergency department*. Semin Neurol, 2010. **30**(2): p. 201-11.
100. Tfelt-Hansen, P., *Drug treatment of migraine: acute treatment and migraine prophylaxis*. Curr Opin Neurol, 1996. **9**(3): p. 211-3.
101. Holroyd, K.A., D.B. Penzien, and G.E. Cordingley, *Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review*. Headache, 1991. **31**(5): p. 333-40.
102. Banerjee, M. and L. Findley, *Propranolol in the treatment of acute migraine attacks*. Cephalalgia, 1991. **11**(4): p. 193-6.
103. Lipton, R.B., *Combined prophylactic beta-blocker and behavioural migraine management improves 30-day migraine outcomes compared with either strategy alone, or optimised acute treatment only*. Evid Based Med, 2011. **16**(3): p. 77-8.
104. Krymchantowski, A.V., et al., *Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double-blind study*. Headache, 2002. **42**(6): p. 510-4.
105. Saper, J.R., et al., *Fluoxetine and migraine: comparison of double-blind trials*. Headache, 1995. **35**(4): p. 233.
106. Bank, J., *A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis*. Headache, 1994. **34**(8): p. 476-8.
107. Ophoff, R.A., et al., *Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4*. Cell, 1996. **87**(3): p. 543-52.
108. McArthur, J.C., et al., *Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects*. Neurology, 1989. **39**(2 Pt 1): p. 284-6.
109. Shahien, R. and K. Beiruti, *Preventive agents for migraine: focus on the antiepileptic drugs*. J Cent Nerv Syst Dis, 2012. **4**: p. 37-49.
110. Mathew, N.T., *Antiepileptic drugs in migraine prevention*. Headache, 2001. **41 Suppl 1**: p. S18-24.
111. Hering, R. and A. Kuritzky, *Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo*. Cephalalgia, 1992. **12**(2): p. 81-4.
112. Pareja, J. and J. Pareja, *Chronic paroxysmal hemicrania coexisting with migraine. Differential response to pharmacological treatment*. Headache, 1992. **32**(2): p. 77-8.
113. Dodick, D.W. and R.J. Lippy, *Advances in migraine management: implications for managed care organizations*. Manag Care, 2004. **13**(5): p. 45-51.
114. Storey, J.R., et al., *Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study*. Headache, 2001. **41**(10): p. 968-75.
115. Peikert, A., C. Wilimzig, and R. Kohne-Volland, *Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study*. Cephalalgia, 1996. **16**(4): p. 257-63.
116. Durham, P.L., R. Cady, and R. Cady, *Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy*. Headache, 2004. **44**(1): p. 35-42; discussion 42-3.
117. Kanamori, A., et al., *[Analysis of retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in glaucomatous eyes with hemifield defect]*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2004. **108**(4): p. 213-8.
118. JJ, K., *The Glaucomas*. Clinical Ophthalmology, Butterworth Heinemann, 2012. **Internationale edition**: p. 233-284.
119. *Basic and Science Course, Section 12; Retina and Vitreous*. American Academy of Ophthalmology, 2008: p. 7-21.
120. Nickla, D.L. and J. Wallman, *The multifunctional choroid*. Prog Retin Eye Res, 2010. **29**(2): p. 144-68.
121. Wang, R.K., et al., *Depth-resolved imaging of capillary networks in retina and choroid using ultrahigh sensitive optical microangiography*. Opt Lett, 2010. **35**(9): p. 1467-9.

122. Tuulonen A, A.P., *Funduscopy and photography of the retinal nerve fiber layer*, Glaucoma. Yanoff Textbook of Ophthalmology, 1994.
123. Jonas, J.B., W.M. Budde, and S. Panda-Jonas, *Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head*. Surv Ophthalmol, 1999. **43**(4): p. 293-320.
124. Weinreb, R.N., S. Shakiba, and L. Zangwill, *Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes*. Am J Ophthalmol, 1995. **119**(5): p. 627-36.
125. Özdek Ş, Ö.M., Gürelik G, Hasanreisoglu B, *Retina sinir lifi tabakasındaki yaşa bağlı değişikliklerin sinir lifi analizatörü ile değerlendirilmesi*. MN Oftalmoloji, 1999. **6**: p. 54-57.
126. Harwerth, R.S., J.L. Wheat, and N.V. Rangaswamy, *Age-related losses of retinal ganglion cells and axons*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. **49**(10): p. 4437-43.
127. Cui, Q., K.F. So, and H.K. Yip, *Major biological effects of neurotrophic factors on retinal ganglion cells in mammals*. Biol Signals Recept, 1998. **7**(4): p. 220-6.
128. Kerr, J., P. Nelson, and C. O'Brien, *A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension*. Am J Ophthalmol, 1998. **126**(1): p. 42-51.
129. Broadway, D.C. and S.M. Drance, *Glaucoma and vasospasm*. Br J Ophthalmol, 1998. **82**(8): p. 862-70.
130. Trivino, A., et al., *Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia*. Vision Res, 1996. **36**(14): p. 2015-28.
131. Neufeld, A.H., M.R. Hernandez, and M. Gonzalez, *Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head*. Arch Ophthalmol, 1997. **115**(4): p. 497-503.
132. Dreyer, E.B., et al., *Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma*. Arch Ophthalmol, 1996. **114**(3): p. 299-305.
133. Mumcuoglu T, E.C., Durukan H, *Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler*. T Oft Gaz, 2008. **38**.
134. Puliafito, C.A., et al., *Imaging of macular diseases with optical coherence tomography*. Ophthalmology, 1995. **102**(2): p. 217-29.
135. Schuman, J.S., et al., *Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(5): p. 586-96.
136. Fujimoto, J.G., et al., *Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy*. Neoplasia, 2000. **2**(1-2): p. 9-25.
137. Wollstein, G., et al., *Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields*. Am J Ophthalmol, 2004. **138**(2): p. 218-25.
138. Schuman, J.S., *Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis)*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2008. **106**: p. 426-58.
139. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozzoni, *Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2008. **146**(4): p. 496-500.
140. Manjunath, V., et al., *Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2010. **150**(3): p. 325-329 e1.
141. Chhablani, J., et al., *Repeatability and reproducibility of manual choroidal volume measurements using enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(4): p. 2274-80.
142. Ophthalmology, A.A.o., *optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis*. Ophthalmology, 1999. **106**.
143. Kurth, T., et al., *Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study*. Neurology, 2005. **64**(6): p. 1020-6.
144. Sacco, S., S. Ricci, and A. Carolei, *Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management*. Cephalalgia, 2012. **32**(10): p. 785-95.
145. Gipponi, S., et al., *Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients*. Neurol Sci, 2013. **34**(6): p. 841-5.

146. Demircan, S., et al., *The impact of migraine on posterior ocular structures*. J Ophthalmol, 2015. **2015**: p. 868967.
147. Yulek, F., et al., *Macula and retinal nerve fiber layer in migraine patients: analysis by spectral domain optic coherence tomography*. Semin Ophthalmol, 2015. **30**(2): p. 124-8.
148. Karalezli, A., et al., *Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with migraine: a comparative study*. Eur J Ophthalmol, 2015. **25**(4): p. 338-42.
149. Dadaci, Z., et al., *Changes in choroidal thickness during pregnancy detected by enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Br J Ophthalmol, 2015. **99**(9): p. 1255-9.
150. Dervisogullari, M.S., Y. Totan, and O.S. Gencler, *Choroid thickness and ocular pulse amplitude in migraine during attack*. Eye (Lond), 2015. **29**(3): p. 371-5.
151. Tan, C.S., et al., *Diurnal variation of retinal thickness measured by optical coherence tomography in normal adults*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(3): p. 1639; author reply 1639-40.
152. Komatsu, K., T. Fukutake, and T. Hattori, *Fingertip photoplethysmography and migraine*. J Neurol Sci, 2003. **216**(1): p. 17-21.
153. Tan, F.U., C. Akarsu, and R. Gullu, *Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients*. Acta Neurol Scand, 2005. **112**(1): p. 19-23.
154. Feng, Y.F., et al., *Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Migraine: A Meta-Analysis of Case-Control Studies*. Curr Eye Res, 2015: p. 1-9.
155. Martinez, A., N. Proupim, and M. Sanchez, *Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients*. Br J Ophthalmol, 2008. **92**(8): p. 1069-75.
156. Ekinci, M., et al., *Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura*. BMC Ophthalmol, 2014. **14**: p. 75.
157. Turkyilmaz, K., et al., *Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with vitamin B12 deficiency using spectral domain optical coherence tomography*. Curr Eye Res, 2013. **38**(6): p. 680-4.
158. Vanmolkot, F.H. and J.N. de Hoon, *Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine*. Cephalalgia, 2007. **27**(7): p. 843-6.
159. Erdem, C.Z., et al., *Doppler measurement of blood flow velocities in extraocular orbital vessels in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. J Clin Ultrasound, 2003. **31**(5): p. 250-7.
160. Ozge, G., et al., *Retina nerve fiber layer and choroidal thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome*. Postgrad Med, 2016. **128**(3): p. 317-22.
161. Huseyinoglu, N., et al., *Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep Breath, 2014. **18**(1): p. 95-102.
162. Phelps, C.D. and J.J. Corbett, *Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1985. **26**(8): p. 1105-8.
163. Corbett, J.J., et al., *The neurologic evaluation of patients with low-tension glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1985. **26**(8): p. 1101-4.
164. Drance, S., et al., *Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma*. Am J Ophthalmol, 2001. **131**(6): p. 699-708.
165. Graveson, G.S., *Retinal arterial occlusion in migraine*. Br Med J, 1949. **2**(4632): p. 838-40.
166. Weinstein, J.M. and S.S. Feman, *Ischemic optic neuropathy in migraine*. Arch Ophthalmol, 1982. **100**(7): p. 1097-1100.
167. Foroozan, R., D.P. Marx, and R.W. Evans, *Posterior ischemic optic neuropathy associated with migraine*. Headache, 2008. **48**(7): p. 1135-9.
168. Rosen, J.A., *Observations on the efficacy of propranolol for the prophylaxis of migraine*. Ann Neurol, 1983. **13**(1): p. 92-3.

