



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MİGREN HASTALARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yusuf ÜNLÜAŞIK
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Özgür İLHAN**

HATAY – 2015



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MİGREN HASTALARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yusuf ÜNLÜAŞIK
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Özgür İLHAN**

HATAY – 2015

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİGREN HASTALARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yusuf ÜNLÜAŞIK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr.....

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Doç. Dr. Esra AYHAN TUZCU

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Yrd. Doç. Dr. Özgür İLHAN

Tez Danışmanı

ASIL TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Esra AYHAN TUZCU
2. Doç. Dr. Seydi OKUMUŞ
3. Yrd. Doç. Dr. Özgür İLHAN

YEDEK TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Alparslan ŞAHİN
2. Yrd. Doç. Dr. Mutlu Cihan DAĞLIOĞLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TEŞEKKÜRLER.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 MİGREN TANIM VE TARİHÇESİ	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3 MİGREN TANISI.....	4
2.3.1 Prodrom Evresi.....	5
2.3.2 Aura Evresi	5
2.3.3 Baş Ağrısı Evresi	6
2.3.4 Düzelmeye Evresi.....	6
2.4 SINIFLANDIRMA.....	6
2.5 TANI ÖLÇÜTLERİ	7
2.5.1 Aurasız Migren	7
2.5.2 Auralı Migren	8
2.5.3 Sıklıkla Migren Öncülü Çocukluk Çağı Periyodik Sendromlar	9
2.5.4 Retinal Migren	9
2.5.5 Migren Komplikasyonları	9
2.5.6 Migren Varyantları	10
2.6 MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ	11
2.6.1 Baş ağrısı Mekanizması	13
2.6.2 Migren Aurası	14
2.6.3 Migrende Beyin Sapı Değişiklikleri	14
2.6.4 Migren Genetiği	14
2.7 MİGREN KOMORBİDİTESİ	15
2.7.1 Migren Obezite ve Metabolik Sendrom İlişkisi	15
2.7.2 Migren ve Hormonlar	16
2.7.3 Migren ve Aterojenik Süreçler	16
2.7.4 Migren ve Vasküler Hastalıklar	17

2.7.4.1 (CADASIL)	17
2.7.4.2 Beyaz CevherLezyonları	18
2.7.4.3 Migren ve İnme	18
2.8 OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ	19
2.8.1 Ölçme Sistemleri	21
2.8.2 Kullanım Alanları.....	21
2.9 MAKÜLA	21
2.9.1 Anatomi	21
2.9.2 Fizyoloji	22
2.9.3 Kan Akımı ve Regülasyon	23
2.10 RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI	23
2.10.1 Anatomi	23
2.11 KOROİD	25
2.11.1 Anatomi	25
2.11.2 Histoloji	25
2.11.3 Fonksiyonlar	25
2.11.4 Kan Akımı ve Regülasyon	25
2.11.5 Koroid ve OKT	26
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1 Hasta Seçimi	27
3.2 Muayene Yöntemi	27
3.3 İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	29
4.1 Olguların Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı	29
4.2 Olguların Görme Keskinliği ve Göz İçi Basınç Değerleri.....	29
4.3 Olguların RSLT Analizleri	30
4.4 Olguların GHT ve Koroid Analizleri	30
4.5 Auralı ve Aurasız Migreni Olan Olguların Değerlendirilmesi.....	30
4.6 Migren Hastalarının MR Görüntülerinin değerlendirilmesi	31
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR	36
8. ÖZGEÇMİŞ	45

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Migrenda başlıca prodromal belirtiler.....	5
Tablo 2: ICD-2 migren sınıflaması.....	7
Tablo 3: Aurasız migren için tanı kriterleri.....	8
Tablo 4: Auralı Migren için UBD Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 5: Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.....	29
Tablo 6: Olguların Görme Keskinliği ve GİB değerleri.....	29
Tablo 7: Olguların RSLT kalınlık değerleri.....	30
Tablo 8: Olguların ganglion hücre kompleksi ve koroid kalınlık değerleri.....	30
Tablo 9: Auralı ve aurasız migreni olan olguların karşılaştırılması.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Retinanın şematik ve histolojik görüntüsü.	23
Şekil 2: Retina sinir liflerinin anatomik dağılımı	24

KISALTMALAR VE SİMGELER

BCL	: Beyaz Cevher Lezyonu
UBO	: Beyaz Cevher Lezyonu
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
GHT	: Ganglion Hücre Tabakası
OKT	: Optik Koherens Tomografi
UBD	: Uluslararası Baş ağrısı Derneği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
PFO	: Patent Foramen Ovale
ICD-II	: International Classification of Headache Disorder II
SHM	: Hemiplejik Migren Sporadik
AHM	: Ailesel Hemiplejik Migren
EA	: Epizodik Ataksi
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
NMDA	: N-metil-D-aspartat
TGVS	: Trigeminovasküler Sistem
CGRP	: Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptid
NO	: Nitrik Oksit
GMP	: Migrende Guanozin Monofosfat
GTN	: Gliseril Trinitrat
İNOS	: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAG	: Periaquaduktal Gri Madde
ADE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
TVO	: Total Vücut Obezitesi

BKİ	: Beden Kitle İndeksi
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
MMPs	: Matriks Metalloproteinazları
SLD	: Superluminesent Diod Laser
UHR-OKT	: İleri Derecede Yüksek (Ultrahigh) Çözünürlüklü OKT
RPE	:Retina Pigment Epiteli
EDI	:Enhanced Depth İmaging
GİB	: Göz İçi Basınç
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
RGH	: Retina Ganglion Hücre
İNOS	: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
DRP	:Diyabetik Retinopati

TEŞEKKÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince emeğini bizden esirgemeyen, bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Hüseyin ÖKSÜZ' e, Doç. Dr. Esra AYHAN TUZCU' ya, Yrd. Doç.Dr. Mesut COŞKUN'a, Yrd. Doç.Dr. Nilüfer İLHAN' a, Yrd. Doç.Dr. Mutlu Cihan DAĞLIOĞLU' a, Yrd. Doç.Dr. Ahmet ELBEYLİ'ye; tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde büyük katkı ve emeğini esirgemeyen tez danışmanım Ydr. Doç. Dr. Özgür İLHAN'a ve Nöroloji AD. Başkanı Prof.Dr. Ahmet Taşkın DUMAN'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, asistanlık dönemim boyunca birlikte, klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire, sekreter ve personeline; tezimin hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Gökhan DEMİRKIRAN ve Uzm.Dr.Hakan YERAL'e içtenlikle teşekkür ederim. Tüm eğitim hayatım boyunca türlü fedakârlıklarla bugüne gelmemi sağlayan ANNEM, BABAMA ve tüm aileme şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla...

Dr. Yusuf ÜNLÜAŞIK

HATAY, 2015

ÖZET

MİGREN HASTALARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Migren hastalarının optik koherens tomografi ile retina sinir lifi, gangliyon hücre tabakası ve koroid kalınlığının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Ana Bilim dalı polikliniğinde Uluslararası Baş ağrısı Derneğinin 2004 kılavuzuna göre migren tanısı alan 98 hasta ile Göz Hastalıkları Polikliniğine kontrol amacı ile başvuran 98 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların sağ gözleri analiz edildi. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayene yapıp (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi) ardından optik koherens tomografi (OKT) ile RSLT, GHT, koroid kalınlığı değerlendirildi.

Bulgular: Migren grubu ile kontrol grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,226$). Migren grubunun yaş ortalaması $33,16 \pm 9,98$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $35,19 \pm 13,2$ yıl idi. Migrenli olgularının 82'si (% 83,7) kadın, 16'sı (% 16,3) erkek idi. Kontrol grubunun 74'ü kadın (% 75,5), 24 'ü (% 25,5) erkek idi ($p=0,156$). Migren grubunun ortalama RSLT değeri $97,59 \pm 9,67$ ganglion hücre tabakası kalınlığı $84,89 \pm 8,032$ koroid kalınlığı $375,61 \pm 49,967$ kontrol grubunun ise sırasıyla $96,99 \pm 9,87 \mu\text{m}$, $83,43 \pm 7,214 \mu\text{m}$, $311,56 \pm 46,075 \mu\text{m}$ olarak saptandı (p =sırasıyla 0.667, 0.182, 0.00). Migren hastalarında koroidal kalınlığın anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık. Migren hastaları auralı olan ve olmayan olarak iki subgruba ayrıldığında da hiçbir parametrede istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Migren hastalarında OKT parametreleri açısından hiçbirinde yaş ile korelasyon gözlenmedi.

Sonuç: Migrenin oküler dokulara etkisi açısından retina sinir lifi, ganglion hücre tabakası ve koroid kalınlığı optik koherens tomografi ile değerlendirildiğinde değişikliğin sadece koroidal kalınlık üzerinde olduğu gözlenmiştir. Migren hastalığının süresi, atak sıklığı sayısı ve hastalığın kronik süreçte yarattığı vasküler harabiyet nedniyle koroidal kalınlık etkilenmektedir. Migren hastalarının takibinde optik koherens tomografinin önemi gün geçtikçe artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Migren, Koroid kalınlığı, Ganglion Hücre Tabakası, OKT, EDI-OKT, RSLT

ABSTRACT

EVALUATION BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH MIGRAINE

Objective: Our aim in this study is to examine, retinal nerve fiber layer, ganglion cell complex and choroidal thickness by optical coherence tomography in patients migraine.

Method: The study presenting at Mustafa Kemal University Health Administration and Research Hospital included 98 migraine patient diagnosed by the neurology department with criteria of international headache society's guidelines 2004 and 98 healthy volunteers which selected from Ophthalmology Department Outpatient Clinic. Right eye of the patients recorded to analysis. All patients was performed complete ophthalmologic examination in the Ophthalmology Outpatient Clinic (best corrected visual acuity, intraocular pressure, biomicroscopic examination, fundus examination) and visualization RNFL, ganglion cell layer and choroid thickness by OCT and EDI-OCT).

Results: Between migraine group and control group there was no istatistical differance with age and sex parameters ($p=0.226$, $p=0.156$ repectively). Average age of migraine group was $33,16 \pm 9,98$ and average age of control group was $35,19 \pm 13,2$. Migraine group has 82 women (% 83,7) and 16 man (% 16,3). Control group has 74 women (% 75,5) and 24 man (% 25,5) ($p=0,156$). Migraine group average RNFL value is $97,59 \pm 9,67 \mu\text{m}$, average thickness of ganglion cell layer $84,89 \pm 8,032 \mu\text{m}$, choroid thickness is $375,61 \pm 49,967 \mu\text{m}$ and control group average values are $96,99 \pm 9,87 \mu\text{m}$, $83,43 \pm 7,214 \mu\text{m}$, $311,56 \pm 46,075 \mu\text{m}$ respectively ($p=0.667$, 0.182 , 0.00 with respectively). Choroidal thickness was found to be significantly increased in migraine patients than the control group. When the migren patients divided to two subgroups as with aura and without aura, we find no statistically significant in all parameters between two groups. there was no correlation between age and OCT parameters in migraine patient.

Conclusion: Migraine disease effects on ocular tissue as retinal nevre fiber, ganglion cell layer and choroidal thickness was examined by optical coherence tomography, the changes was seen only on choroidal thickness. But this changes were related with disease period, attack frequency and vaskular damage related to migraine. Many studies shows us that with each pasing day rising values these parameters with optical coherence tomography on following migraine patients.

Key Words: Migraine, Choroid Thickness, Ganglion Cell Layer, OCT, EDI-OCT, RNFL

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Migren genel popülasyonda çok yaygın, genetik ve çevresel komponentlerin etkili olduğu, kronik ve nörovasküler bir hastalıktır. Disabilitenin eşlik ettiği baş ağrısı, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu ve olguların yaklaşık 1/3'ünde görülen aural nörolojik semptomlar tipik özellikleri olarak bilinmektedir [1]. Karakteristik özellikleri tekrarlayıcı olması, tek yanlı oluşu (%80 hastada), zonklayıcı olması, atak sırasında sıklıkla ışıktan ve sestten rahatsızlık, ağrıya sıklıkla bulantı veya kusmanın eşlik etmesi, ağrının orta şiddette veya şiddetli olmasıdır. Migren çoğu kez öncesinde bir nörolojik defisit olmaksızın ortaya çıkarken (**aurasız migren**), migrenli hastaların % 10–15 kadarında ağrılarının hemen öncesinde 5–60 dakika arası süren, geçici nörolojik belirtiler görülebilir (**auralı migren**). En sık hemianopsi, beyaz ışıklar görme, kırık çizgiler görme gibi görsel auralar olur. Migren genetik olarak multifaktöriyel bir hastalıktır. Çok sayıda geçiş formu tanımlanmıştır. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda migrenli olgularda kronik seyir sırasında subklinik posteriyor sirkülasyon inmeleri ve hiperintens beyaz cevher lezyonu (BCL veya unknown bright objects ,UBO) arasında birebir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca hastane tabanlı çalışmalarda inme gelişen gençlerde migren prevalansı daha yüksek saptanmıştır [2]. Popülasyon temelli çalışmalarda ise iskemik inme olanlarda migren öyküsü, özelliklede auralı migren öyküsü olan olgularda bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [3, 4]. Bugüne kadar pek çok olgu; migrene bağlı infarkt, migrenin tetiklediği inme olarak tanımlanmıştır. Kırk yaş altında migrenöz infarklar % 1.4–14 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastane temelli çalışmalarda inme geçiren olgularda migren göreceli olarak daha sık tanımlanmıştır [5, 6]. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) hiperintens beyaz cevher lezyonları olarak saptanan ve nedeni tam olarak anlaşılamayan, bu lezyonlar, migrenli olgularda bağlı olarak yaklaşık % 6- 29 arasında belirlenmiştir ve migrenin temel fizyopatolojisi ile ilişkilendirilmiştir [7, 8].

Migren hastalığının kronik sürecinde gelişebilen hipoksi ve vasküler anomaliler açısından değerlendirildiğinde; bu çalışmamızda migren hastalarının retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT) ve koroid kalınlığı ölçümlerini OKT ile yapmayı ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Migren Tanım ve Tarihçesi

Primer nörolojik bir hastalık olarak kabul edilen migren, sadece bir baş ağrısı değildir; belirgin bir iş göremezliğe de yol açmaktadır. Migren, ailesel özellik gösteren bir hastalıktır ve periyodik, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı baş ağrısı ile karakterize olup çocukluk çağında, ergenlikte veya erken erişkin yaşta başlayabilir, ilerleyen yaşlarda azalan sıklıkta tekrarlamaktadır. Uluslararası Baş ağrısı Derneği (UBD) baş ağrılarını birincil baş ağrıları ve ikincil baş ağrıları olarak sınıflandırmaktadır. Migren birincil bir baş ağrısıdır ve baş ağrısı ile birlikte nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin belirli kombinasyonları görülür.

Migren tanısı için özel bir laboratuvar testi veya radyolojik inceleme yoktur. Tanı, baş ağrısının karakteri ve eşlik eden belirtilere dayanılarak konulur [9]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre migren dünyada ağır iş görmezliğe yol açan ilk 20 hastalık arasında yer almaktadır [10]. Tıbbi ve popüler literatüre göre, baş ağrısı tetikleyicileri, rahatlatan faktörler ve migren bileşenlerini oluşturan baş ağrısının aura, prodrom, bulantı, kusma iyileşme ve ailevi eğilim gibi özellikler tanımlanmıştır [11]. Migren ile ilgili ilk kaynaklar M.Ö. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Yazılı kaynaklara göre Hipokrat MÖ 400 yılında migren baş ağrısı öncesinde görsel aural semptomları ve bu hastalıkların kusma sonrası rahatladıklarını belirtmiştir. Kapadokya’da yaşayan Aretaeus (M.S. 2.y.y.) sıklıkla başın bir tarafında hissedilen, bulantı ile birlikte olan ve ağrısız dönemlerin takip ettiği bir baş ağrısı tanımlamıştır. Bu klasik tanım ile Aretaeus migrenin kaşifi olarak kabul edilmektedir [12]. MS 200 yılında Galen tarafından yunanca hemicrania kelimesinden türetilmiştir. 1778’de Fothergill migrenin tipik görsel aurasını tanımladı [13]. James Ware 1814’te baş ağrısının eşlik etmediği görsel aura atakları tanımlamış ve bunları ‘muscae volitantes’ olarak adlandırmıştır [12]. 1900 yılında Deyl menstrual migrende dahil olmak üzere, migrenin hipofizde zaman zaman ortaya çıkan ödem ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür [14]. 1925 yılında Rothlin ağır ve dirençli migreni olan bir olguyu ergotamin tartratin cilt altı enjeksiyonuyla başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. 1938’de John Graham ve Harold Wolff ergotamin ilacının kan damarlarını daraltarak etkili olduğunu göstermiş ve bunu migrenin vasküler teorisine bir kanıt olarak kullanmışlardır. Dihidroergotamin (DHE) 1943 yılında Stoll ve Hoffmann tarafından sentezlenmiş ve migren tedavisinde kullanılmıştır. Migren tedavisinde modern yaklaşım Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır. Bugün migren ve diğer baş ağrılarının anlaşılması, tanısı ve tedavisi açısından ileri bir noktadayız.

Uzun bir aradan sonra migrenin önleyici tedavisinde yeni ilaçlar denenmekte ve geliştirilmektedir. Yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, baş ağrısına dair temel bilimler de gelişmekte, klinisyenlerin baş ağrısı tedavisi ve eğitimine ilgileri de artmaktadır. Migren inme, epilepsi, psikiyatrik rahatsızlıklar (depresyon, anksiyete, mani, panik atak v.b.), patent foramen ovale (PFO), mitral valv prolapsusu gibi birçok nörolojik, psikiyatrik, vasküler ve kardiyak hastalıkla birlikte görülebilir. Migrenli hastalarda komorbiditenin çalışılması migrenin temel mekanizmalarına yönelik epidemiyolojik ve biyolojik ipuçları sağlayabilir.

Ayrıca migren ve komorbid hastalığın birlikte değerlendirilmesi hastanın sağaltımı için de önemlidir [15]. Migrenin en iyi bilinen komplikasyonlarından biri de migrenöz infarktürdür.

Kırk yaş altında tüm iskemik inmelerin % 1,2-14'ünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [4, 16, 17]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, oldukça ciddi düzeyde, migren ve iskemik inme arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Hem migren hem inme fokal defisitlerle, serebral kan akımında bozuklukla ve baş ağrısı ile seyreden nörolojik bozukluklardır. Migren ve inme arasındaki ilişki auralı migren ve arka sistem inmeleri arasında daha belirgindir. Olgu kontrollü ve toplum temelli çalışmalarda özellikle auralı migren öyküsü iskemik inme için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [3, 5, 18-20].

Migren, şiddet, sıklık ve süre bakımından farklılıklar gösterebilen, tekrarlayıcı ataklarla karakterize, sıklıkla başın bir tarafına lokalize olan, pulsatil karakterde, ataklara sıklıkla bulantı, kusma, ışık ve sese karşı hassasiyetin de eşlik edebildiği bir primer baş ağrısı türüdür(1). Bazı dış uyarılara ve santral sinir sistemindeki endojen siklik değişikliklere, nörovasküler reaksiyonun kalıtsal bir artmış duyarlılığı olarak da tanımlanabilir. Migrenin nöronal bir süreç olduğu düşünülmektedir [21].

Migren baş ağrısı tanısının doğru olarak konulması önemlidir. Migren tanısında en önemli etken, dikkatli ve ayrıntılı hikaye ile tüm olayların zamansal tanımıdır. Bu amaçla hastanın tıbbi öyküsü, ağrının başlangıç yaşı, yerleşimi, özellikleri, ağrı seyri, eşlik eden semptomlar ve nörolojik semptomlar sorgulanmalıdır [21].

2.2 Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar baş ağrısı bozukluklarının kapsamını ve dağılımını ile toplum ve bireyler üzerindeki etkilerini tanımlamakla beraber sıklıkla prevalans veya insidans odaklanmaktadır. Prevalans, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığı taşıyan kişilerin; insidans ise, belli bir toplum nüfusunda belli bir süre içinde bir hastalığa yeni yakalanmış olan kişilerin oranı olarak tanımlanmaktadır. Prevalans ortalama insidans ile ortalama hastalık süresinin çarpımı sonucu hesaplanır. Çalışmalarda süre uzadıkça prevalansın artması beklenmektedir. Her ne kadar migren insidansı en iyi olarak, migren açısından risk taşıyan bireylerin longitudinal çalışmalarda değerlendirilebilirse de, kesitsel verilerden de insidans tahminleri elde edilebilir. Amerika'da yapılan bir çalışma migrenin az tanı aldığını, yetersiz tedavi edildiğini ve önemli derecede engellilikle ilişkili olduğunu göstermiştir [22-24]. Sosyodemografik değişkenler göz önüne alındığında migren prevalansı yaş ve cinse göre değişmektedir. Nörolojik hastalıklar içerisinde yetişkinlerde yaşam boyu prevalansı çalışmalarda farklılık göstermekte olup kadınlarda % 15-33, erkeklerde ise % 6-13 olarak bildirilmektedir [2, 25, 26]. Baş ağrısı hastaların % 80'inden fazlasında 30 yaşından önce başlar. Ülkemizde ise 18-55 yaşları arasında % 16,4 olarak saptanmıştır. Kadınlarda % 21,8 erkeklerde ise % 10,9 olarak saptanmıştır. Ülkemizde en sık görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur. Prevalans 40 yaşına kadar artmaktadır [27-30]. Migren prevalansının düşük gelirli ve beyaz ırkta daha fazla olduğu gösterilmiştir [9, 25]. Ayrıca 2004'te Almanya'da 18 yaş üstü popülasyonda yapılmış ve 1 yıllık migren prevalansı %10,6 bulunmuştur[31].

Ergenlik öncesinde migren prevalansı erkeklerde kızlara oranla daha yüksektir; daha sonra ergenlik yaklaştıkça, kızlardaki prevalansı erkeklere oranla daha hızlı artmaktadır. Prevalans yaklaşık 40 yaşına kadar artar, daha sonra azalmaya başlamaktadır. Anlaşıldığı üzere cinsiyete göre dağılım yaşa bağlı olarak değişmektedir [32]. Stewart ve arkadaşlarının Amerika’da yaptığı insidans çalışmasında erkeklerde auralı migren insidansı 5 yaş civarında 6.6/1000 kişi/yıl ile tepeye ulaşırken, aurasız migren insidansı 10–11 yaşları arasında tepe yapmaktadır (10/1000 kişi/yıl). Yirmili yaşlarda ilk kez ortaya çıkması nadir görülmektedir. Kadınlarda ise auralı migren insidansı 12–13 yaşları arasında (14.1/1000 kişi-yılı), aurasız migren insidansı 14–17 yaşları arasında tepe yapmaktadır (18.9/1000 kişi-yılı) [33]. Genel olarak kadın üstünlüğü, birçok kadında menstruasyon ile ilişkili siklik hormonal değişikliklere bağlı migrenin olması, genelde gebelikte migrenin hafiflemesi ve doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda auralı migrenin artması, kadınlık hormonlarının migren patofizyolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir [9]. Bununla beraber, sadece hormonal faktörlerin bütün bu cinsiyet farkından sorumlu olamayacağı ileri sürülmektedir; çünkü migren prevalansı, artık siklik hormonal faktörlerin rolünün çoktan bitmiş olacağı 70’li yaşlarda bile, kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir [32, 34]. Örneğin 1999’da yapılan 2. Amerikan Migren Çalışması’nda migren prevalansının 8-40 yaşları arasında artış gösterdiği, bu yaştan sonra her iki cinsiyette de azaldığı, kadınlarda %18,2, erkeklerde %6,5 olduğu görülmüştür [32]. 2007 yılında Brezilya’da yapılan bir çalışmada da prevalans %15.2 olarak saptanmış ve migrenin kadınlarda, eğitim düzeyi yüksek olanlarda, düşük gelirlilerde ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak düzenli egzersiz yapmayanlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir epidemiyoloji araştırmasında 15-55 yaş grubunda migren prevalansı %16,4 saptanmış olup bu oran kadınlar için %21,8, erkekler için %10,9 bulunmuştur [35]. Ülkemizde Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde prevalans %11,4-14,7 arasındayken, Ege, Akdeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde %20,6-%24 gibi değerlere ulaşmaktadır [35]. 2005 yılında yine Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada nöroloji polikliniğine ayaktan başvuran hastaların 1/3’ünün baş ağrısı yakınmasıyla başvurduğu ve polikliniğe başvuran tüm hastalar içindeki migren prevalansının %24,9 olduğu saptanmıştır. Migren şiddeti ne kadar fazla ise primer başvuru yakınmasının başağrısı olma olasılığının o kadar yükseldiği görülmüştür [36]. Demirkıran ve arkadaşlarının üniversite öğrencilerinde yaptıkları çalışmada prevalans %12,4 saptanmıştır. Bu yaş grubu için prevalans İspanya’da %20,8, Yunanistan’da %12,2 bulunmuştur. Migren yüksek prevalansıyla Avrupa’da 41 milyon bireyi etkilemektedir. Tedavi ve migrene bağlı verimliliğin azalması sebebiyle Avrupa’da yılda 27 milyar euro maddi kayba neden olmaktadır [37]. Migrenle karşılaşma olasılığı çocukluk döneminde anlamlı bir cinsiyet farklılığı göstermezken puberteden sonra kadınlarda artmakta ve erişkin nüfusta kadın/erkek oranı 2/1’e ulaşmaktadır. Aile bireylerinden birinde migren bulunması o ailenin fertlerinde migrenle karşılaşma olasılığını, ailesinde migren olmayanlara göre 2-4 kat artırmakta olup bu bulgular migrenin prevalansının yaş, cinsiyet, ırk, genetik, çevresel ve sosyokültürel faktörler gibi birçok neden tarafından etkilendiğini ortaya koymaktadır [35].

2.3 Migren Tanısı:

Migren çok geniş yelpazedeki belirtilerle tekrarlayan bir baş ağrısı sendromudur. Tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanmaktadır. Fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar inceleme sonuçları genellikle normal bulunur ve daha çok sekonder baş ağrısı nedenlerini dışlamada kullanılmakta olup ayrıca pozitif tanı koymakta mümkündür [9].

Baş ağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodromfazı; baş ağrısının hemen öncesinde yer alan aura fazı; baş ağrısı fazı; baş ağrısının iyileşmefazı olmak üzere bir migren atağında başlıca dört dönem vardır. Çoğu olguda birden fazla evre görülse de migren tanısı için mutlaka bulunması gereken bir evre yoktur [9, 38].

2.3.1 Prodrom Evresi:

Hastaların %20-60'ında başağrısından önceki saatler veya günler içinde öncü fenomenler görülür. Hastalar genellikle duygu durumlarında veya davranışlarında ani ortaya çıkan ve psikolojik, nörolojik, bünyesel veya otonomik özellikler gösterebilen tipik bir değişiklikten yakınır [9, 38].

Başlıca prodromal semptomlar Tablo1'de sunulmaktadır[39].

Tablo 1. Migrende Başlıca Prodromal Belirtiler

Ruhsal belirtiler	Nörolojik belirtiler	Genel sistemik belirtiler
Huzursuzluk	Fotofobi	Ensede gerginlik hissi
Uykuya meyil	Fonofobi	Yiyeceklere karşı aşırı istek
Depresyon	Konsantrasyon güçlüğü	Üşüme hissi
Hiperaktivite	Esneme	İştahsızlık
Öfori	Aşırı uyku	Beceriksizlik
Aşırı konuşma	Disfazi	Diyare ve konstipasyon
Yerinde duramama		Susama
		Sık idrara çıkma
		Sıvı retansiyonu

Migrenin dört fazında da ortak çeşitli kognitif ve fiziksel belirtiler birbirine benzer oranlarda bildirilmiştir. En sık gözlenen öncü belirtiler, yorgunluk/bitkinlik hissi (% 72), konsantrasyon güçlüğü (% 51) ve ense sertliği (% 50) olarak tanımlanabilir [39].

2.3.2 Aura Evresi:

Bir migren atağının öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen fokal nörolojik belirtilerin (pozitif veya negatif) bir karışımı olarak betimlenebilir. Aura belirtileri genellikle 5 ila 20 dakika içinde gelişip ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürmektedir [40]. Baş ağrısı sıklıkla auranın bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkarsa da bazen birkaç saat gecikebilir veya hiç olmayabilir. Prospektif bir çalışmada baş ağrısının aurayı %80 oranında izlediği gösterilmiştir [41].

Aura görsel, duysal veya motor fenomenler şeklinde olabilir ve bazen dil veya beyin sapı işlevlerini de etkileyebilmektedir. Hastalarda bazen tek bir aura tipinden daha fazla aura belirtileri de bildirilmektedir. Aura sırasında bir belirtiden diğerine geçiş görülür. Duysal auralı hastaların çoğunda görsel bir aura bulunmaktadır. Elementer görsel bozukluklar arasında skotomlar, basit ışık çakmaları (fosfenler), noktalanmalar veya geometrik şekiller sayılabilir. Bunlar görme alanı boyunca hareket edip, orta hattı aşabilir. Daha karmaşık auralar arasında, migrenin en tipik aurası sayılan takiopsi veya fortifikasyon spektrumu yer almaktadır. Metamorfopsi, mikropsi, makropsi, zumlama (cisimlerin boyutlarının giderek büyümesi veya küçülmesi) veya mozaik görüntü (görüntünün parçalara bölünmüş gibi olması) gibi, görsel şekil bozulmaları ve halüsinasyonlar, karmaşık görsel algı bozuklukları ile karakterize bu atakların sonrasında daha çok çocuklarda başağrısı ile görülmektedir. En sık görülen ikinci aura şekli olan parestezi sırasında uyuşukluk elden baslar, yukarıya kola yayılır, ardından yüze atlayarak dudakları ve dili etkilemektedir, bacak nadiren

etkilenmektedir [42]. Duysal auralar; sıklıkla görsel bir aurayı izleyen bir kaynaktan yavaş yavaş yayılan iğnelenme şeklinde vücudun ya da yüzün tek bir tarafında duysal bozukluklar görülür. Hastaların neredeyse % 18'inde motor belirtiler de görülür ve sıklıkla da duysal belirtilerle birlikte; çoğu zaman tek taraflıdır. Hastaların % 17-20'sinde afazik auralar (konuşma bozuklukları) bildirilmiştir [41, 42]. Aura motor güçsüzlüğü de içeriyorsa bu durum ailesel hemiplejik migren ya da sporadik hemiplejik migren olarak isimlendirilir [9, 23, 24]. Bununla birlikte, hastalar aura sırasında nadiren muayene edilebildiğinden, bildirilen bu konuşma bozukluklarının afazi değil de dizatri olma olasılığı da göz önüne alınmalıdır. Aura 40 yaşın üstünde başlamışsa, negatif özellikler baskınsa ya da aura uzamış ya da çok kısa ise öncelikle migren dışı nedenler dışlanmalıdır [9].

2.3.3 Baş ağrısı Evresi:

Tipik olarak tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddette ve fiziksel aktivite ile şiddetlenen bir ağrı şeklinde bildirilmektedir. Ağrı başlangıçtan itibaren %40 oranında iki yanlı olabilir. En sık saat 05:00 ile 12:00 arasında başlar. Başlangıç genelde kademelidir [38]. Başlangıçtan sonra 2-12 saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır; ardından yavaş yavaş azalarak geçmektedir. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir ve alışılmış zaman aralığı erişkinlerde 4-72 saat arasında, çocuklarda ise 1-48 saat arasında değişebilmektedir. Hastaların % 85'inde ağrı zonklayıcı olarak tanımlanmakta, sıklıkla fiziksel aktivite veya başın basit hareketleri ile şiddetlenmektedir [25, 38]. Migren ağrısı her zaman başka özellikler ile birlikte görülür. Anoreksi siktir. Hastaların yaklaşık %90'ında bulantı olur, ancak sadece üçte birinde kusma görülür. Çoğunda duylarda belirgin duyarlılaşma vardır ve bunlar fotofobi, fonofobi ve osmofobi şeklinde belirtilmektedir. Başağrısı sırasında görülebilecek diğer sistemik belirtiler arasında bulanık görme, burun tıkanıklığı, iştahsızlık, açlık, tenezm, diyare, karın ağrıları, poliüri ve ardından da atak sonrasında idrar miktarında azalma, solukluk, daha seyrek olarak kızarıklık, sıcak veya soğuk hissetme ve terleme yer alabilmektedir. Kafa derisinde, yüzde ve göz altlarında lokalize ödem ve konsantrasyon bozukluğu; daha seyrek olarak bellek bozukluğu görülebilmektedir[38, 43]. Depresif semptomlar, yorgunluk, kaygı, sinirlilik ve huzursuzluk ayrıca baş dönmesi olabilir ve bu durum gerçek vertigodan çok, başta boşluk hissi ve bayılacakmış hissi şeklinde tanımlanmaktadır [9, 38].

2.3.4 Düzleme Evresi:

Bu dönemde ağrı giderek azalır ve zamanla kaybolur. Hasta kendini yorgun, tükenmiş, huzursuz ve kayıtsız hisseder. Konsantrasyon güçlüğü, kafa derisinde hassasiyet, duyu durum değişiklikleri görülebilir. Bazı hastalar ataktan sonra kendilerini aşırı derecede coşkulu hissedebilir ve öforik olabilir. Bazıları ise depresif ve hasta gibi hissedebilirler [9, 38].

2.4 Sınıflandırma:

Birçok migren hastasında tek tip baş ağrısı görülmediği için, hasta hangi baş ağrısı tipinin hangi belirtilerle birlikte olduğunu net söyleyemeyebilmektedir. Klinisyenler ve epidemiyologlar hastalık belirtilerini sınıflarken hastanın ya da hasta bir çocuğa çocuğun bakımıyla ilgili kişilerin hafızasına güvenmek zorunda kalmaktadır. Bu durum hastaların ya da yakınlarının ancak daha şiddetli, daha sık ve daha çarpıcı baş ağrısı ataklarını daha iyi hatırlamaya eğilimli oluşlarından dolayı çalışmalarda zorluk yaratmaktadır. Bu nedenlerden dolayı temel ve klinik bilimlere ilişkin araştırma çalışmalarında standart bir kavram bütünlüğü oluşturmak amacı ile çeşitli baş ağrısı sınıflamaları yapılmıştır [44]. Hem klinik pratikte hem bilimsel araştırmalarda baş ağrısı bozukluklarının sınıflanmasını daha iyileştirmek için UBD tarafından ilk defa 1988'de uzun çalışmaların sonucunda geniş bir grup baş ağrısı bozukluğu için tanı kriterleri yayınlamıştır. 2004 yılında bu sınıflamanın ikinci revizyonu yapılmıştır

(International Classification of Headache Disorder II- ICDII) . ICD-II' ye göre migren altı alt tipe ayrılmaktadır (Tablo2) [44].

Tablo 2: ICD-2 Migren Sınıflaması

- 1.1. Aurasız migren**
- 1.2. Auralı migren**
 - 1.2.1. Migren başağrılı özgün aura
 - 1.2.2. Non-migren başağrılı özgün aura
 - 1.2.3. Başağrısız özgün aura
 - 1.2.4. Familyal hemiplejik migren
 - 1.2.5. Sporadik hemiplejik migren
 - 1.2.6. Baziler migren
- 1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağıının periyodik sendromları**
 - 1.3.1. Siklik kusma atakları
 - 1.3.2. Abdominal migren
 - 1.3.3. Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu
- 1.4. Retinal migren**
- 1.5. Migren komplikasyonları**
 - 1.5.1. Kronik migren
 - 1.5.2. Migren statusu
 - 1.5.3. İskemi olmaksızın dirençli aura
 - 1.5.4. Migrenöz infaktlar
 - 1.5.5. Migrenin uyardığı epileptik nöbetler
- 1.6. Olası migren**
 - 1.6.1. Olası aurasız migren
 - 1.6.2. Olası auralı migren
 - 1.6.3. Olası kronik migren

2.5 Tanı Ölçütleri:

2.5.1 Aurasız Migren:

ICD-II' ye göre aurasız migren tanısı koymak için, her biri 4–72 saat süren ve dört ağrı özelliğinden en az ikisini, ilişkili özelliklerinden ise en az birini gösteren 5 atak gerekmektedir. Dört ağrı özelliği içerisinde tek taraflılık, zonklayıcı nitelik, orta-ağır şiddet ve ağrının rutin fizik aktivite ile artması yer almaktadır. Ataklara bulantı ve/veya kusma ya da fotofobi ve fonofobiden en az biri eşlik etmeli ve yineleyici epizodik atakların bildirilmiş olması gerekmektedir. Fotofobi, fonofobi ve rutin fizik aktivite ile artan zonklayıcı nitelikte ağrısı bulunan bir hasta bu kriterleri karşılamaktadır; aynı şekilde bulantının eşlik ettiği tipik tek taraflı zonklayıcı ağrı da uygundur. Ancak migrenin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Ölçütler içerisinde yer alan en az beş atak geçirmiş olma zorunluluğu, beyin tümörlerinden sinüzite ve glokoma kadar pek çok organik hastalığın migreni taklit eden baş ağrılarına yol açabilmesinden kaynaklanmaktadır [40]. UBD kriterleri açısından migrenin tanısı için bunların hepsinin bulunması gerekmez [38]. UBD- 2004'e göre aurasız migren tanı kriterleri Tablo 2.2. 'de verilmiştir [9, 44].

Tablo 3. Aurasız migren için tanı kriterleri

- | |
|--|
| <p>A. B-D kriterlerini dolduran en az 5 atak</p> <p>B. Baş ağrısı ataklarının 4-74 saat sürmesi (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)</p> <p>C. Baş ağrısının aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması</p> <ol style="list-style-type: none">1. Tek taraflı yerleşim2. Zonklayıcı nitelik3. Orta ya da şiddetli ağrı4. Günlük fiziksel aktivite ile artması ya da bu aktiviteden kaçınmaya neden olması (örneğin, yürümek, merdiven çıkmak) <p>D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bulantı ve/veya kusma2. Fotofobi ve fonofobi <p>E. Başka bir bozukluğa bağlanamaması</p> |
|--|

2.5.2 Auralı Migren:

Bugün artık klasik migren yerine kabul edilmiş bir terim olan auralı migren tanısı için ICD-II'ye göre aşağıdaki dört özellikten en az üçünü içeren en az iki atak olması gerekli görülmektedir; tamamen düzelen bir veya daha fazla nörolojik belirti, auranın 4 dakikadan uzun süre içinde gelişmesi, auranın 60 dakikadan kısa sürmesi ve auranın ardından baş ağrısının başlamasına kadar geçen belirtisiz dönemin 60 dakikadan kısa sürmesi şeklinde kriterleri belirtilmektedir. Auralı migrende görülen baş ağrısı ve ilişkili diğer belirtiler aurasız migrendekine çok benzemektedir. Auralı migreni olan hastaların pek çoğunda aurasız migren atakları da görülebilir. Aura sıklıkla 20–30 dakika sürer ve tipik olarak baş ağrısından önce olur, nadiren sadece baş ağrısı sırasında görülebilmektedir. Geçici iskemik atağın tersine, migren aurası yavaş yavaş ortaya çıkar ve hem pozitif (örneğin ışık parlamaları ve karıncalanmalar gibi) hem de negatif (örneğin skotom ve uyuşma gibi) belirtiler gösterir. Aura tipik ve hep aynı özellikleri gösteriyorsa, arkadan gelen baş ağrısı yukarıda tanımlanan migrenöz özellikleri göstermese de auralı migren tanısı kesin olarak konulabilir. Tipik migren aurası, küme baş ağrısı gibi diğer baş ağrısı tipleri ile birlikte de görülebilir. Auranın fokal belirti ve bulguları baş ağrısı fazının sonrasında devam edebilir. ICD-II'ye göre auralı migren başlığı altında yer alan hemiplejik migren sporadik(SHM) ve ailesel (AHM) olarak değerlendirilmektedir. Ailesel formunda motor kuvvetsizlik ile giden auralı migren ve en az bir ya da ikinci derece akrabasında motor kuvvetsizlik ile birlikte görsel, duyuşsal ve konuşma bozukluğunun en az birinin yer aldığı auralı migren öyküsü olması ve benzer atakların iki kez yaşanmış olması tanı ölçütlerini oluşturmaktadır. Sporadik formunda yukarıda tanımlanan özellikler aile öyküsü olmaksızın en az iki kez yaşanmış olmalıdır. Diğer nedenler dışlanmalıdır. UBD kriterleri açısından migrenin tanısı için bunların hepsinin bulunması gerekmez [38].

UBD 2004 auralı migren tanı kriterleri Tablo 2,3'de verilmiştir [9, 44]

Tablo 4. Auralı Migren için UBD Tanı Kriterleri

- | |
|---|
| <p>A. B-D kriterlerini dolduran en az iki atak</p> <p>B. Motor güçsüzlük olmadan auranın aşağıdakilerden en az bir tanesini içermesi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pozitif özellikleri (örn. yanıp sönen ışıklar, noktalar ya da çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (görme kaybı) içeren tümüyle geri dönebilen görsel semptomlar2. Pozitif özellikleri (örn. iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (uyuşma) içeren tümüyle geri dönebilen duyuşsal semptomlar3. Tümüyle geri dönebilen disfazik özellikte konuşma bozukluğu <p>C. Aşağıdakilerden en az ikisi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Homonim görsel belirtiler ve/veya tek yanlı duyuşsal belirtiler2. En az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede ardı ardına oluşur3. Her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya altında devam eder <p>D. Aurasız migrenin B-D kriterlerini dolduran baş ağrısı, aura sırasında ya da auradan sonra 60 dakika içinde başlaması</p> <p>E. Başka bir bozukluğa bağlanamaması</p> |
|---|

2.5.3 Sıklıkla Migren Öncülü Çocukluk Çağı Periyodik Sendromları:

Her üç sendromun da özelliği ataklar arası dönemin tamamı ile normal olduğu stereotipik olarak tekrarlayan kusma, abdominal ağrı veya vertigo ile karakterizedir. Ataklara diğer vazomotor semptomlar eşlik edebilir.

2.5.4 Retinal Migren:

En az iki defa tekrarlayan, migrenöz baş ağrısı ile birlikte tek gözde ortaya çıkabilen parlak ve dalgalanma şeklinde ışıklar, görme kaybı şeklinde gözde görsel bulguların varlığı ve bu semptomların hiçbir organik nedenle ilintili olmaması retinal migren tanı ölçütlerini oluşturmaktadır. Oftalmoplejik migren, tekrarlayan tek taraflı ekstraoküler kas zayıflığı ile ilişkili baş ağrısıdır. Daha çok çocuk yaş grubunda görülür [9].

2.5.5 Migren Komplikasyonları:

ICD-II'ye göre eğer aura bir saatten daha uzun bir haftadan daha kısa sürmüşse uzamış aura olarak adlandırılmaktadır. Eğer bir haftadan uzun sürmesine karşın tamamen düzelmişse persistan aura denilmektedir. Bir migren komplikasyonu kabul edilen kronik migren, ilaç aşırı kullanımı olmadığı halde ayda 15 günden fazla, 3 aydan uzun süreli migren ağrısı olarak tanımlanır [9, 38].

Migren statusu, 72 saatten uzun süren ve hastayı güçsüz bırakan migren ataklarıdır. Aurasız migreni olanlarda görülür. Bu hastalarda ilaç aşırı kullanımı araştırılmalıdır.[9] Enfarktsız ısrarlı aura, aura semptomlarının 1 haftadan uzun sürdüğü ve radyolojik olarak serebral enfarkt kanıtı olmayan hastalardır. Bu aura görsel, duyuşsal ya da motor olabilir. Bu hastalarda görsel aura genellikle iki taraflıdır ve yıllar sürebilir [9].

Migrenöz enfarkt, auralı migreni olan bir hastada, kalıcı nörolojik bulgular ve enfarkt gelişimi ile karakterizedir. Daha önceki auralı migren atakları ile arasındaki fark aura semptomlarının 60 dakikadan uzun sürmesi ve nörogörüntüleme ile enfarktın gösterilmesidir. Bu hastalarda inmeyi kolaylaştırıcı diğer faktörler dışlanmalıdır [9, 45]. Nadir görülen bir durum da migrenin tetiklediği epilepsi nöbetleridir [9].

2.5.6 Migren Varyantları:

UBD sınıflandırmasında yer alan migren varyantlarından ikisi ailesel hemiplejik migren ve sporadik hemiplejik migrendir. Her ikisi de çocuklukta başlar ve sıklıkla erişkin dönemde sonlanır.

Sporadik HM: Hemiplejik migrenin başlangıç yaşı tipik migrenden daha erken olabilir. Ataklar minör kafa travması ile tetiklenebilir. Özellikle çocukluk döneminde konfüzyondan komaya kadar değişen oranlarda uyanıklık ve bilinç değişiklikleri hemiplejik migrenin bir özelliği olarak belirtilmektedir [46]. Hemiplejik migrenin, olguların %4-30'unda görüldüğü düşünülmektedir[38]. Hemipleji auranın bir parçası olabilir ve bir saatten kısa (tipik auralı migren) veya günlerce, haftalarca sürmektedir. Başağrısı hemipareziden önce olabilir veya hiç bulunmamaktadır. Hemiparezinin başlangıcı ani olması nedeniyle ve inmeye benzeyebilir. Hemiplejik migren prevalansı tam olarak bilinmemektedir ve olguların % 4'ü ile % 30'unda görülebildiği düşünülmektedir. Hemiplejik migrenin ayırıcı tanısında inme, homosistinüri, fokal nöbetler ve MELAS sendromu araştırılmalıdır [47].

Ailesel HM: Otozomal dominant kalıtım gösterir ve penetransı değişkendir. Etkilenmiş ailelerin % 60'ında geni 19p13 kromozomunun kısa koluna lokalize edilmiştir. Ayrıca 1. kromozomda da ikinci bir lokus mevcuttur. Bazı ailelerde ise bu kromozomlara ait bir bağlantı gösterilememiştir. Yani, klinik ve genetik bir heterojenite söz konusudur. Aura değişebilen şiddette motor zaaf ile karakterizedir. Bu sendromda aurasız migren, tipik auralı migren ve uzamış auralı ağır epizotlar (birkaç gün, hatta birkaç hafta), ateş, menenjizim, uyanıklık kusuru (konfüzyondan derin komaya kadar değişebilir) görülebilmektedir. Başağrısı hemipareziden önce görülebilir ya da hiç olmayabilir. Herhangi bir seçime tabi tutulmamış AHM ailelerinin % 20'sinde hastalarda nistagmus ve progresif ataksi gibi sabit serebellar belirti ve bulgular tanımlanmıştır [48]. Serebellar ataksi ilk hemiplejik migren atağından önce de bulunabilir ve hemiplejik migren ataklarının şiddetinden ve sıklığından bağımsız bir ilerleme gösterebilir. Bu ailelerin tümünde de 19. kromozoma ait bir bağlantı belirlenmiştir [9, 49].

Epizodik Ataksi: Onbeş dakika ile saatler, hatta günler arasında değişken sürelerde paroksizmal ataksi atakları ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Emosyonel veya fiziksel stresle, alkol ve kahve alımı ile tetiklenebilmektedir. İnteriktal nistagmus ve asetozolamide cevahlılık da sözkonusudur. Etkilenen ailelerin % 60'ında sorumlu gen 19p13 kromozomunun kısa koluna lokalize edilmiş ve klonlanmıştır [50]. Nöronal P/Q tipi kalsiyum kanalının alfa1a subünitesini kodlayan CACNA1A genindeki mutasyonlar hem AHM'den hem de EA'den sorumlu tutulmaktadır. Bir diğer gen de kromozom 1'de CACNA1A'ya lokalize edilmiştir. Bütün EA aileleri kromozom 19'a bağlantılandırılmıştır. Bu bulgular migrenin en az bir formunun bir kalsiyum kanalopatisi olduğunu göstermektedir [50].

Baziler Tip Migren: Önceleri baziler arter migreni, Bickerstaff migreni ve son olarak da baziler migren olarak adlandırılmaktadır [51]. Baziler migren bir migren varyantıdır ve hastalar sıklıkla aile öyküsü olan genç kadınlardır. İlk başta tipik migren olarak gelişir fakat farklı olarak her iki görme alanını kapsar. Beraberinde baş dönmesi, sersemlik, ekstremiteler koordinasyon bozukluğu, dizartri, her iki el ve bacakta uyuşma olabilir. Bu semptomlar 10-30 dakika sürer, sonrasında baş ağrısı gelişir. Bazı hastalarda bayılma, bazılarında stupor ve koma gelişebilir. Benzer atakların en az iki defa tanımlanmış olması gerekmektedir. Diğer nedenleri dışlanmalıdır.

Oftalmoplejik Migren: tekrarlayan tek taraflı ekstraoküler kas zayıflığı ile ilişkili baş ağrısıdır. Daha çok çocuk yaş grubunda görülür [9].

2.6 Migren Patofizyolojisi:

Migren santral sinir sisteminin değişik uyarılara verdiği bir santral yanıt olarak düşünülebilir. Hastaların bu ataklar için düşük bir eşiği vardır. Bu eşik genetik olarak belirlenmektedir. Dış uyarılar, hormonlar, ilaçlar gibi birçok faktör bu eşik üzerinde etkilidir. Migren patofizyolojisi, bu konudaki artan çalışmalara rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde migrenin nörovasküler bir hastalık olduğu görüşü yaygındır. Migrende ortaya çıkan ağrının nörojenik bir enflamasyon ve eşlik eden meningeal vazodilatasyonun sonucu olduğu düşünülmektedir. Değişik nöropeptid ve sitokinler nörojenik enflamasyon sürecinde rol oynamaktadır. Adipoz dokunun immünite, enflamasyon ve insülin duyarlılığında rol oynayan kemokin ve sitokinler ürettiği bilinmektedir. Migrende insülin duyarlılığı da etkilenmektedir. insülin direnci varlığının, obeziteyle ilişkisi ve obez bireylerde migren hastalığının epizodik formdan kronik forma geçişte kolaylaştırıcı rol oynadığı da bilinmektedir. Adiponektin düzeyindeki farklılıklar, insülin direncinde yol açtığı değişikliklerle, migrenli kişilerde hastalık progresyonunun yavaşlamasına ya da hastalığın kronik baş ağrısıyla seyretmesine neden oluyor olabilir.

Migren atağı patofizyolojik temelde baslangıç, atak ve düzelme olmak üzere üç ana bileşenden oluşmaktadır. Birinci evrede; hastaların yaklaşık % 25'i başağrısının öncesindeki 24 saat içinde keyiflilik hali, huzursuzluk, depresyon, açlık veya susama hissi ya da uykuya eğilim şeklinde prodromal belirtiler tanımlamaktadır. Bu bulgular hipotalamus kaynaklı gibi görünmektedir. Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu sirkadiyen ritmleri düzenleyen iki ana merkezden biridir ve migrenin çok önemli bir özelliği olan periyodikliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir [52].

İkinci evrede; migren aurasının başlamasıyla ortaya çıkmaktadır. Klinik gözlemler, nörogörüntüleme çalışmaları ve kan akım ölçümleri migren aurasının açıkca serebral korteksten kaynaklandığını göstermektedir Bunun yanında hastaların çoğu hiçbir zaman aura yaşamazlar. Işıldayan skotom (görme alanını kat eden ısıık çakmaları) gibi görsel bozukluklar, pareteziler veya diğer fokal nörolojik bulgular gözlenebilmektedir. Migren aurası korteks boyunca yaklaşık 2–3 mm/dak hızla ilerleyen beyin kan akımı azalması (oligemi) ile ilişkilidir. Kan akımındaki değişiklikler genellikle oksipital bölgeden başlar, ancak sıklıkla oksipital polün biraz önündedir. Ardından beyin kan akımındaki azalma alanı genişleyerek bütün hemisferi dahi içine alabilir. Yayılan oligemi damarsal alanlarla bir ilişki göstermez ve vazokonstriksiyona bağlı olması pek muhtemel değildir [53]. Migren skotomunun ve kortikal yayılan depresyonun (KYD) ilerleme hızları benzerdir; bu da bu olayların ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Auralı migren, glutamatve muhtemelen aspartatgibi eksitatör aminoasitleri içine alan bir nöronal hiperekstabilite hali ile ilişkilendirilmektedir [54]. Beyin magnezyumkonsantrasyonunda azalma hem yayılan depresyondan hem de nöronal aşırı duyarlılaşmadan sorumlu olabilecek N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün cevaplılığını arttırabilir [55]. Basağrısı henüz kortikal kan akımı hala azken başlayabilir ve iki yanlı akım değişiklikleri ortaya çıkarabilir; bu da ağrının vasküler değişiklikten kaynaklanabilmesi olasılığını çok azaltmaktadır. Klinisyenlerin pek çoğu migren aurasının iskemiye değil de nöronal islev bozukluğuna bağlı olduğunu ve aura sırasında iskemi olsa bile bunun çok nadiren görüldüğünü düşünülmektedir. Migren aurasının biyolojik temelinin yayılan depresyon veya bunun insandaki karşılığının olması muhtemeldir [56].

Büyük serebral arterleri, pial damarları, geniş venöz sinüsleri ve dura materii çevreleyen kafa içindeki ağrı oluşturan yapıların trigeminal innervasyonu, başlıca trigeminal gangliondan ve arka çukurda üst servikal dorsal köklerden kaynaklanan miyelinsiz liflerden oluşan bir pleksus tarafından sağlanır [57, 58]. Migren bu bahsedilen trigeminovasküler sistemin (TGVS) ataklar halinde aktivasyon ve sensitizasyonu ile ilişkilidir. TGVS'nin vasküler tonusun korunması ve ağrı sinyallerinin taşınmasında önemli olduğu düşünülüyor.

Bu sistem beyin ve meningeal yapıları innerve eden trigeminal sinir ve liflerini içermektedir. TGVS'nin aktivasyonu vazoaaktif nörotransmitterlerin salınımına ve migren ağrısı ilişkili vasküler ve inflamatuvar değişikliklere sebep olmaktadır. Olasılıkla sadece hipoperfüzyon değil ardından gelen hiperperfüzyon dalgası beyin ve beraberinde retina ve koroidi etkilemektedir [59]. Kortikal yayılan depresyon (KYD), auralı migrenlilere karakterize nöronal aktivasyon inhibisyonunu takiben nöronal eksitasyonun olmasıdır [60, 61]. Muhtemelen bu olay TGVS'yi aktive ve sensitize ederek ağrı atağını başlatmaktadır [62, 63]. Yapılan çalışmalarda serebral damarları innerve eden liflerin trigeminal ganglionun içinde 'substance P' ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) içeren nöronlardan kaynaklandığını göstermiştir [64]. Pek çok dolaylı kanıt serotonin ve migren arasında bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir. 30 yıldan uzun süreden bu yana migren atağının başlangıcında trombositlerdeki 5-HT düzeyinin hızla düştüğü ve idrarda serotoninin başlıca metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasit atılımının arttığı bilinmektedir [65]. Ayrıca 5-HT düzeyinin azalması migren atağını başlatabilirken, intravenöz 5-HT ile akut migren atağı sonlandırılabilir. 5-HT reseptörleri en az üç değişik moleküler yapı şeklinden oluşmaktadır. En az yedi değişik 5-HT reseptör sınıfı bilinmektedir [66, 67]. İnsanlarda 5-HT₁ reseptörünün en az beş alt tipi vardır ve çeşitli triptanlar bu reseptör alt tiplerinin bazılarında etkilidir. 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörlerine agonist etkileri, triptanların etkileri ile en fazla ilişkili gibi görünür. Moskowitz ve Cutrer bir dizi deney sonucunda migren ağrısının bir tür steril nörolojik inflamasyon olduğunu düşündüren sonuçlar elde etmiştir [68]. Trigeminal duysal C-lifleri 'substance P' ile CGRP ve nörokinin A da dâhil olmak üzere bazı nöropeptidler içermektedir. Trigeminal sinirin antidromik uyarımı duysal C-liflerinden P maddesi, CGRP ve nörokinin A salınmasına yol açar, bu da inflamasyonla sonuçlanır [69]. Salınan bu nöropeptidler kan damarı duvarı ile etkileşime girerek dilatasyona, plazmanın ekstravazasyonuna ve steril bir inflamasyona yol açmaktadır. Bu kan damarlarının iç kısımlarının elektron mikrofrafisi trombosit aktivasyonunu göstermektedir [70].

Böylece, migren sırasında görülen trombosit aktivasyonu, bu nörojenik inflamasyon sırasında oluşmuş bir epifenomen olarak kabul edilebilir. Gerek sumatriptan, gerek dihidroergotamin ve gerekse de yeni geliştirilen triptan türevlerinin kullanılması ile ortaya çıkan bu albumin sızıntısı önlenmektedir. Migren atağı sırasında eksternal juguler ven kanında CGRP miktarı artarken substance P miktarı artmamaktadır. Bu veriler auralı ve aurasız migrende trigeminovasküler nöronların aktivasyonunu açıkça göstermektedir. İnsanlarda baş ağrısı sırasında sumatriptan verilmesi ile ağrılarının gerilemesine paralel olarak CGRP düzeyleri azalmaktadır; deney hayvanlarında da trigeminal ganglion stimülasyonu sırasında da benzer gözlemler elde edilmiştir [71-73]. Migren patogeneğinde beyin sapı mekanizmalarının önemi her zaman için vurgulanmaktadır. Yapılan PET çalışmalarında migren ağrısı sırasında kortikal yapılar ve beyin sapında bölgesel kan akımında artış saptanmıştır. Sumatriptan baş ağrısını ve ilişkili belirtileri giderirken beyindeki bölgesel kan akımı artışını da geriletmiş, ancak beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam ettiği gözlenmiştir.

Baş ağrısının geçmesine rağmen beyin sapındaki bölgesel kan akımı artışının devam etmesi, bu aktivasyonun endojen anti-nosiseptif sistemdeki aktivite artışının dışında veya en azından ona ek olarak başka faktörlere de bağlı olabileceğini ve beyin sapındaki merkezin migren atağının bütünlüğünü sağlıyor olabileceğini düşündürmektedir [74]. Ayrıca aktivasyonun sürmesi sumatriptan ile belirtilerin giderilmesine rağmen, neden baş ağrısının tekrarladığını açıklamaktadır. Auranın incelendiği bir klinik çalışmanın sonuçları, migrende kan beyin bariyerinin bozulabileceğini ortaya koymaktadır. Auralı migreni olan hastalar üzerinde yürütülmüş bir başka çalışmada ise sumatriptanın aura üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışma sonucuna göre sumatriptan ve plasebonun aura üzerine etkisi karşılaştırılmış, aura

süresini değiştirmediği, aura sırasında verildiğinde sumatriptanın başağrısı üzerinde plasebodan daha etkili olmadiği görölmüştür. Bu gözlem, aura sırasında kullanılan oral sumatriptanın başağrısı üzerine etkisinin düşük olduğunu, aksine hafif başağrısı sırasında verilen triptanın etkili olduğunu göstermiştir [75, 76]. Bu bağlamda sumatriptan aura sırasında reseptör bölgesine geçişi olmadiği ve bu geçiş yolunun başağrısı süreci ile açılıyor olabileceği düşünölmektedir. Bu geçiş yolu kan beyin bariyeri olmalıdır; bu da kan beyin bariyerinin migrenin bşağrısı fazında bozulduğunu düşöndürmektedir. Ayrıca bu çalışmalar sonunda ponsta yer alan ve merkezi sinir sisteminin baslıca noradrenalin içeren nukleusu olan lokus seruleushücre grubunun uyarılması beyin kan akımını ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır [77].

2.6.1 Migrende Baş Ağrısının Mekanizması:

Santral trigeminal sistemin aktivasyonu, migren ağrısının birincil mekanizmasıdır. KYD sonucunda beyin ekstrasellöler ortamında potasyum ve glutamat seviyesi yükselir ve kalsiyum seviyesi düşer [9]. KYD'un, pial kan damarlarının kortekse yakın olması nedeniyle trigeminal vasköler aferentleri direkt olarak uyarabileceği öne sürölmüştür [78]. Geniş pial kan damar ağrının ve perivasköler sinir sonlanmalarının aktivasyonu ve bunu izleyen dural refleks aktivasyon, migren ağrısını açıklayabilir [9, 60]. Nörovasköler bileşkede iki değişiklik meydana gelir; dural kan damarlarının vazodilatasyonu ve nörojenik enflamatuar reaksiyon. Genişlemiş kan damarları sinir sonlanmalarını uyararak CGRP, P maddesi ve nörokinin A gibi nöropeptidlerin salınımına yol açar. Bu vazoaktif peptidler plazma ekstrasvazasyonu ve hızlı bir enflamatuar yanıtı neden olurlar [60, 79, 80]. Ağrı daha sonra trigeminal sinir ilk sıra nöronları yoluyla beyin sapına iletilir. C-Fos çalışmaları trigeminal sinirin nükleus kaudalisinin aktive olduğunu göstermiştir. Aktive olmuş ikinci sıra nöronların beyin sapının traktus solitarius gibi bulantı ve kusmadan sorumlu merkezleri ile fonksiyonel bağlantıları vardır [9, 81]. Talamusa gelen ikinci sıra nöronlar üçüncü sıra nöronlar olarak kortekse ulaşır. Trigeminal vasköler sistemin aktivasyonu ve sensitizasyonu, fiziksel aktivite ile artan vasköler karakterli ağrı, bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, ozmofobi ve allodini gibi migren semptomlarının çoğundan sorumludur. Atak sırasında görölen konsantrasyon güçlüğü beyin sapının lokus seruleus gibi dikkatten sorumlu merkezlerinin etkilenmesi sonucu olabilir [82]. Migren patogenezinde yeri olduğu gösterilmiş nitrik oksit (NO) hem kortikal yayılan depresyondan hemen sonra hem de saatler sürececek ikinci bir dalga olacak şekilde salınır[83, 84]. NO migrende guanozin monofosfat (GMP)'ı artırarak etki eder. Nitrogliserin gibi NO barındıran ilaç kullanan hastalarda, baş ağrısı bir yan etki olarak görölmektedir. NO sentez inhibitörleri de spontan migren baş ağrılarını geçirebilmektedir. Bir migren hastası gliseril trinitrat (GTN)'a maruz kaldığında hafif veya şiddetli bir başağrısı yaşar. Karakteristik bir migren atağına kadar 5-6 saatlik bir dönem geçer. Gliseril trinitrat alımı ile atak arasındaki dönem NO'nun veya NO-cGMP kaskadındaki basamakların aktivasyonunun yavaş ya da dolaylı bir yoldan migren atağına neden olduğuna işaret eder [83]. Bir rat meningeal enflamasyon modelinde nitrogliserin infüzyonu, interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) ile birlikte gecikmiş "uyarılabilir nitrik oksit sentaz" (iNOS) ekspresyonuna neden olmuştur. Ayrıca NO-cGMP kaskadında rolö olan sildenafilin orta serebral arter üzerinde saptanabilir etkiler oluşturmadan migreni tetiklediği gösterilmiştir [84].

2.6.2 Migren Aurası:

Klinik gözlemler, görüntüleme çalışmaları ve kan akım ölçümleri migren aurasının serebral korteksten kaynaklandığını göstermiştir. Primer vizüel korteks boyunca sabit bir hızda yayılan görsel aura görmenin santralinden uzaklaştıkça görme alanının kortikal temsil alanı azaldığı için, karakteristik özelliklere sahiptir. Hareket eden görsel bozukluğun köşesi sabit bir frekansta titreşir, perifere doğru titreşimin frekansı düşer, bunun ardında gelen skotom, önce irritatif bir bozukluğun oluştuğunu ve bunu nöronal fonksiyon kaybının izlediğini gösterir. Duyusal aura da benzer şekilde gelişir. Eksitasyonun yavaş ve devamlı olmasını açıklayabilen tek bozukluk Leao'nun kortikal yayılan depresyon (KYD) teorisi [85, 86]. Olesen ve arkadaşları migren atakları sırasında bir ana arter spazmı ile uyumsuz olan ama kortikal yayılan depresyon ile örtüşen, yavaş yayılan kortikal hipoperfüzyonun ilk kanıtlarını göstermişlerdir. Yeni çalışmalar da bu gözlemleri doğrulamıştır [87-89].

Migren atağı esnasında skalp arterlerinin dilatasyonu skalp kan akımında artışa ve geniş amplitüdü pulsasyonlara neden olmaktadır. Radyoaktif xenon serebral kan akımı çalışmalarında auralı migrenin aura fazında kortekste bölgesel kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir. İlk bakışta bu çalışmalar aura fazında serebral vazokonstriksiyon ve baş ağrısı fazında da eksternal karotid arter akımında artış olduğunu öne süren teorileri destekliyor gibi görünmektedir. Fakat fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MR) çalışmalarında migrenin aura dönemindeki oligemi fazı öncesinde, fokal bir hiperemi olduğu saptanmıştır [45, 56]. Birçok olguda serebral hipoperfüzyonu hiperemi izler. Bu durum aura evresinde potent bir vazodilatör olan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salınması ile açıklanır [90].

2.6.3 Migrende Beyin Sapı Değişiklikleri:

Pozitron emisyon tomografi ile yapılan bir çalışmada, migren atakları sırasında serebral korteks ve beyin sapında kan akımının artmış olduğu gösterilmiştir. Asendan ve desendan ağrı yollarının parçaları olan beyin sapı çekirdekleri ve periakvaduktal gri maddenin (PAG) migren patofizyolojisinde görevi olduğu çeşitli kanıtlarla öne sürülmüştür [91-94]. Genel ağrı prensipleri PAG'in noziseptif girdileri azalttığını düşündürmektedir. Belki de migren hastalarında PAG uygun bir şekilde çalışmayan kontrol sisteminin bir parçasıdır. Farmakolojik bakış açısıyla antimigren ilaçlar PAG bölgesine ve dorsal raphe çekirdeğine bağlanır [82, 95-98]. Trombositler ile 5-HT ilişkisi de saptanmıştır. Migrenlilerde diğer insanlara göre trombositler bazı vazoaktif monoaminlere maruziyet sonrasında daha çabuk agregasyon olmaktadır. Bunlardan bazıları 5-HT, adenosin difosfat, katekolaminler ve tiramindir. Yine trombositlerin kanda bulunan 5-HT'in çoğunu taşıdıkları ve migren atağı sırasında plazma serotonin miktarında anlamlı artış olduğu bilinmektedir. Bu salınım için platelet agregasyonu gereklidir. Migrenlilerin trombositleri, normalden daha az monoamin oksidaz bulundurur ve baş ağrısı atağı ile birlikte ikinci bir düşme de olur. Yine de trombositlerin migren patogenezinde doğrudan bir rolü saptanamamıştır [45].

2.6.4 Migrenin Genetiği:

Genetik epidemiyoloji çalışmalarında aurasız migrenli kuşağın birinci dereceden akrabalarında risk 1,9 kat artmışken auralı migrenlilerde riskin 4 kat arttığının bulunması auralı migrende genetik etkinin daha güçlü olduğunu göstermektedir [99, 100]. Ailesel migren çalışmaları da migrenin ailesel kümelenmesini kuvvetle desteklemektedir. Ama regregasyon analizi tek bir kalıtım şekli için yeterli kanıt sağlamamaktadır [99, 100]. Tutarsız sonuçlar migrenin genetik çeşitliliğini bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bazı aileler bariz otozomal dominant geçiş gösterirken, bazıları inkomplet penetranslı otozomal resesif geçiş göstermektedir. Bunun yanında klinik temelli ikiz çalışmaları tutarlı bir biçimde monozigot ikizlerde migren birliktelisinin dizigot ikizlere oranla daha sık görüldüğünü ortaya

koymuştur; bu da genetik faktörlerin etyolojik rolünü desteklemektedir [101]. Çalışmaların çoğunda migren prevalansında gözlenen degiskenliğin yaklaşık yarısının genetik faktörlerin pozitif etkisine bağlanabileceği düşünülmüştür; bu bulgu topluma dayalı ailesel kümelenme çalışmalarından hesaplanan rakamlarla da benzerlik göstermektedir. İkiz çalışmaları migrende hem genetik faktörlerin hem de risk faktörlerinin önemini desteklemektedir [102].

Ailesel hemiplejik migrenle (AHM) ilgili yapılan çalışmalarda ise iki tip AHM tanımlanmıştır. AHM1'de kromozom 19q'da CACNA1A geninde anormal mutasyonlar, AHM2'de ise kromozom 1q21-23'te ATP1A2 geninde mutasyon vardır. CACNA1A gen mutasyonu P/Q tip kalsiyum kanalında işlev bozukluğuna neden olmaktadır. CACNA1A geninin mutasyonları ayrıca serebellar vermian atrofiyle birlikte görülen epizodik ataksi tip 2 ve tip 6 spinoserebellar ataksi ile ilişkilendirilmiştir. Bu otozomal dominant geçişli ve görece stereotipik bozuklukta bile gözlenen genetik heterojenite, daha sık görülen migren tiplerinin de olası heterojenitesi hakkında fikir yürütmeyi zorlastırmaktadır. Gelecekte bu kanala spesifik antagonistler geliştirilebilmesi olasılığı nedeniyle bu bulguların terapotik önem taşıdığı düşünülmektedir [9, 50, 99, 100, 103, 104]. Migrenli olgularda özellikle tromboza yatkınlık yaratan gen mutasyonları olmak üzere bazı genler üzerinde incelemeler yapılmıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizminin ve mutasyonlarının, migrene yatkınlığı arttırdığı yönünde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [105]. CACNA1A geninin mutasyonları ayrıca serebellar vermian atrofiyle birlikte görülen epizodik ataksi tip 2 ve tip 6 spinoserebellar ataksi ile ilişkilendirilmiştir. Bu otozomal dominant geçişli ve görece stereotipik bozuklukta bile gözlenen genetik heterojenite, daha sık görülen migren tiplerinin de olası heterojenitesi hakkında fikir yürütmeyi zorlastırmaktadır. Sonuçta P/Q kalsiyum kanalına spesifik antagonistler geliştirilebilmesi açısından bulgular gelecekte tedavide önem kazanacaktır.

2.7 Migren Komorbiditesi:

Migren aralarında inme, epilepsi, depresyon ve kaygı bozukluğunun da bulunduğu birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukla komorbidite göstermektedir. Migrende komorbidite varlığı, epilepsi, depresyon ve kaygı bozukluğu tanılarında kuşulanılmasına yol açmamalı, aksine arttırmalıdır. Bu birliktelik tedavi seçimi açısından da önem taşımaktadır. Örneğin migren ve depresyon varlığında verilecek bir antidepresan her iki durumun da tedavisinde yararlı olabilmektedir. Benzer şekilde sodyum valproat hem migren hem de epilepsi ataklarını önleyebilir. Ayrıca komorbidite çalışmaları migrenin temel mekanizmaları için epidemiyolojik ipuçları sağlamaktadır [106].

2.7.1 Migren, Obezite ve Metabolik Sendrom ilişkisi:

İki klinik çalışma total vücut obezitesi (TVO) olanlarda olmayanlara göre migren frekansının yüksek olduğunu göstermiştir. Fakat iki genel popülasyon temelli çalışmada ise migrenle TVO arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmalardan birinde, kadınlarda beden kitle indeksi (BKİ), migren sıklık ve migren bulgularının özellikleri incelenmiştir. BKİ'Sİ 23 kg/m² altında ve 35 kg/m² üstünde olanlarda günlük migren ağrısı yaşama riskinin artmış olduğu bulunmuştur. Yine aktif migreni olanlarda yüksek BKİ fotofobi ve fonofobi varlığı ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur. Fakat 35 kg/m² üzerinde BMI değerlerinde tek taraflı baş ağrısı ve aura oranının düştüğü sonucuna varmışlardır [107-110]. İnsülin direnci hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Küçük bir vaka-kontrol çalışmasında da migrenli obez olmayan bireylerde insülin direnci varlığı gösterilmiştir. İnsülin direncinin metabolik sendromla olan ilişkisinden yola çıkarak migrenlilerde metabolik sendrom birlikteliğini araştıran bir başka çalışmada, metabolik sendromlu hastalarda migren sorgulanmıştır. Metabolik sendromlu erkeklerin %11,9 ve

kadınların %22,5'inde migren saptanmıştır. Bu da normal popülasyona göre daha yüksek bir orandır. Aynı çalışmada, metabolik sendrom komponentlerinden diyabet, bel çevresi ve BKİ yüksekliği, migreni olmayanlara göre migrenlilerde daha sık bulunmuştur. Hipertansiyon ile dislipidemi frekansları arasında fark saptanmamıştır [111, 112].

2.7.2 Migren ve Hormonlar:

Puberteden önce migren, kızlarla erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Ergenlik döneminde kızlarda sıklığı hızla artmakta erişkin dönemde de 3 kat sık hale gelmektedir. Menstrüasyonla ilişkili migren östrojenin en büyük dalgalanmayı yaptığı dönemde ortaya çıkmaktadır. Menstrüasyonla ilişkili migrenin östrojenin düşme zamanında veya hemen sonrasında oluştuğu ve östrojen desteğinin ağrıyı engelleyebildiği bilinmektedir. Gebelikte 2. ve 3. üç ayda östrojen düzeyinde dalgalanmalar olmadığı için baş ağrıları azalmaktadır. Östrojen düzeyinin ani olarak düştüğü postpartum dönemde ise ağrı sıklığı artar. Migren atakları oral kontraseptif ilaçlarla artabilir. Önceden migreni olan kadınların üçte ikisinde fizyolojik menopozla birlikte düzelme görülür. Cerrahi menopoz ise olguların üçte ikisinde kötüleşmeye neden olur [9, 113-115]. Migren ve prolaktin düzeyleri arasında da bir ilişki mevcuttur. Kadın migrenlilerde menstrüel siklusun tüm dönemlerinde normal prolaktin düzeyleri saptanmaktadır. Fakat bir migren atağı sırasında bu kadınlardaki tirotropin salgılatıcı hormon'a (TRH) verilen prolaktin yanıtı artmaktadır. Ayrıca menstrüel migrenli kadınlarda dopamin antagonistleri verildiğinde, artmış bir prolaktin salınımı oluşur. L-Dopa ile prolaktin salınımının inhibisyonu migrenlilerde daha az olmaktadır [116-118]. Tiroid hormon değişiklikleri de baş ağrısına neden olabilmektedir. Kronik migren ve yeni günlük persistan baş ağrısının hipotiroidizm ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir [119].

2.7.3 Migren ve Aterojenik Süreçler:

Migren ve iskemik vasküler olaylar arasındaki ilişki yıllardır incelenmektedir. Aurasız migren ile kardiyovasküler olaylar arasındaki bağlantı, bulgular tutarlı olmadığından net değildir. Auralı migren ise özellikle genç yaştaki kadınlarda beyindeki subklinik iskemik lezyonlar ve iskemik inme için bir risk faktörüdür. Bu ilişki erkeklerde de gösterilmiştir [18, 120-122]. Migrenle iskemik vasküler hastalık arasındaki ilişkinin nedeni netlik kazanmamıştır. Kortikal yayılan depresyon kan akımını azaltarak ve bir enflamatuar olaylar zincirine neden olarak beyin lezyonlarını oluşturuyor olabilir. Bazı çalışmalarda auralı migren hastalarında serebral lezyon riskinin atak sayısı ile arttığı bulunmuştur [123]. Beyin haricindeki iskemik olayları açıklamak daha zordur. Migrenin kortikal yayılan depresyon mekanizmasında olduğu gibi vasküler olayların sebebi olma teorisinin yanı sıra migren ve kardiyovasküler olayların ortak bir predispozisyonu paylaştığı teorisi de öne sürülmektedir. Auralı migrenlilerde daha yüksek bir kolesterol profili olması, koroner arter hastalığı için artmış bir Framingham risk skoru olması, hipertansiyon veya ortak bir genetik mekanizma bu birliktelikten sorumlu olabilir [124]. Geçici iskemik atak geçiren hastaların bu bulgularının aura olarak yorumlanması da söz konusu olabilir. Bu ataklar eğer aura değilse artmış inme riski oluşturmaktadırlar. Migren için kullanılan ilaçlar da kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir [125]. Migrenle iskemik inme arasındaki ilişki vaka-kontrol ve kesitsel çalışmalarla incelenmiştir. 11 vaka-kontrol çalışmasının meta-analizi ve 3 kohort çalışma migrenlilerde inme riskinin arttığını ortaya koymuştur (toplam göreceli risk; 2,16; %95 güvenirlilik aralığı). Bu risk auralı migrenliler için daha yüksektir (göreceli risk; 2,27). Aurasız migrenliler için de risk mevcuttur (göreceli risk; 1,83) [126]. "Women's Health Study"nin bir parçası olarak elde edilen verilerde auralı migrenlilerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında toplam inme ve iskemik inme oranlarında artış saptanırken hemorajik inme için risk saptanmamıştır. Bu bulgular kardiyovasküler risk faktörleri açısından düzeltildikten sonra da değişmemiştir ve migren olmayan başağrılarında bu ilişki saptanmamıştır [18]. Rastlantısal derin beyaz cevher lezyonlarının migrenlilerde daha sık olduğu bilinmekle birlikte birçok çalışmada eş zamanlı

kontrol grubu kullanılmamıştır. Kruit ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 150 migrenli ile 150 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. İnme, geçici iskemik atak öyküsü olanlar ve nörolojik muayenesi anormal olanlar dışlanmıştır. İki grup arasında klinik olarak enfarkt açısından belirgin fark saptanamamıştır. Fakat auralı migrenlilerde arka sistem dolaşımın serebellar bölgesindeki subklinik enfarktlarda, anlamlı bir artış görülmüştür. Eğer ayda birden fazla atak geçiriliyorsa riskin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna ek olarak, migrenli kadınlar migreni olmayanlara göre derin beyaz cevher lezyonu açısından 2 kat risk taşımaktadırlar [123, 127]. Çoğu çalışmada kardiyovasküler hastalıklarla olan bu birliktelik ya yalnızca auralı migrenle sınırlı bulunmuş ya da bu hastalarda nispeten daha yüksek risk saptanmıştır. Auranın fizyolojik temeli, kendi kendine çoğalan nöronal ve glial bir depolarizasyon dalgası olarak tanımlanan kortikal yayılan depresyondur. Bu esnada membran iyonik gradiyenti kaybolur, matriks metalloproteinazları (MMPs) aktive olur ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliği değişir. KYD esnasında oksijen serbest radikalleri, nitrik oksit ve proteazlar belirgin olarak artar. MMPs aktivasyonu santral sinir sisteminde vasküler geçirgenliği artırır. Kortikal yayılan depresyon ile intraserebral lezyonlar arasındaki ilişki spekülatifken, kardiyak hastalığı bu mekanizmayla açıklamak çok daha güçtür. Teoride migren ataklarının stresi, koroner arter hastalığını ortaya çıkarıyor olabilir veya çoklu baş ağrısı, atakların seyri sırasında vaskülopati oluşumuna katkı sağlıyor olabilir. Fakat bu teoriler neden auralı migrenin bu süreçlerle daha yakından ilişki gösterdiğini açıklamamaktadır.

Proflakside kullanılan ilaçlar da kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturabilir, fakat hem auralı hem de aurasız migrende aynı ilaçlar kullanıldığından bu teori geçerliliğini yitirmektedir [125]. Migrenle koroner hastalık ilişkisini ise üç popülasyon çalışması desteklemektedir. “Atherosclerosis Risk in Communities” çalışması kontrollerle karşılaştırıldığında baş ağrısı olan hastaların iki kat fazla anjina öyküsü olduğunu saptamıştır. Aurası olan grupta bu risk daha fazladır [128]. “Women’s Health Study” sonuçları, auralı migrenin iskemik inme, miyokard enfarktüsü, koroner revaskülarizasyon işlemleri, anjina ve iskemik kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm açısından iki kat fazla risk oluşturduğunu bildirmektedir [18, 129]. “Physician’s Health Study”de auralı veya aurasız migrenli erkeklerde majör kardiyovasküler hastalık açısından artmış risk bulunmuştur. Bu verilere göre miyokard enfarktüsü açısından risk %42 oranında artmıştır [121].

2.7.4 Migren ve Vasküler Hastalıklar:

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

Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL) beynin herediter arteriyel bir hastalığıdır ve birbirinden bağımsız iki Fransız ailede 19. kromozoma haritalanmıştır. Hutchinson ve ark. İrlandalı bir CADASIL ailesinin dört üyesinin daha önceden AHM öyküsü bulunduğunu ve bu tanıyı aldığını bildirmiştir [130, 131]. Tamamlanmış CADASIL sendromu, orta yasta başlayan ve giderek sıklıkla demansa, kalıcı motor defisitlere ve psödobulber paraliziye yol açan tekrarlayıcı fokal beyin defisitlerinden (tekrarlayıcı inmeler) oluşmaktadır. Klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasından çok önce, risk altındaki kişilerde MR görüntüleme incelemeleri sıklıkla anormal bulgular içerir ve ak maddede yaygın T2 sinyal artışı izlenmektedir. AHM’nin CADASIL’dan ayırıcı tanısında bulguların daha erken başlaması, iyi prognoz ve MR bulgularının normal olması önem taşımaktadır. Chabriat ve ark. yedi CADASIL ailesini MR ve genetik bağlantı analizi ile incelemiştir [132]. En sık rastlanan bulgu yineleyici subkortikal iskemik olaylar (% 84), yavaş ilerleyici veya basamak şeklinde ilerleyen subkortikal demans ve psödobulber paralizi (% 31), auralı migren (% 22) ve ağır depresif ataklarla giden duyu durum bozuklukları (% 20) olarak tanımlanmıştır. Belirtilerin ilk olarak ortalama 45 yaşlarında

ortaya çıkmakta ve auralı migren atakları, iskemik olaylara oranla daha erken görülmektedir. Bu olgularda ortalama ölüm yaşı 65 olarak bildirilmektedir. MR verilerine dayanarak 30-40 yaşlar arasında hastalık penetransının tam olduğu görülmektedir. CADASIL tablosunun altında yatan arteriyopati ne aterosklerotik bir durumdur ne de amiloid birikimiyle ilişkilidir. Daha çok küçük serebral arterlerin, daha seyrek olarak da beyin dışındaki arterlerin (cilt arteriyolları gibi) medya tabakasının patolojisi söz konusudur. Cilt biyopsisi tanı koydurucu olabilir. 1996 yılında Joutel ve ark. CADASIL'da defektif genin Notch3 olduğunu ortaya koymuştur [133].

2.7.4.2 Beyaz CevherLezyonları:

Migrende, özellikle de auralı migrende beyaz cevher lezyonları (UBO) bildirilmiştir. Muhtemelen bu sürecin migren aurası sırasında tekrarlayıcı iskemik hasarların sonucunda ortaya çıktığına inanılmaktadır. Ancak, bu tür UBO'lar Chabriat ve ark. tarafından bildirilen ve inmeye dair herhangi bir kanıt bulunmayan bir ailede de bulunmuştur [134]. Bu sonuç UBO'nun, mitokondriyal hastalıklar ve antifosfolipid antikör sendromu gibi altta yatan damarsal bozukluğa benzer bir bozukluktan kaynaklanabileceği ya da CADASIL lokusuna yakın bir bölgedeki yeni bir mutasyonun varlığı gibi farklı görüşlere neden olmuştur [134].

2.7.4.3 Migren ve İnme:

Hem migren hem de inme, fokal nörolojik defisitlerle, serebral kan akımında bozuklukla ve baş ağrısı ile ilişkili kronik nörolojik bozukluklardır. Migren ve inme arasındaki ilişkiler net değildir. İnme ile ilişkili baş ağrıları iktal, preiktal veya postiktal fenomenler olarak karsımıza çıkabilmektedir [135]. Migren ve inme arasındaki ilişki, auralı migren ve posteriyor sirkülasyon inmeleri arasında daha belirgin olduğu saptanmıştır. Migren aurası uzamış olduğunda inmeye yol açabilir ve bu durum gerçek 'migrenöz infarkt' olarak adlandırılmaktadır [40, 135]. Bu amaçla yapılan birçok hastane serisinde olgular tek tek gözden geçirilerek migrene bağlanabilecek inme oranının hesaplanmasına çalışılmıştır. 50 yaşın altındaki hastalarda inmelerin % 1-17'si migrene bağlanmaktadır [135]. Bougusslavsky ve ark. İnmeli olgulara arasında yaptıkları değerlendirme sonucunda eğer inme migren atağı sırasında gerçekleşmişse, sadece % 9'unda bir arter lezyonu bulunduğunu, eğer inme migren atağı dışında gerçekleşmişse, % 91'inde bir arter lezyonu bulunduğunu göstermiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda migrenöz infarkt gelişiminde alışılmış arter hastalığının dışındaki mekanizmaların varlığı söz konusu olabileceği görüşü taşınmaktadır [136]. Migrenöz infarkt ile ilişkili faktörleri ortaya koymak amacı ile Rothrock ve ark. Migreni olan ile akut migrenöz inme geçirmiş hastaların klinik özelliklerini karşılaştırmıştır [137]. Cins, ortalama migren başlangıç yaşı, mitral kapak prolapsusu veya hipertansiyon varlığı, aktif sigara içiciliği veya aktif östrojen kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Migrenöz infarkt grubunda (% 80), auralı migren hastalarının inmesiz migren hastalarına göre belirgin derecede daha yüksek oranlarda olması anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Ortalama 25.3 ay izlenen 28 hastada 6 yineleyici tümü de migren ile ilişkili iskemik infarkt saptanmıştır. En az bir yıl izlenen migrenli kontrol olgularında hiç inme görülmemiş ve bu vasküler risk profilinde iki grup benzer olduğundan auralı migren inme için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öngörüsüne varılmıştır [137]. Birçok olgu kontrollü çalışmada migren inme için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Genç Kadınlarda İnme Çalışması Kollaborasyon Grubu, hastanede yatırılmış inmeli hastalarla hem hastane temelli, hem de toplum temelli kontrol gruplarını karşılaştırmıştır. Toplum temelli kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migrenli kadınlarda inme riski iki kat artmış, ancak hastane temelli kontrol grubu için bu sonuca varılmamıştır [138]. Henrich ve Horowitz, hastane temelli olgu kontrollü çalışmada migren ve inme arasında bir ilişki göstermiş, ancak inme risk faktörleri açısından uyarlandığında bu fark ortadan kalkmaktadır [139]. Tzourio ve ark. migrenin 45 yaşın altındaki kadınlarda 4 kat artmış inme riski ile ilişkili olduğu ve bu riskin sigara içen kadınlarda daha da arttığını

bildirmiştir [140]. Henrich ve ark. longitudinal bir çalışmada ise serebral migrenöz infarkt sıklığını 3.36/100000 olarak hesaplamış; diğer inme risk faktörlerini de taşıyan bireyler çıkarıldığında bu oran 1.44/100000 olarak belirlenmiştir [141]. Genç kadınlarda normalde çok düşük olan mutlak inme riski, migren varlığında belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenle migreni olan genç kadın hastalar inme profilaksisi açısından değerlendirilmeli ve diğer vasküler risk faktörleri ve olası koruyucu faktörlerin göz önüne alınması önerilmektedir. Genç kadınların aksine, daha yaşlı grupta migrenin risk oluşturduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır [142]. Elli yaş altındaki nüfusta toplam iskemik inme oranları 6.5/100000 ile 22.8/100000 arasında değişmektedir [143]. Bu verilerin yorumlanabilmesi için migrenli ve migrensiz nüfusta migren tipi ile (auralı veya aurasız) katmanlanmış ve olası kafa karıştırıcı faktörler açısından uyarlanmış olarak rölatif riskin hesaplanması gerekir.

Migren ve inme arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için, Welch migren ve inme arasında; inme ve migrenin birlikte bulunması, migrene benzer klinik özellikler gösteren inme, migrenle tetiklenmiş inme ve belirsiz tip olmak üzere dört tip bir sınıflama sistemi önermiştir [135]. Bu sınıflamaya göre birinci kategoride yer alan inme ve migrenin birlikte bulunabilmesi için, net olarak tanımlanmış bir inme sendromunun tipik bir migren atağının zamansal olarak yeterince uzağında meydana gelmiş olması gerekmektedir [135]. Tek tek hastalarda nedensel bir ilişkinin varlığını ortaya koymak mümkün olmayabilir. En azından bazı olgularda rastlantısal bir ilişki, bazı olgular da ise mitral kapak prolapsusu veya antifosfolipid sendromu gibi, alta yatan risk faktörleri açısından bağlantı söz konusu olmaktadır. Migrene benzer klinik özellikler gösteren inme için Welch “migren patogenezi ile ilişkisiz bir yapısal lezyon, bir migren atağının klinik özellikleri ile karşımıza gelir” şeklinde yorum yapmıştır [135]. Bu durum semptomatik migren ve migren taklidi (migraine mimic) olmak üzere iki alt grupta tanımlanmaktadır.

Semptomatik grupta ortaya konmuş olan yapısal hastalık tipik auralı migren epizodlarına yol açar; bunun bir örneği, migren şeklinde kendini gösteren arteriovenöz malformasyondur. Migren taklidi için ise, baş ağrısı ve migrene benzer nörolojik belirti ve bulgularla giden inme tablosu söz konusudur. Migrenin tetiklediği inme üçüncü başlık altında yer almaktadır, inmenin yol açtığı nörolojik defisit, önceki migren ataklarının nörolojik belirtilerinin aynısı olmalıdır. Ayrıca, inme tipik bir migren atağı sırasında ortaya çıkmalı ve diğer inme nedenleri dışlanmış olmalıdır. Dördüncü başlıkta yer alan belirsiz sınıflama grubunda ise, migren ve inme ilişkili görünmekle beraber, nedensel ilişkinin ortaya konması zordur. Örneğin bir hastada tipik auralı migren bulunabilir, ergotamin gibi vazoaaktif bir ilaç almış ve ardından inme geçirmiş olabilir. Burada nedensel ilişkileri netleştirebilmek için, vazoaaktif bir tedavi almış olan ve almayan kişilerde auralı migrene yakın dönemde ortaya çıkan inme sıklıklarının karşılaştırılması gerekmektedir. Migren benzeri baş ağrıları ve inme sistemik vaskülitlerde, antifosfolipid antikor sendromunda, mitokondrial ensefalopatilerde oral kontraseptif kullanımında görülebilmektedir. Bu durumların varlığında migren ve inme sınıflamasını yapmak güçleşmektedir.

2.8 Optik Koherens Tomografi:

OKT biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, yeni bir tıbbi görüntüleme-tanı yöntemidir [144, 145]. OKT tekniği ilk olarak, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü’nde 1991 yılında fizik profesörü Dr. Fujimoto ve ekibi tarafından tanımlanmıştır. OKT sistemini, Oftalmolojide ilk kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde, cihazın bir biomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OKT’nin Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir [144-147]. OKT, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında; retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epitel gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar.

Ayrıca OKT görüntülemesi ile retinanın morfometrik veya kantitatif ölçümleri elde edildiğinden, hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir tanı yöntemidir. OKT'nin aksiyel çözünürlüğü, 8-10 mikron gibi oldukça yüksek bir değerdir. Bunun sayesinde dokuya zarar vermeden, mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. Bu nedenle, OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır [148, 149]. Retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayabilen, kızılötesine yakın yaklaşık 800 nm'lik bir diod laser ışığı yardımı ile dokulardan geri gelen ışınlar, retina yapılarının kalınlık ve uzaklığı hakkında bilgileri içeren yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme tekniğidir. İlk çalışmalar ve bu konuda yapılan çalışmaların çoğunluğu aslında retina ve makula hastalıklarına yöneliktir [144, 146]. Çalışma prensibi B- tarayıcı USG'ye benzer, sadece burada kullanılan aracı ses değil ışıktır. OKT teknolojik olarak bir parsiyel koherens interferometredir (low coherence interferometry). Koherent ışık terimi lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT'de kullanılan parsiyel koherent ışık, superluminesent diod laser (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi lazer ışığıdır. SLD cihazından gönderilen ~800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte, bu sırada ışık ışını ayırıcı olarak adlandırılan yarı saydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı alıcıya mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak alıcıya ulaşır.

Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir, bir yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür. Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilir. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A scan çizgiler yan yana getirilerek B scan ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir. OKT'de göz dokularında aksiyel çözünürlük ilk ticari formlar olan OKT-1 ve 2' de 12-15 µm iken, OKT-3'te 8-10 µm olmuştur. Henüz ticari olarak mevcut olmayan ileri derecede yüksek (ultrahigh) çözünürlüklü OKT'de (UHR-OKT) ise çözünürlük 1-3 µm düzeyine düşürülmüştür [150]. Transvers çözünürlük ise 20 µm düzeyindedir. RSLT, alt retina katmanlarına göre yüksek yansıma gösterir. Lineer taramayla optik disk bölgesinin kesit görüntüsünü verebilir, böylece optik çukurun derinliği ve duvarının eğimi ölçülebilir. Minimum pupil mesafesi 5 mm olan hastalarda tatminkâr OKT görüntüsü elde edilir. Görüntüler hem dairesel hem de doğrusal tarama ışınları kullanılarak elde edilebilir. Dairesel olarak RSLT nin taranması genel olarak peripapiller atrofiden sakınmak için 3,4 mm çaplı alanda yapılır. Bir bilgisayar algoritmi RSLT'ye denk gelen sinyalleri ayırt ederek sınırlarını çizer ve ortalama RSLT kalınlığını 90° ve 30° lik kadrantlar olarak ölçer. OKT'deki normal RSLT kalınlık paterni, optik sinir başının kalın RSLT kısımlarının superior ve inferior kadrantlara denk gelmesi nedeni ile tipik olarak "çift hörgüç" görünümündedir [151-155]. OKT'nin optik disk patolojileri için kullanılan programında, disk merkezinden 3,4 mm çevresine kadar peripapiller sirküler bölge incelenir. Her biri 3,6 dereceyi tarayan 100 S-tarayıcı ile bu işlem yapılır. Program RSLT'yi çevresinden kenar tanımlayıcı algoritma ile ayırt eder. Diski 12 bölgeye tarayarak karşılaştırmalı değerler verir. Üst, alt, nasal ve temporal kadrant ortalama RSL kalınlık değerleri görülebilir. Yüksek tekrarlanabilirlik ve perimetrik datalarla arasında mükemmel uyum bulunduğu belirtilmiştir [144, 146, 156-158].

2.8.1 Ölçme Sistemleri:

OKT, fiberoptik ve slit-lamp biyomikroskop birleşimi bir sistemdir. Retinayı geçen ve yansıyan tarayıcı A-modu oluşturulur. 100 adet A-mod bir saniyenin altında bir zamanda elde edilir, A-mod görüntüleri birleştirilerek B mod görüntü elde edilir. OKT' de görüntüler B mod ultrasonda olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi, maviden kırmızıya gökkuşağı tonlarında yalancı bir renklendirme yapılarak da verilebilir. Yalancı renklendirme ile doku katmanları uzman tarafından birbirinden daha iyi ayırt edilebilmektedir. Burada hiperreflektif dokular (Retina sinir lifi tabakası, RPE, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı ile hiporeflektif (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmakta, reflektivitesi bu iki uç nokta arasında yer alan doku katmanları ise kırmızı ile mavi arasındaki diğer gökkuşağı renkleriyle ifade edilmektedirler. Çok yüksek aksiyal çözünürlüğü olması nedeniyle 10 mikronluk farkları bile ayırt edebilir. Retina sınırlarında yansıtıcılık değişiklikleri ile elde edilen verilerle, retinal kalınlık ölçülür. Retinal kalınlık, retinal sınırlar içindeki piksel sayısından yararlanılarak ölçülür. Foveadan geçen 30 derece aralıklı 6 radyal OKT kesiti kullanılarak santral ve parasantral makülada; alt, üst, temporal ve nazalde olmak üzere 8 maküla kadranının retina kalınlıklarını gösteren topografik bir harita çıkarılabilmektedir. OKT ile yapılan optik disk başı analizinde aygıt elde ettiği kesitlerde RPE'nin bittiği yeri otomatik olarak diskin sınırı olarak belirler, daha sonra bu düzlemin 150 µm üzerinden ikinci bir düzlem çizilmekte ve bu düzlemin altında kalan olan cupping olarak kabul edilmektedir [144, 146, 156-158].

2.8.2 Kullanım Alanları:

Retina, makula hastalıkları ve glokomun tanısı amacıyla kullanılır. Hedef alınan bölgedeki retina kalınlığı, RSLT kalınlığı ve RSLT defektlerinin varlığı, optik disk başındaki glokomatöz değişiklikler saptanabilir. Kullanıcı optik disk çevresine halka şeklinde veya çizgisel bir yol çizer ve 100 aksiyal reflektans tarama profili elde edilir. Bu taramadan elde edilen bilgilerle gerçek zamanlı iki boyutlu tomografik görüntü inşa edilir. İlk yansıma ölçümü vitreus iç limitan membran için yapılır. Yüksek yansıma arka yüzeyi ise retina pigment epiteliyle fotoreseptör yüzeyi içindir. İki ölçüm arasındaki fark RSLT arka sınırı olarak kabul edilir ve tüm ölçümler buna oranla hesaplanır. OKT'de görüntü kalitesini ifade etmede sinyal/ gürültü (signal to noise) oranı kullanılmaktadır. Bu oran OKT'nin son versiyonlarında sinyal kuvveti (signal strength) terimiyle gösterilmektedir. OKT ile elde edilen görüntülerin ve ölçümlerin güvenilir olduğunu kabul edebilmek için bu oranın altı (yani 6/10) veya üzerinde olması gerekmektedir. Hızlı, objektif, niceliksel, tekrarlanabilir ölçümler verir. Ölçümlerin retina kesitlerinden elde edilmesi diğer yöntemlere üstünlüğüdür. Ölçümler kırma kusurlarından, hafif-orta nükleer skleroz ve gözün aksiyal uzunluğundan etkilenmez. Literatürde perimetriyle mükemmel uyum bildirilmiştir. Ama mutlaka glokomla ilgili diğer klinik değerlendirmelerle birlikte kullanılmalıdır. Fiyatı, arka subkapsüler veya nükleer katarakta performansının düşük olması, pupilla dilatasyonu gerektirmesi, normatif datanın olmaması dezavantajlarıdır [157, 159-163].

2.9 Makula

2.9.1 Anatomi

Makula lutea veya sarı nokta olarak adlandırılan bölge retinanın arkakısımında ksantofil pigmentinin toplandığı bölümdür. Özellikle lutein ve zeaksantinden oluşan karotenoidlerin burada toplanması santral makülaya ve sarı rengini vermektedir [164].

Temporal vasküler arkadlar sınır olarak kabul edildiğinde makulanın çapı yaklaşık 5,5 mm'dir [165]. Maküla topografik olarak 4 kısımdan oluşur.

Fovea: Optik sinir başı merkezinden 4 mm temporal ve 0,8 mm aşağıda yaklaşık 1,5 mm çaplı alandır. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite (clivus) oluşur. Foveada ortalama retina kalınlığı 0,25 mm'dir ki bu kabaca komsu arka kutup retina kalınlığının yarısıdır. Foveada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. İç nükleer tabaka fovea kenarında iki sıra hücre şeklinde azalır. Foveanın santral 0,57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Konkavitenin kenarına doğru bazal membran kalınlığı artmaya baslar ve fovea kenarında maksimuma erişir.

Foveola: 350 mikron çaplı ve 150 mikron kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturdugu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 µ genişliğindeki avasküler zonu oluştururlar. Foveola merkezine umbo ismi verilmektedir ve en keskin görmeyi bu bölge sağlar. Umbonun çapı 150-200 µ'dur. Bu bölgede koni dansitesi yüksektir, mm karede 385000 koni mevcuttur.

Foveolada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitan membrana paralel seyrederek. Yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur.

Parafovea: Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğinde bölgedir. İç retinatabakasında, özellikle iç nükleer ve ganglion hücre tabakasında belirgin artış ile karakterizedir. Bu mesafede 4-6 tabaka ganglion hücreleri ve 7-11 tabaka bipolar hücreler ile retinanın normal yapısı gözlenmektedir. Sinir lifi tabakası rölatif olarak özellikle nazal kenar papillomakuler demette kalındır. Koni-basil oranı 1,1'dir.

Perifovea: Makula bölgesi periferik zonudur, parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 tabaka bipolar hücre tabakası içerir. Fovea merkezinden 2,75 mm mesafeye uzanır ki burada ganglion hücre tabakası diğer periferik retinada olduğu gibi tek nükleuslu tabaka halindedir. Bu bölgede koni-basil oranı 1,2'dir [165].

2.9.2 Fizioloji

Makula keskin görme ve renkli görmeden sorumludur. Buradaki fotoreseptörler esas olarak koni hücreleridir. Santral foveada koni fotoreseptörü ve ganglion hücresi ile sinir lifi arasında bire bir ilişki söz konusudur, böylece keskin görme elde edilir. Retinada 120 milyon basil ve 1 milyon koni fotoreseptörü mevcuttur. Foveal koniler çok küçüktür ve heksagonal olarak çok sıkışık yerleşmişlerdir. Foveadan uzaklaştıkça bunlar büyür, daha seyrekleşir ve aralarındaki boşluklar basiller tarafından doldurulur. Foveal konilerin yüksek yoğunluğuna rağmen foveanın küçüklüğü nedeniyle bütün konilerin ancak %1'i foveada yer almaktadır.

Koni ve basil fotoreseptörleri sensöryel retinanın damarsız dış tabakasında yer alır. Görme olayını başlatan kimyasal reaksiyonlar burada gerçekleşir. Her bir basil fotoreseptör hücresi opsin protein moleküllerinin 11-cis retinal ile birleşmesinden oluşmuş ışığa duyarlı görme pigmenti rodopsini içerir. Rodopsinin ışık absorpsiyon piki yaklaşık 500 nm'dedir ve burası ışık spektrumunun mavi yeşil bölgesidir. Koni pigmentleri ise farklı opsin proteinlerine bağlanmış 11-cis retinalden oluşur (A vitamini). Kırmızı ışığa duyarlı koniler en fazla 570 nm dalga boyundaki ışıkla uyarılan eritrolab fotopigmentini içerirler. Yeşil ışığa duyarlı koniler klorolab (540 nm), mavi ışığa duyarlı koniler ise siyanolab (440 nm) pigmentine sahiptir.

Bir rengin algılanmasında renk, doygunluk, parlaklık şeklinde üç özellik söz konusudur. Renk, gelen ışıkta ön planda mevcut dalga boyuna dayanır. Bir renge beyaz katıldığında, yani doygunluk azaldığında renk değişir. Parlaklığa bağlı olarak da renk değişir.

Parlaklık azaldığında kırmızı daha kırmızı olurken, parlaklık arttığında sarılaşır. Karanlıkta görme tamamen basil fotoreseptörlerle gerçekleşir. Görmenin bu karanlığa adapte durumunda farklı griler ayırt edilir, ancak renkler ayırt edilemez [166].

2.9.3 Kan Akımı ve Regülasyonu

İnternal karotisten ayrılan oftalmik arterden kaynaklanan dört retinal arter dalı retinanın dört kadranını beslemektedir. Makula etrafındaki temporal dallar foveal avasküler zona kadar ulaşır. Retinada, ganglion hücreleri ve sinir lifleri tabakasındaki yüzeyel kapillerler ile iç nükleer tabakada yerleşen daha yoğun derin kapiller pleksus mevcuttur. Fovea ve perifoveal bölgede bu kapillerler ağ ince tek katlı bir tabakaya dönüşmüştür. Posterior silier arterlerden gelen silioretinal arterler ise optik sinir kenarından çıkarak makulaya doğru uzanır [167].

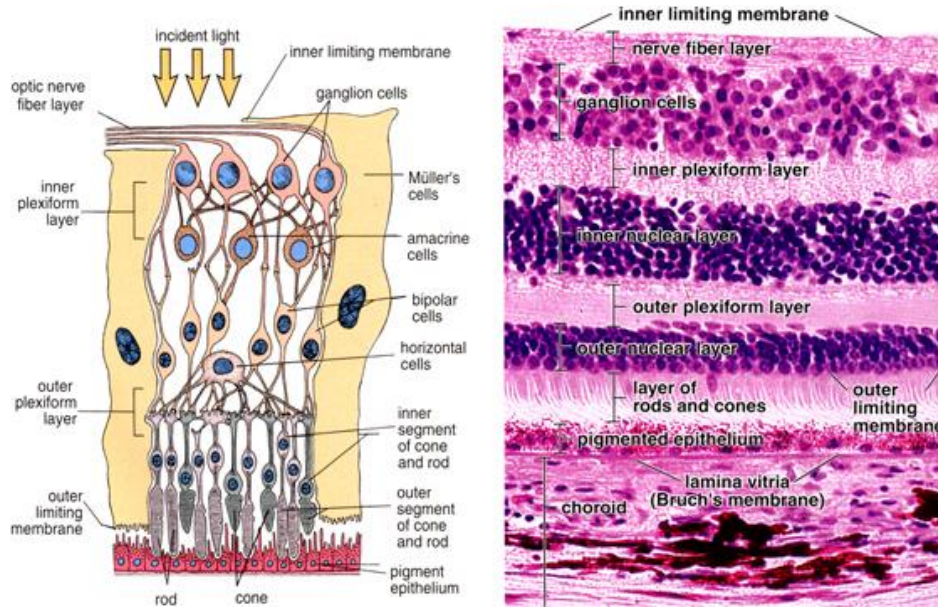
Retina tabakasının özellikle karanlıkta yüksek oksijen ihtiyacı vardır [168]. Retinanın dış kısmı koroid tabakasından, iç kısmı ise retina damar ağından beslenir. Koroid tabakası hızlı kan akımı alır ve çok sayıda sempatik damar içerir [169]; ancak otonomik inervasyonu yoktur, retina damarlarında ise yavaş kan akımı ve yüksek oksijen ihtiyacı olduğu için retina iç tabakaları hipoksiye karşı daha hassastır [170].

2.10 Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

2.10.1 Anatomi

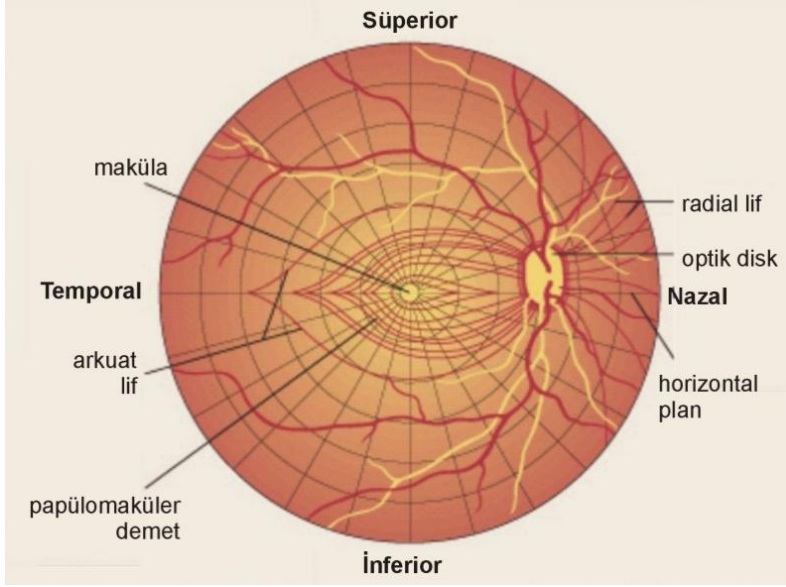
RSLT; internal limitan membranının hemen altında yaklaşık 1-1.2 milyon ganglion hücre aksonu, astrositler, retinal damarlar ve Müller hücre çıkıntılarında oluşan retinanın en yüzeyel tabakasıdır [171].

Şekil 1: Retinanın şematik ve histolojik görüntüsü



Retinanın üst ve alt yarısındaki retina sinir lifleri horizontal orta hattı geçmezler ve birbirlerinden yatay bir hatla ayrılırlar. Maküladan gelen lifler horizontal yerleşim gösterirler ve optik sinire temporal taraftan giren papillomaküler demeti oluştururlar. Disk temporalinde papillomaküler demet periferinde kalan lifler ise demet üzerinden ark yaparak diske ulaştıkları için arkuat lifler olarak bilinirler. Diskin nazalinden gelen lifler ise radyal olarak optik diske ulaşırlar [171]. (Şekil 2)

Şekil 2: Retina sinir liflerinin anatomik dağılımı



Retinadaki seyirlerinden sonra aksonlar 90 derece dönerek yaklaşık 1000 demet şeklinde skleral kanaldan geçerek gözü terk ederler. Periferik retinadan gelen lifler skleralrime daha yakın seyrederek optik sinir başının dış kısmını, santral retinadan gelen lifler ise optik sinirin santral kısmını oluştururlar. Sinir lifi tabakası optik sinir başına 90 derecelik dönüş yapmadan hemen önce en yüksek kalınlığa ulaşırlar ve periferik doğru giderek inceler, sinir lifi tabakası optik sinir başı etrafında eşit dağılım göstermez üst ve alt kutuplarda daha kalındır [171].

Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı “çift hörgüç” paterni gösterir. İki hörgücü kalınlı inferior ve superior kadrantlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadrantlar oluşturmaktadır [171].

Skleral kanal ~ 1.2 milyon sinir lifinin gözü terkettiği bir açıklıktır. Genellikle vertikal ekseninde oval olup çapı ortalama 1.75 mm'dir. Skleral kanal çapı optik disk çapının büyüklüğünün yanı sıra gözün büyüklüğü ile de yakından ilgilidir. Böylece myopik gözlerde skleral kanal büyükken, hipermetropik gözlerde küçüktür. Lamina cribrosa skleral kanal boyunca uzanan bağ dokusu plağından oluşur. Lamina cribrosada içinden sinir lifi demetlerinin geçtiği 200-400 adet por mevcuttur. Büyük porlar daha ince bir bağ dokusu duvarına sahip olduğu için glokomatöz hasara daha duyarlıdır ve dikine bir kum saati dağılımında yerleşmiştir. Optik sinir başı çukurluğu optik sinir başının ortasındaki, etrafı sinir lifi aksonlarından oluşan nöral rim ile çevrili nöral disk dokusunun bulunmadığı soluk renkli çöküntüdür. Optik sinir başının büyüklüğüyle ve retina sinir lifi kaybıyla paralellik gösterir. Bu nedenle geniş fizyolojik çukurluk, skleral kanal büyüklüğü ile içinden geçen sinir lifi sayısı arasındaki uyumsuzluğun bir sonucudur. Bu çukurluğun çapı, genellikle çukur çapının disk çapına oranı (c/d) şeklinde belirtilir ve normal olarak 0.3 veya dahaküçük olup, normal insanların sadece % 2 sinde 0.7'nin üzerindedir. Bu oranın artması, sıklıkla başka parametrelerle birlikte glokomatöz hasarın göstergesidir [172, 173].

2.11 Koroid

2.11.1 Anatomi

Koroid uveanın retina ve sklera arasında uzanan arka bölümüdür. Önde ora serratadan arkada optik sinire kadar uzanan damarlı ve pigmente bir dokudur. Süngerimsi bir görünümde ve açıktan koyuya değişen kahverenkliktedir. Arka kutupta yaklaşık 0.22 mm ile en kalın olup, öne doğru gidildikçe yaklaşık 0.1 mm'ye kadar incelmektedir [174].

Koroid tabakası damarsal yapılardan zengin olup, vücutta kütle başına kan akımının en yüksek olduğu dokulardan biridir. Göz küresindeki tüm kan hacminin %70'ten fazlası koryokapillarisite bulunur [175]. Koroid dolaşımı sadece koroid beslenmesini sağlamayıp, bunun yanı sıra retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının da beslenmesini sağlar.

2.11.2 Histoloji

Koroid histolojik olarak 5 tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar içten dışa doğru sırasıyla:

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

Koroidin en içteki tabakası Bruch membranı olup, Bruch membranı da 5 tabakadan oluşmaktadır. Bu 5 tabaka dıştan içe doğru sırasıyla:

1. Koryokapillarisin bazal membranı
2. Dış kollajen tabaka
3. Elastik tabaka
4. İç kollajen tabaka
5. Retina pigment epitelinin bazal membranı

Koryokapillaris kapiller ağın en yoğun olduğu yer olan foveada 10 mikron kalınlıktadır. Perifere doğru gittikçe incelik ve kalınlığı 7 mikrona düşer [176].

2.11.3 Fonksiyonları

Vücutta damarlanması en yoğun dokulardan biri olan koroidin klasik olarak bilinen fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının beslenmesi koroid tarafından sağlanır. Ancak koroidin başka fonksiyonlarının da olduğu gün geçtikçe daha net ortaya çıkmaktadır. Bu fonksiyonların başlıcaları termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasıdır [176].

2.11.4 Koroid Kan Akımının Regülasyonu

Koroid kan akımı otonomik kontrol altındadır ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Koroid diğer dokulara kıyasla çok yüksek hacimde kan akımına sahiptir. Koroid kan akımının bu denli yüksek olmasının sebebi halen tam olarak anlaşılacakla birlikte, retina sıcaklığının sabit tutulmasının bu yüksek kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca koroidin yüksek kan akımının olması geniş bir güvenlik aralığının olmasını da sağlamakta, bu sayede akımın azalmasına karşı yüksek bir tolerans göstermekte ve fonksiyonel bir yan etki görülmemektedir. Ancak dış retina tabakaları koroid kan akımına bağımlıdır. Koroid kan akımının otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik hipertansiyonun etkilerinden kısmen korunmayı da sağlar. Sistemik dolaşımı etkileyen ajanlar da koroid kan akımını etkileyebilir ancak bu etki her zaman tahmin edildiği

gibi olmamaktadır. Epinefrin ve anjiotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci artırır. Ama koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid akımında çok az etkisi olur. Ayrıca vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da etkisi çok azdır. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımını artırır, sempatektomi ise azaltır. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar. Yani koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması gereklidir. Bu gözlemler koroid kan akımının kontrolünde otonom sinir sisteminin üstünlüğünü göstermektedir [177].

Migreni olan hastalarda kronik süreçte hipoksiye bağlı veya vasküler anomalilere bağlı koroid kalınlığında da azalma görülebilir. Bir OKT modülü olan EDI-OKT ile koroid kalınlığı değerlendirilebilir.

2.11.5 Koroid ve OKT:

Spektral OKT sistemleri ile retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri elde edilebilmesine karşın, bu cihazlarda standart görüntüleme teknikleri ile koroidin detaylı olarak görüntülenmesi, sklera-koroid sınırının tespiti ve koroid kalınlığının değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu sistemlerde ortalama 800 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanılmakta olup fotoreseptör tabakası ve retina pigment epiteli (RPE) ışıkta saçılmaya yol açmakta ve daha derindeki koroidal yapılardan yeterli görüntü elde edilememektedir [178]. 1060 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanan deneysel OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesi ve koroid kalınlığının ölçülmesi mümkün olmaktadır [179, 180]. Ancak bu cihazlar deneysel olup, klinik kullanıma sunulmamıştır. Ayrıca kullanılan ışığın dalga boyunun artırılması retinal görüntülerin çözünürlüğünü olumsuz etkileyebilir [178].

Spaide ve ark. 2008 yılında spektral OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesine ve koroid kalınlığı ölçümlerinin yapılmasına imkan veren EDI (Enhanced Depth Imaging) OKT adını verdiklerini yeni bir teknik tanımlamışlardır [181]. Bu teknikte OKT cihazı göze yaklaştırılarak, daha derindeki yapıların daha net görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Cihaz göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılır. Bu görüntüde ekranın üst tarafında sklera-koroid yer almakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir. Spaide ve ark. Bu görüntüleme için Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OKT cihazını kullanmış ve ilk yapılan çalışmalarda bu ters görüntüler kullanılarak koroid değerlendirmesi yapılmıştır. Spectralis® OKT cihazına daha sonra eklenen bir yazılımla, çekim modları içerisinde EDI eklenmiş olup bu modda cihaz 10 görüntüyü otomatik olarak döndürmekte ve düz bir görüntü vermektedir [182]. Bu görüntüler kullanılarak koroid kalınlığı ölçümü hiperreflektif retina pigment epitelinin dış kenarı ile sklera iç kenarı arası mesafe olacak şekilde cihazın programı kullanılarak manuel olarak yapılmaktadır. Kliniğimizde kullanılan Spectralis® OKT cihazıyla aynı hastanın sağ gözünde foveadan geçen standart OKT kesiti ve EDI modunda alınmış OKT kesiti şekil görülmektedir.

Literatürde Spectralis® OKT cihazına benzer şekilde diğer spektral OKT cihazları ile koroid kalınlığı ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar da yer almaktadır. Branchini ve ark.'nın çalışmasında Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya), Cirrus® HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) ve RTVue® (Optovue Inc., Fremont, CA) cihazları ile yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinin uyumlu olduğu ve cihazlar arasında tekrarlanabilirliğinin olduğu gösterilmiştir [183].

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta Seçimi

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Noröloji Anabilim Dalı polikliniğinde Mart 2015 – Temmuz 2015 tarihleri arasında UBD-2004 kriterlerine göre migren tanısı alan 98 olgu ile 98 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edilmiştir.

Aşağıdaki kriterlere sahip olgular çalışma dışı bırakıldı:

- a) Gözde travma öyküsü
- b) Glokom öyküsü bulunanlar ve/veya muayene sırasında glokom tespit edilenler
- c) Diabetik retinopati varlığı
- d) Katarakt varlığı
- e) Korneal opasite varlığı

Muayene sonuçlarına göre aşağıdaki kriterleri sağlayan olgulara makula OKT, RSLT ve EDI-OKT ölçümleri yapılarak çalışmaya dahil edildiler.

- 1) Ön segment muayenesinde korneada ve lenste görüntü alınmasını engelleyecek bir opasitenin olmaması.
 - 2) Oftalmoskopik muayenede, optik sinir başı, maküla ve damarsal yapıların normal görünümde olması, peripapiller koroid atrofisinin bulunmaması.
- Buna göre çalışmaya dahil edilen olgular 2 grupta incelendi:

Migren grubu: Olgular Noröloji Anabilim Dalı polikliniğinde migren tanısı alan 98 hastadan oluşmaktadır. Hastaların sağ gözlerinden alınan ölçümler çalışmaya dâhil edildi.

Kontrol grubu: Her iki gözde oftalmolojik muayenede patoloji saptanmayan ve baş ağrısı şikayeti olmayan 98 olgudan oluşturuldu. Bu grupta bulunan olguların sağ gözlerinden alınan ölçümler değerlendirilmeye alındı.

3.2 Muayene Yöntemleri

Çalışmada olguların:

- a) Snellen eşeli kullanılarak düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri kaydedildi.
- b) Ön segmentleri biyomikroskopik olarak değerlendirildi.
- c) Tropikamid % 0.5 (Tropamid, Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş.) damlatılıp 30 dakika sonra fundoskopik muayene +90 D nonkontakt lens ile fundus organik lezyon açısından detaylı olarak tarandı.

Pupila tropikamid (% 0.5) ile dilate edildikten sonra, optik koherens tomografi Carl Zeiss Meditec, Inc.,CA] kullanılarak RSLT kalınlığı ölçüldü. Ölçüm için "Fast RNFL protokolü" kullanıldı. Bu protokolda, 3.46 mm'lik tarama çapına sahip halka optik disk merkezine yerleştirilip her birinde 256 A-tarama bulunan ardışık üç çember, yaklaşık 1.92 saniyede taramayı gerçekleştirilmektedir.

Tüm ölçümler prospektif olarak aynı hekim tarafından yapıldı (YÜ). Bütün gözler için ortalama RSLT ve dört kadrana ait RSLT kalınlıkları μm olarak ve koroid kalınlığı μm olarak ve ganglion hücre tabakası kalınlığı μm olarak saptandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 21.0 Windows paket programı kullanıldı.

Analiz yapılırken tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları uygulandı. İstatistiksel analizlerde korelasyon, sürekli değişkenlerde normal dağılım gösterenlere Student Ttest ve normal dağılım göstermeyenlere Mann Whitney-U, kategorik değişkenlerde Ki-Kare testi uygulandı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Olguların Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

Yaşları 18- 64 arasında değişen 98 migrenli olgunun yaş ortalaması $33,16 \pm 9,98$ yıl ve yaşları 19-64 arasında değişen kontrol grubundaki 98 olgunun yaş ortalaması $35,19 \pm 13,2$ yıl idi. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0,226$)

Migrenli olgularının 82'si (% 83,7) kadın, 16'sı (% 16,3) erkek idi. Kontrol grubunun 74'ü kadın (% 75,5), 24 'ü (% 25,5) erkek idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,156$).

Tablo 5. Olguların Yaş Ortalaması Ve Cinsiyet Dağılımı

	Migren Grubu (n=98)	Kontrol Grubu (n=98)	P
Yaş (yıl) (ort±SD)	$33,16 \pm 9,98$	$35,19 \pm 13,2$	0,226
Cinsiyet(n, %)			
Kadın	82 (% 83,7)	74(% 75,5)	0,156
Erkek	16 (% 16,3)	24 (% 25,5)	

4.2 Olguların Görme Keskinliği ve GİB değerleri

Olguların göz içi basınç (GİB) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Migrenli olguların görme keskinliği, göz içi basıncı değerleri ile kontrol grubunun görme keskinliği, göz içi basıncı arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (sırasıyla $p=0.789, 0.249$)

Tablo 6. Olguların Görme Keskinliği Ve GİB Değerleri

	Migren Grubu (Ort±SD)	Kontrol Grubu (Ort±SD)	P
GörmeKeskinliği	$0.9918 \pm 0,2752$	$0.9929 \pm 0,2589$	0,789
GİB(mmHg)	$15,24 \pm 1,62$	15.52 ± 1.7	0,249

4.3 Olguların RSLT Analizleri

Ortalama RSLT, alt, üst, nazal ve temporal kadran RSLT değerlerinde hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. (sırasıyla p= 0.667, 0.465, 0.559, 0.07, 0.118)

Tablo 7. Olguların RSLT Kalınlık Değerleri

RSLT kalınlığı µm	Migren grubu (n=98)	Kontrol Grubu (n=98)	P
OrtalamaRSLT	97,59±9,67	96,99±9,87	0.667
Alt kadran RSLT	126,84±16,04	128,54±17,2	0.465
Üst kadran RSLT	120,29±16,56	121,66±16,41	0.559
Nazal kadran RSLT	74,06±12,11	71,15±10,15	0.07
Temporal kadran RSLT	69,32±9,94	67,08±10,008	0.118

4.4 Olguların GHT ve Koroid Analizleri

Olguların gruplara göre ganglion hücre kompleksive koroid kalınlık değerleri ve istatistikleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Ortalama ganglion hücre kompleksive koroid kalınlık değerlerinde migrenli grup ile kontrol grubu arasında koroid kalınlığı açısından anlamlı fark bulundu. (sırasıyla p=0.182, 0.00).

Tablo 8. Olguların Ganglion Hücre Kompleksi Ve Koroid Kalınlık Değerleri

	Migren grubu (n=98)	Kontrol grubu (n=98)	p
Ganglion hücre kompleksi (µm)	84,89±8,032	83,43±7,214	0.182
Koroid kalınlığı (µm)	375,61±49,967	311,56±46,075	0.00

4.5 Auralı ve Aurasız Migreni Olan Olguların Değerlendirilmesi:

Migren grubunda aurası olan 41 (%41,8) hastanın 7 ‘si erkek(%17,07) , 34 ‘ü kadındır(%82,92). Aurasız migreni olan 57 (%58,1) hastanın 9’u erkek (%15,78), 48’i kadındır(%84,21). Auralı migren, aurasız migren hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkmadı. (sırasıyla p = 0.485, 0.219, 0.894) aynı şekilde auralı migren, aurasız migren ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. (p = 0.362) OKT parametreleri açısından değerlendirildiğinde koroid kalınlığı aurasız grup ile auralı grup arasında anlamsız ancak; bu iki grup ayrı ayrı kontrol grubu ile analiz edildiğinde anlamlı olarak kalınlığı arttığı gözlenmiştir.(Sırasıyla p = 0.996, 0.00, 0.00)

Auralı ve aurasız grupların karşılıklı karşılaştırılmasında hiçbir OKT parametresinde anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. İstatistiksel sonuçlar tablo 9’de gösterilmiştir.

Tablo 9: Auralı Ve Aurasız Migreni Olan Olguların Karşılaştırılması

		N	Ortalama değerler	p değeri
Ortalama RSLT(μm)	AURASIZ	57	98,21 \pm 8,645	0,458
	AURALI	41	96,73 \pm 10,996	0,476
Alt kadran RSLT(μm)	AURASIZ	57	126,00 \pm 14,822	0,546
	AURALI	41	128,00 \pm 17,737	0,558
üst kadran RSLT(μm)	AURASIZ	57	121,14 \pm 17,565	0,550
	AURALI	41	119,10 \pm 15,185	0,540
nasal kadran RSLT(μm)	AURASIZ	57	75,05 \pm 12,452	0,342
	AURALI	41	72,68 \pm 11,631	0,337
Temporal kadran RSLT(μm)	AURASIZ	57	69,21 \pm 10,041	0,902
	AURALI	41	69,46 \pm 9,925	0,902
Koroid tabakası(μm)	AURASIZ	57	375,96 \pm 46,862	0,935
	AURALI	41	375,12 \pm 54,585	0,936
GHT(μm)	AURASIZ	57	84,58 \pm 9,310	0,656
	AURALI	41	85,32 \pm 5,897	0,633
UBO (adet)	AURASIZ	57	1,09 \pm 2,459	0,327
	AURALI	41	0,63 \pm 1,920	0,308

4.6. Migren Hastalarının Beyin MR Görüntülerinin Değerlendirilmesi:

Beyin MR görüntülemesinde migren hastaları arasından hiperintens lezyonu olan (UBO) 26 (%26.53) hastanın 26'sı(%100) kadın olup, 17'si (%65.38) aurasız migren, 9'u(%34.61) auralı migreni olan hastalardı. UBO olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında RSLT, GHT, koroid kalınlığı parametrelerinde anlamlı fark ortaya çıkmadı. ($p>0.05$) Beyin MR görüntülemesinde UBO var olan hastalardan auralı migreni olanlar ile aurasız migreni olanlar arasında hiçbir parametrede anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. ($p>0.05$)

Migren olgularının daha önceden çekilen beyin MR görüntülerinin değerlendirilmesinde 16 erkek hasta ile 82 kadın hasta arasında hiperintens lezyon (UBO)

sayıları açısından anlamlı fark ortaya çıkmıştır. ($p= 0,0000134$) UBO sayısı ile ortalama RSLT, GHT, koroid kalınlığı arasında korelasyon saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Migren başağrısı ataklar halinde seyreden nörolojik gastrointestinal ve otonomik değişikliklerle beraber belirgin disfonksiyona sebep veren bir hastalıktır [184].

Hastaların %80'inden fazlasında 30 yaşından önce başlar. Prevelans 40 yaşına kadar artmaktadır. . Ülkemizde en sık görüldüğü yaş grubu 30-39 olarak bulunmuştur [27-30]. Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız migren hastalarının yaş ortalaması 33.16; kadın oranı % 83,7 olarak görülmüş olup ülkemizde ve yurtdışında yapılan epidemiyoloji ve prevalans çalışmalarıyla benzer oranlar izlenmiştir. Migren hastalığı ile beraber görülen 40 yas altı infarktların % 1.4–14 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastane temelli çalışmalarda inme geçiren olgularda migren göreceli olarak daha sık tanımlanmıştır [5, 6]. Manyetik rezonans(MR) görüntülemeye hiperintens beyaz cevher lezyonları (UBO= unknown bright object) olarak izlenen ve nedeni tam olarak anlaşılamayan, ancak migrenin temel fizyopatolojisi ile ilişkilendirilen bu lezyonlar yaklaşık % 6- 29 arasında belirlenmiştir [7, 8].

Çalışmamızda önceden nöroloji kliniği tarafından beyin MR çekilen hastaların %26.53'ünde UBO mevcuttu. Aurasız migreni olanların (UBO olan olguların %65.38'i) oranının daha fazla olmasının sebebi migren subgrupların epidemiyolojik açıdan eşit olmaması ve tek bir hasta grubu oluşturulmasıdır. UBO olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında RSLT, GHT, koroid kalınlığı parametrelerinde anlamlı fark ortaya çıkmadı. Ayrıca beyin MR görüntülemeye UBO var olan hastalardan auralı migreni olanlar ile aurasız migreni olanlar arasında hiçbir parametrede anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. Hasta gruplarının UBO varlığına göre sınıflandırılmaması dolayısıyla az hasta sayısı bu sonucu doğurmuş olabilir. Chabriat ve ark. yaptığı çalışmada auralı migren ile UBO arasında önemli bir ilişki olabileceğini göstermişlerdir.

Migren patogeneze yönelik çeşitli vasküler, nörovasküler, hipoksik, selüler, hormonal ve genetik hipotezler öne sürülmüştür. Bu konudaki artan çalışmalara rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Auralı migren hastalarında oksipital hemisferde vazopsazm ve bunu izleyen dönemde kan akımı azalması önemli bir hipotez gibi görünmektedir. Bazı hastalarda beyin dokusu dışında özellikle retinada kan akımı azalması gösterilmiştir [185, 186]. Killer ve ark. Migren atağı sırasında sol gözde görme alanı defekti olan bir hastada temporal arterde kan akımında azalma tespit etmiştir [186, 187]. Migren atağı sırasında sistemik dolaşıma geçen vazokonstriktör ajanlar retrobulber kan akımı azalmasına sebep olmaktadır [188]. Diğer bir teori nörovasküler mekanizma migren patogenezindeki en önemli mekanizmadır. Migren trigeminovasküler sistemin (TGVS) ataklar halinde aktivasyon ve sensitizasyonu ile ilişkilidir. TGVS'nin vasküler tonusun korunması ve ağrı sinyallerinin taşınmasında önemli olduğu düşünülüyor. Bu sistem beyin ve meningeal yapıları innerve eden trigeminal sinir ve liflerini içermektedir. TGVS'nin aktivasyonu vazoaktif nörotransmitterlerin salınımına ve migren ağrısı ilişkili vasküler ve inflamatuvar değişikliklere sebep olmaktadır. Olasılıkla sadece hipoperfüzyon değil ardından gelen hiperperfüzyon dalgası beyin ve beraberinde retina ve koroidi etkilemektedir. Beyin, retina, koroid dokularındaki geçici vazokonstriksiyon fenomenine rağmen kronik migren uzun süreçte kalıcı yapısal değişikliklere sebep olabilmektedir [59]. Kortikal yayılan depresyon (KYD), auralı migrenlilere karakterize nöronal aktivasyon inhibisyonunu takiben nöronal eksitasyonun olmasıdır [60, 61]. Muhtemelen bu olay TGVS'yi aktive ve sensitize ederek ağrı atağını başlatmaktadır [62, 63]. Auralı migreni olan hastalarda occipital hemisferde azalmış kan akımı aura ve başağrısını açıklayan en önemli hipotezlerden biridir. Bazı hastalarda beyin dokusunda özellikle de retina tabakasında eş zamanlı gelişen vazospazm ve beraberinde kan

akımı azalması gösterilmiştir [184-186]. Retina ve optik sinir başında vasküler anomali ve iskemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda spektral domain optik koherens tomografi ile nörooftalmolojik hastalıklarda optik sinir başı RSLT GHT ve koroid tabakalarının tekrarlanabilir güvenilir noninvazif invivo ölçümleri alınıp objektif değerlendirmeler yapılmaktadır [184]. Bu nedenle migren hastalarında koroid kalınlığına yönelik birçok çalışma mevcut olup farklı sonuçlar elde edilmektedir. Migren patogeneziye yönelik farklı hipotezler ile de bu farklılık açıklanmaya çalışılmaktadır. Dadacı ve ark. 29 hastada migren atağı sırasında optik koherens tomografi ile koroid kalınlığı ölçümünü bir hafta sonra ağrının olmadığı bazal dönem ile karşılaştırmış ve koroid kalınlığının arttığını tespit etmiştir [195]. Karalezli ve ark. migren atağı olan 46 hastanın koroid kalınlığını 46 sağlıklı kişi ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda koroidde anlamlı kalınlaşma göstermişlerdir [196]. Bu iki çalışma dışında 2015 yılında Karalezli ve ark. yaptığı bir diğer çalışma ile İkinci ve ark. migren hastalarının koroid kalınlığını optik koherens tomografi ile ölçüp sağlıklı kişilerle karşılaştırmışlar ve migren gruplarında koroidal kalınlıkta anlamlı derece incelmeye saptanmıştır [184, 197]. Çalışmamızda koroid kalınlığı sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Koroidal kalınlığın farklı çıkması sebebiyle iki görüş öne sürülmektedir. Birincisi TGVS'nin aktivasyonu ve vazoaktif nörotransmitterlerin salınımına ve migren ağrısı ilişkili vasküler ve inflamatuvar değişikliklere sebep olmasıdır. Hipoperfüzyon sonrası oluşan hiperperfüzyon dalgası beyin ve beraberinde retina ve koroidi etkilemektedir [59]. atak sırasında neden koroid kalınlaşmasını açıklamaktadır. İkinci görüşe göre migren patogeneziinde oligemi fazı olması, beraberinde kural olmamakla birlikte bazı hastalarda vazospazm gösterilmiş olması ve migrenin kronik sürecinde hipoksi ile oluşan doğasında var olan vasküler yapıda kalıcı değişiklikler hem beyin hem de koroid ve retina da kendini gösterir [53-58]. Dolayısıyla koroidal kalınlığın azalmasını özellikle atak sıklığı çok ve hastalık ile atak süresi fazla olan olgularda hastalık sürecinin bir parçası olarak beklemek mümkün gibi görünmektedir. Beyin MR görüntülemelerinde değişen oranlarda hiperintens lezyonlara rastlanması da tam olarak kanıtlanmamakla beraber bununla ilişkili olabilir. Migrenin kronik hipoksik etkileri özellikle koroidal vasküler değişikliklere sebep olmakta ve kalınlığın neden azaldığı konusunda fikir vermektedir.

Retinanın yapısal ve işlevsel bütünlüğü düzenli oksijenizasyonuna bağlıdır. Beyin gibi birçok dokudan daha fazla oksijen kullanmaya ihtiyaç duymaktadır [189]. Fotoreseptör tabaka ve dış pleksiform tabakanın büyük bir kısmı indirekt olarak koryokapillerde beslenmektedir. İç retina katmanları ise santral retinal arterin yüzeyel ve derin dalları sayesinde beslenmektedir. Dolayısıyla iç retina katmanları dış katmanlara göre hipoksiye daha duyarlıdır. Retinal hipoksi-iskemi görme kayıplarıyla sonuçlanabilir [189].

Hipoksiye sebep olan durumlar retina ganglion hücre (RGH) olumune sebep olmaktadır. RGH ölümü apoptozis veya nekroz şeklinde olmaktadır. Hipoksi/ iskemi, hipoksiye duyarlı faktor 1α , VEGF, NOS, glutamat, oksijen radikalleri ve inflamatuvar sitokinlerin artışına sebep olmaktadır. VEGF artışı kan retina bariyerinin bozulmasına ve retinal ödeme; NOS NO artışıyla hücre ölümünün hızlanmasına sebep olmaktadır. Bu süreç Kan beyin bariyerinin bozulması, eksitotoksiste ve hücre içi kalsiyum miktarının artışı gibi mekanizmaları ile RGH ölümüne sebebiyet vermektedir.

Koroid gözün vasküler komponenti olup dış retina tabakalarına oksijen desteği sağlamaktadır. Retinanın oksijen ihtiyacının yaklaşık %90'ını koroid karşılamaktadır. Bourke ve ark. tedavi edilmemiş sistemik hipertansiyon ile koroidopati arasında korelasyon saptamışlar. Regatieri ve ark. koroidal kalınlığın DRP hastalarında retinal hipoksi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [190, 191]. Migren hastalarındaki kronik süreç retina ve koroid tabakalarında vasküler anomaliler ve kan akım sorunlarına yol açması ile gelişebilen

hipoksiye bağlı olarak optik sinir başında ve retina iskemik değişiklikler bu tabakaların işlevsel ve yapısal bütünlüğünü tehdit edebilir.

Ekinci ve ark. Kars'ta yaptığı çalışmada auralı ve aurasız migreni olan gruplarda ayrı ayrı sağlıklı grupla karşılaştırmışlardır. Auralı grup ile aurasız arasında ve auralı grup ile sağlıklı grup arasında ganglion hücre tabakasında anlamlı derecede incelme saptamışlardır. Aurasız grup ile sağlıklı grup arasında ganglion hücre tabakası kalınlığı açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır [184].

Çalışmamızda ise migren grubu ve sağlıklı grup arasında ganglion hücre tabakası kalınlığı açısından anlamlı bir saptanmadı. Auralı ve aurasız migren subgruplarını da ele aldığımızda auralı migren ve aurasız migren subgrupları ile sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Martinez ve ark. 2009 'da laser polarimetre ile yaptıkları RSLT ölçümlerinde migreni olan hastalarda RSLT kalınlığında sağlıklı gruba göre anlamlı fark göstermişlerdir. Bu çalışmada auralı ve aurasız migren ayırımı yapılmaksızın MİDAS değeri ve atak sıklığının ortalama RSLT kalınlığı ile korele olduğu gösterilmiştir [192].

Martinez ve ark.2008'de OKT ile yaptığı başka bir çalışmada sadece temporal kadran RSLT kalınlığının sağlıklı gruba göre anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde MİDAS değeri ve atak sıklığının ortalama RSLT kalınlığı ile korele olduğu gösterilmiştir [188].

Gipponi ve ark. ise kadın migren hastalarında yaptığı ölçümlerde RSLT üst kadranında anlamlı derecede incelme göstermiştir. Ancak hastalık süresi ve atak sayısı ile RSLT arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir[193]. Başka bir çalışmada 40 migren hastası ve 40 sağlıklı kişi ile yapılan analizde atak sıklığı, hastalık süresinin RSLT ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir [194].

Tan ve ark. ise 2005 yılında laser polarimetre ile auralı migren, aurasız migren ve sağlıklı kişileri karşılaştırdıkları çalışmada hiçbir parametrede anlamlı fark ortaya çıkmamıştır.

Bizim sonuçlarımızda ise OKT ile yapılan değerlendirme sonrası RSLT kalınlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark ortaya çıkmadı. Hastaların uzun dönem takiplerinde RSLT kalınlığında azalma beklenmektedir.

Çalışmamızda RSLT kalınlığı açısından migren hastaları ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Hasta grubun göreceli olarak genç olması ve sadece bir ölçüm alınmış olması fark çıkmamasını gösterebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada migreni olan hastalarda retina sinir lifi, ganglion hücre kompleksi ve koroidal kalınlığın optik koherens tomografi ile değerlendirilmeyi amaçladık.

OKT ile ölçülen ortalama RSLT kalınlığı ve dört kadran RSLT kalınlıkları migren grubunda kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır.

Çalışmamızda ganglion hücre tabakasında migren ile kontrol grubu arasında RSLT'ye benzer şekilde anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak koroidal kalınlıkta migren grubundan kontrol grubuna göre anlamlı fark ortaya çıkmıştır.

Bu kesitsel bir çalışmadır ve dahil edilen hastaların ne şiddette migren hastası olduğu veya atak sıklığı sayısını bilmiyorduk. Özellikle hastalığın şiddeti ile korelasyonun yapıldığı çalışmalar dikkate alınırse patogenezi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, migrenin kronik süreçte oküler dokulara olan etkisinin daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları; hasta sayısının az olması, diüurnal varyasyonun elimine edilmesi açısından sistemik kan basıncı ve aksiyal uzunluk ölçümünün olmaması, iridokorneal açı muayenesinin olmaması şeklinde sıralanabilir. Ayrıca migren patogenezi yönelik OKT'ye eşlik eden anjiyografi ve doppler USG ile yapılacak değerlendirmelerin migrenin gizli kalmış yönlerini ortaya çıkarmada kolaylık sağlayacaktır.

Migren hastalığında oküler kan akımını etkilediği için, hastalığın retina dokularını etkisini araştırmada OKT non-invaziv önemli bir görüntüleme yöntemidir. Migren hastalarında RSLT, ganglion hücre kompleksi ve koroid hasarını belirlemek için OKT'ye eşlik eden anjiyografi ve doppler USG'nin birlikte olduğu daha fazla hasta ile uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. MD., F., *Migraine*. LANCET, 1998: p. 1043-1051.
2. Schmidt, R., et al., *Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers*. Arch Neurol, 1992. 49(8): p. 825-7.
3. Merikangas, K.R., et al., *Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States*. Arch Neurol, 1997. 54(4): p. 362-8.
4. Tzourio, C., et al., *Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women*. Bmj, 1995. 310(6983): p. 830-3.
5. Donaghy, M., C.L. Chang, and N. Poulter, *Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. 73(6): p. 747-50.
6. Chang, C.L., M. Donaghy, and N. Poulter, *Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. Bmj, 1999. 318(7175): p. 13-8.
7. Swartz, R.H. and R.Z. Kern, *Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis*. Arch Neurol, 2004. 61(9): p. 1366-8.
8. Fazekas, F., et al., *The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study*. Headache, 1992. 32(6): p. 287-91.
9. Evans, R.W.E.R., Mathew MT., *Handbook of Headache*. Lippincott Williams & Wilkins., 1999. 22(1): p. 28-60 , 230-240.
10. Leonardi, M., et al., *The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. J Headache Pain, 2005. 6(6): p. 429-40.
11. Patterson, S. and S.D. Silberstein, *Sometimes Jello helps: perceptions of headache etiology, triggers and treatment in literature*. Headache, 1993. 33(2): p. 76-81.
12. M., C., *Migraine: from Cappadocia to Queen Square*. In: Smith R, ed. *Background to migraine*. London: Heineman, 1967.
13. Eadie, M.J., et al., *William Gowers: the never completed third edition of the 'Bible of Neurology'*. Brain, 2012. 135(Pt 10): p. 3178-88.
14. Bille, B.S., *Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls*. Acta Paediatr Suppl, 1962. 136: p. 1-151.
15. Scher, A.I., M.E. Bigal, and R.B. Lipton, *Comorbidity of migraine*. Curr Opin Neurol, 2005. 18(3): p. 305-10.
16. Kittner, S.J., et al., *Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study*. Neurology, 1998. 50(4): p. 890-4.
17. Sacquegna, T., et al., *Ischemic stroke in young adults: the relevance of migrainous infarction*. Cephalalgia, 1989. 9(4): p. 255-8.
18. Kurth, T., et al., *Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study*. Neurology, 2005. 64(6): p. 1020-6.
19. Lampl, C. and S. Marecek, *Migraine and stroke--why do we talk about it?* Eur J Neurol, 2006. 13(3): p. 215-9.
20. Stang, P.E., et al., *Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Neurology, 2005. 64(9): p. 1573-7.

21. Lipton, R.B., P. Goadsby, and S.D. Silberstein, *Classification and epidemiology of headache*. Clin Cornerstone, 1999. 1(6): p. 1-10.
22. Gobel, H., M. Petersen-Braun, and D. Soyka, *The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society*. Cephalalgia, 1994. 14(2): p. 97-106.
23. Henry, P., et al., *A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. GRIM*. Cephalalgia, 1992. 12(4): p. 229-37; discussion 186.
24. Rasmussen, B.K., *Epidemiology of headache*. Cephalalgia, 1995. 15(1): p. 45-68.
25. Stewart, W.F., A. Shechter, and B.K. Rasmussen, *Migraine prevalence. A review of population-based studies*. Neurology, 1994. 44(6 Suppl 4): p. S17-23.
26. Linde, M., *Migraine: a review and future directions for treatment*. Acta Neurol Scand, 2006. 114(2): p. 71-83.
27. Goldstein, M. and T.C. Chen, *The epidemiology of disabling headache*. Adv Neurol, 1982. 33: p. 377-90.
28. Rasmussen, B.K., et al., *Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study*. J Clin Epidemiol, 1991. 44(11): p. 1147-57.
29. Karli, N., et al., *Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women*. J Headache Pain, 2012. 13(7): p. 557-65.
30. Zarifoğlu M, S.A., Hayran O. and 1998;20:80-5., *The Turkish Epidemiology study group*. Neurology, 1998. 20(80).
31. Radtke, A. and H. Neuhauser, *Prevalence and burden of headache and migraine in Germany*. Headache, 2009. 49(1): p. 79-89.
32. Lipton, R.B., et al., *Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II*. Headache, 2001. 41(7): p. 646-57.
33. Stewart, W.F., et al., *Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura*. Am J Epidemiol, 1991. 134(10): p. 1111-20.
34. 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.
35. Aksel, S., *Baş ağrısı Epidemiyolojisi. TÜRKİYE KLİNİKLERİ*, 2003. 2: p. 94-97.
36. Baykan, B., et al., *The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey*. Pain Pract, 2007. 7(4): p. 313-23.
37. Fumal, A. and J. Schoenen, *Current migraine management - patient acceptability and future approaches*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2008. 4(6): p. 1043-57.
38. Silberstein SD, L.R., Goadsby PJ. , *Headache in Clinical Practice*, 1998. ISIS Medical Media. Oxford: p. 11-91.
39. Stephen D Silberstein, R.L., Peter J Goadsby *Headache in clinical practice*. 2002.
40. *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.
41. Jensen, K., et al., *Classic migraine. A prospective recording of symptoms*. Acta Neurol Scand, 1986. 73(4): p. 359-62.
42. Manzoni, G.C., et al., *Classic migraine--clinical findings in 164 patients*. Eur Neurol, 1985. 24(3): p. 163-9.
43. Silberstein, S.D., *Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs*. Headache, 1995. 35(7): p. 387-96.
44. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. Cephalalgia, 2004. 24 Suppl 1: p. 9-160.

45. Bradley WG, D.R., Fenichel GM, Jankovic J. , *Neurology in Clinical Practice*. Elsevier 2008. 2: p. 2011-2062.
46. Bradshaw, P. and M. Parsons, *HEMIPLEGIC MIGRAINE, A CLINICAL STUDY*. Q J Med, 1965. 34: p. 65-85.
47. Hosking, G.P., N.P. Cavanagh, and J. Wilson, *Alternating hemiplegia: complicated migraine of infancy*. Arch Dis Child, 1978. 53(8): p. 656-9.
48. Silberstein, S.D. and R.B. Lipton, *Overview of diagnosis and treatment of migraine*. Neurology, 1994. 44(10 Suppl 7): p. S6-16.
49. Tournier-Lasserre, E., *CACNA1A mutations: hemiplegic migraine, episodic ataxia type 2, and the others*. Neurology, 1999. 53(1): p. 3-4.
50. 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.
51. Bickerstaff, E.R., *Impairment of consciousness in migraine*. Lancet, 1961. 2(7211): p. 1057-9.
52. Swaab, D.F., et al., *Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus*. Anat Embryol (Berl), 1993. 187(4): p. 317-30.
53. Olesen, J., *Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1991. 3(1): p. 1-28.
54. Welch, K.M., et al., *The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability*. Neurol Clin, 1990. 8(4): p. 817-28.
55. Welch, K.M. and N.M. Ramadan, *Mitochondria, magnesium and migraine*. J Neurol Sci, 1995. 134(1-2): p. 9-14.
56. 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.
57. Liu-Chen, L.Y., M.R. Mayberg, and M.A. Moskowitz, *Immunohistochemical evidence for a substance P-containing trigeminovascular pathway to pial arteries in cats*. Brain Res, 1983. 268(1): p. 162-6.
58. Ruskell, G.L. and T. Simons, *Trigeminal nerve pathways to the cerebral arteries in monkeys*. J Anat, 1987. 155: p. 23-37.
59. Demircan, S., et al., *The impact of migraine on posterior ocular structures*. J Ophthalmol, 2015. 2015: p. 868967.
60. Goadsby, P.J., et al., *Neurobiology of migraine*. Neuroscience, 2009. 161(2): p. 327-41.
61. Ayata, C., *Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro*. Headache, 2010. 50(4): p. 725-30.
62. 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.
63. Steuer, H., et al., *In vitro model of the outer blood-retina barrier*. Brain Res Brain Res Protoc, 2004. 13(1): p. 26-36.
64. Uddman, R., et al., *Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P*. Neurosci Lett, 1985. 62(1): p. 131-6.
65. Sicuteri, F., B. Anselmi, and P.L. Del Bianco, *[Vasoneuroactive substance, antiaminic BC-105 and migraine]*. Clin Ter, 1967. 40(2): p. 117-28.
66. Hoyer, D., et al., *International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin)*. Pharmacol Rev, 1994. 46(2): p. 157-203.
67. Curran, D.A., H. Hinterberger, and J.W. Lance, *Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects*. Brain, 1965. 88(5): p. 997-1010.

68. Moskowitz, M.A. and F.M. Cutrer, *SUMATRIPTAN: a receptor-targeted treatment for migraine*. *Annu Rev Med*, 1993. 44: p. 145-54.
69. Buzzi, M.G., et al., *Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion*. *Neuropharmacology*, 1991. 30(11): p. 1193-200.
70. Dimitriadou, V., et al., *Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation*. *Neuroscience*, 1992. 48(1): p. 187-203.
71. O'Connor, T.P. and D. van der Kooy, *Enrichment of a vasoactive neuropeptide (calcitonin gene related peptide) in the trigeminal sensory projection to the intracranial arteries*. *J Neurosci*, 1988. 8(7): p. 2468-76.
72. Goadsby, P.J. and L. Edvinsson, *The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats*. *Ann Neurol*, 1993. 33(1): p. 48-56.
73. Edvinsson, L., et al., *Calcitonin gene-related peptide and nitric oxide in the trigeminal ganglion: cerebral vasodilatation from trigeminal nerve stimulation involves mainly calcitonin gene-related peptide*. *J Auton Nerv Syst*, 1998. 70(1-2): p. 15-22.
74. O'Connor, T.P. and D. van der Kooy, *Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells*. *J Neurosci*, 1986. 6(8): p. 2200-7.
75. Cady, R.K., et al., *Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials*. *Clin Ther*, 2000. 22(9): p. 1035-48.
76. Lipton, R.B., et al., *2000 Wolfe Award. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study*. *Headache*, 2000. 40(10): p. 783-91.
77. Raichle, M.E., et al., *Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1975. 72(9): p. 3726-30.
78. Moskowitz, M.A., K. Nozaki, and R.P. Kraig, *Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms*. *J Neurosci*, 1993. 13(3): p. 1167-77.
79. Markowitz, S., K. Saito, and M.A. Moskowitz, *Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache*. *Cephalalgia*, 1988. 8(2): p. 83-91.
80. Dimitriadou, V., et al., *Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells*. *Neuroscience*, 1991. 44(1): p. 97-112.
81. Goadsby, P.J., *Current concepts of the pathophysiology of migraine*. *Neurol Clin*, 1997. 15(1): p. 27-42.
82. Bahra, A., et al., *Brainstem activation specific to migraine headache*. *Lancet*, 2001. 357(9261): p. 1016-7.
83. Read, S.J., et al., *Enhanced nitric oxide release during cortical spreading depression following infusion of glyceryl trinitrate in the anaesthetized cat*. *Cephalalgia*, 1997. 17(3): p. 159-65.
84. Olesen, J., *The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache*. *Pharmacol Ther*, 2008. 120(2): p. 157-71.
85. AAP, L., *Spreading depression of activity in cerebral cortex*. *J Neurophysiol* 1994. 7: p. 359-391.
86. Lauritzen, M., *Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory*. *Brain*, 1994. 117 (Pt 1): p. 199-210.

87. Andersen, A.R., et al., *Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine. Single photon emission computed tomographic demonstration.* Arch Neurol, 1988. 45(2): p. 154-9.
88. Andersson, J.L., et al., *Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism during migraine with and without aura.* Cephalalgia, 1997. 17(5): p. 570-9.
89. Woods, R.P., M. Iacoboni, and J.C. Mazziotta, *Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache.* N Engl J Med, 1994. 331(25): p. 1689-92.
90. Goadsby, P.J., L. Edvinsson, and R. Ekman, *Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache.* Ann Neurol, 1990. 28(2): p. 183-7.
91. Welch, K.M., et al., *Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness?* Headache, 2001. 41(7): p. 629-37.
92. Weiller, C., et al., *Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks.* Nat Med, 1995. 1(7): p. 658-60.
93. Tajti, J., R. Uddman, and L. Edvinsson, *Neuropeptide localization in the "migraine generator" region of the human brainstem.* Cephalalgia, 2001. 21(2): p. 96-101.
94. Jeong, H.J., et al., *Sumatriptan inhibits synaptic transmission in the rat midbrain periaqueductal grey.* Mol Pain, 2008. 4: p. 54.
95. Goadsby, P.J. and A.L. Gundlach, *Localization of 3H-dihydroergotamine-binding sites in the cat central nervous system: relevance to migraine.* Ann Neurol, 1991. 29(1): p. 91-4.
96. Hoskin, K.L., et al., *Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation.* J Anat, 2001. 198(Pt 1): p. 29-35.
97. Knight, Y.E., T. Bartsch, and P.J. Goadsby, *Trigeminal antinociception induced by bicuculline in the periaqueductal gray (PAG) is not affected by PAG P/Q-type calcium channel blockade in rat.* Neurosci Lett, 2003. 336(2): p. 113-6.
98. May, A. and P.J. Goadsby, *The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation.* J Cereb Blood Flow Metab, 1999. 19(2): p. 115-27.
99. Russell, M.B., *Genetics of migraine without aura, migraine with aura, migrainous disorder, head trauma migraine without aura and tension-type headache.* Cephalalgia, 2001. 21(7): p. 778-80.
100. Russell, M.B. and J. Olesen, *Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine.* Bmj, 1995. 311(7004): p. 541-4.
101. 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.
102. Stewart, W.F., et al., *Familial risk of migraine: a population-based study.* Ann Neurol, 1997. 41(2): p. 166-72.
103. Joutel, A., et al., *A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19.* Nat Genet, 1993. 5(1): p. 40-5.
104. De Fusco, M., et al., *Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2.* Nat Genet, 2003. 33(2): p. 192-6.
105. Lea, R.A., et al., *Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility.* Brain Res Mol Brain Res, 2005. 136(1-2): p. 112-7.
106. Lipton, R.B. and S.D. Silberstein, *Why study the comorbidity of migraine?* Neurology, 1994. 44(10 Suppl 7): p. S4-5.

107. Bigal, M.E., J.N. Liberman, and R.B. Lipton, *Obesity and migraine: a population study*. *Neurology*, 2006. 66(4): p. 545-50.
108. Horev, A., et al., *A high incidence of migraine with aura among morbidly obese women*. *Headache*, 2005. 45(7): p. 936-8.
109. Peres, M.F., et al., *Primary headaches in obese patients*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005. 63(4): p. 931-3.
110. Winter, A.C., et al., *Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women*. *Cephalalgia*, 2009. 29(2): p. 269-78.
111. Guldiken, B., et al., *Migraine in metabolic syndrome*. *Neurologist*, 2009. 15(2): p. 55-8.
112. Rainero, I., et al., *Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine*. *Cephalalgia*, 2005. 25(8): p. 593-7.
113. Fettes, I., *Migraine in the menopause*. *Neurology*, 1999. 53(4 Suppl 1): p. S29-33.
114. Silberstein, S.D. and G.R. Merriam, *Sex hormones and headache*. *J Pain Symptom Manage*, 1993. 8(2): p. 98-114.
115. Somerville, B.W., *The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine*. *Neurology*, 1972. 22(4): p. 355-65.
116. Awaki, E., T. Takeshima, and K. Takahashi, *A neuroendocrinological study in female migraineurs: prolactin and thyroid stimulating hormone responses*. *Cephalalgia*, 1989. 9(3): p. 187-93.
117. Murialdo, G., et al., *Changes in the dopaminergic control of prolactin secretion and in ovarian steroids in migraine*. *Cephalalgia*, 1986. 6(1): p. 43-9.
118. Papakostas, Y., et al., *Increased prolactin response to thyrotropin releasing hormone during migraine attacks*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987. 50(7): p. 927-8.
119. Bigal, M.E., et al., *Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation*. *Headache*, 2002. 42(7): p. 575-81.
120. Kurth, T. and H.C. Diener, *Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura*. *Curr Pain Headache Rep*, 2006. 10(3): p. 214-20.
121. Kurth, T., et al., *Migraine and risk of cardiovascular disease in men*. *Arch Intern Med*, 2007. 167(8): p. 795-801.
122. MacClellan, L.R., et al., *Familial aggregation of ischemic stroke in young women: the Stroke Prevention in Young Women Study*. *Genet Epidemiol*, 2006. 30(7): p. 602-8.
123. Kruit, M.C., et al., *Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine*. *Stroke*, 2006. 37(4): p. 1109-12.
124. Scher, A.I., et al., *Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample*. *Ann Neurol*, 2006. 59(2): p. 372-5.
125. Bigal, M.E., et al., *Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction*. *Neurology*, 2009. 72(21): p. 1864-71.
126. Etminan, M., et al., *Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Bmj*, 2005. 330(7482): p. 63.
127. Kruit, M.C., et al., *Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions*. *Jama*, 2004. 291(4): p. 427-34.
128. Rose, K.M., et al., *Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease*. *Neurology*, 2004. 63(12): p. 2233-9.
129. Kurth, T., et al., *Migraine and risk of cardiovascular disease in women*. *Jama*, 2006. 296(3): p. 283-91.
130. Tournier-Lasserre, E., et al., *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12*. *Nat Genet*, 1993. 3(3): p. 256-9.

131. Hutchinson, M., et al., *Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy (CADASIL)*. Ann Neurol, 1995. 38(5): p. 817-24.
132. Chabriat, H., et al., *Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*. Lancet, 1995. 346(8980): p. 934-9.
133. Joutel, A., et al., *Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia*. Nature, 1996. 383(6602): p. 707-10.
134. Chabriat, H., et al., *Autosomal dominant migraine with MRI white-matter abnormalities mapping to the CADASIL locus*. Neurology, 1995. 45(6): p. 1086-91.
135. Welch, K.M., *Relationship of stroke and migraine*. Neurology, 1994. 44(10 Suppl 7): p. S33-6.
136. Bogousslavsky, J., et al., *Migraine stroke*. Neurology, 1988. 38(2): p. 223-7.
137. Rothrock, J., et al., *Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis*. Neurology, 1993. 43(12): p. 2473-6.
138. *Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors*. Jama, 1975. 231(7): p. 718-22.
139. Henrich, J.B. and R.I. Horwitz, *A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients*. J Clin Epidemiol, 1989. 42(8): p. 773-80.
140. Tzourio, C., et al., *Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study*. Bmj, 1993. 307(6899): p. 289-92.
141. Henrich, J.B., et al., *Stroke and migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project*. J Neurol, 1986. 233(5): p. 257-62.
142. Wijman, C.A., et al., *Migrainous visual accompaniments are not rare in late life: the Framingham Study*. Stroke, 1998. 29(8): p. 1539-43.
143. Kittner, S.J., et al., *Black-white differences in stroke risk among young adults*. Stroke, 1993. 24(12 Suppl): p. I13-5; discussion I20-1.
144. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science, 1991. 254(5035): p. 1178-81.
145. Izatt, J.A., et al., *Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 1994. 112(12): p. 1584-9.
146. Schuman, J.S., et al., *Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis*. Curr Opin Ophthalmol, 1995. 6(2): p. 89-95.
147. Puliafito, C.A., et al., *Imaging of macular diseases with optical coherence tomography*. Ophthalmology, 1995. 102(2): p. 217-29.
148. Toledo, J., et al., *Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2008. 14(7): p. 906-12.
149. Fisher, J.B., et al., *Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis*. Ophthalmology, 2006. 113(2): p. 324-32.
150. Kim, S.J. and N.M. Bressler, *Optical coherence tomography and cataract surgery*. Curr Opin Ophthalmol, 2009. 20(1): p. 46-51.
151. Badala, F., et al., *Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma*. Am J Ophthalmol, 2007. 144(5): p. 724-32.
152. Hee, M.R., et al., *Optical coherence tomography of the human retina*. Arch Ophthalmol, 1995. 113(3): p. 325-32.
153. Karaçorlu, S., *Optical koherans tomografi (OCT)*. Ret-vit 1999. 8: p. 97-103.
154. Mirza, R.G., M.W. Johnson, and L.M. Jampol, *Optical coherence tomography use in evaluation of the vitreoretinal interface: a review*. Surv Ophthalmol, 2007. 52(4): p. 397-421.
155. Oral D, A.L., *Optik Koherens Tomografi*. T Klin Oftalmoloji 2001. 10: p. 34-40.

156. Aydın A, B.A.H., *Optik kohorens tomografinin glokomdaki yeri*. Glokom- Katarakt 2007. 2(2): p. 77-82.
157. H., A., *Glokomatöz Optik Sinir Analiz Yöntemleri*. (Ege Üniversitesi Glokom Birimi).
158. Meditec, C.Z., *Stratus OCT 3000*.
159. C., Ü. and 604., *Glokomlu gözlerde optik koherens tomografi ile saptanan retina sinir lifi kalınlıklarının görme alanı indeksleri ile korelasyonu*. T Oft Gaz., 2001. 31: p. 600-604.
160. Koozekanani, D., et al., *Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. 41(6): p. 1486-91.
161. Muscat, S., et al., *Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. 43(6): p. 1791-5.
162. Paunescu, L.A., et al., *Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45(6): p. 1716-24.
163. Pieroth, L., et al., *Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography*. Ophthalmology, 1999. 106(3): p. 570-9.
164. PA O'Dwyer , Y.A., SAKaraçorlu, M Karaçorlu, *Makula Hastalıkları*. Ankara, Günes Kitabevi, 2010. 2. Baskı: p. 559-86.
165. PA O'Dwyer, Y., ASolmaz, SAKyol *Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muyane Yöntemleri, Retina Dejeneresansları*. Ankara, Günes Kitabevi, 2010. 2. Baskı: p. 513-38.
166. SA Karaçorlu O'Dwyer PA, A.Y., *Makula Hastalıkları*. Günes Kitabevi, Ankara, 2010. 2: p. 559-586.
167. SAKaraçorlu , M., *Makula Hastalıkları*. O'Dwyer PA, Akova YA. Ankara, Günes Kitabevi 2010. 2. Baskı: p. 559-86.
168. Arden, G., et al., *Spare the rod and spoil the eye*. British journal of ophthalmology, 2005. 89(6): p. 764-769.
169. Delaey, C. and J. Van de Voorde, *Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation*. Ophthalmic research, 1999. 32(6): p. 249-256.
170. Papst, N., E. Demant, and G. Niemyer, *Changes in pO2 induce retinal autoregulation in vitro*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 1982. 219(1): p. 6-10.
171. Yanoff M, *Duker JS Ophtalmology.. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık*. 2007. İkinci baskı: p. 1465-1468.
172. JJ.Kanski, *Klinik Oftalmoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1999. Dördüncü baskı: p. 195-197.
173. 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.
174. Snell R, L.M., *Clinical Anatomy of the eye*. Blackwell Science, Inc. Malden, MA, 1998.
175. Guyer, D., A. Schachat, and W. Green, *The choroid: structural considerations*. Retina. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006: p. 34-42.
176. Nickla, D.L. and J. Wallman, *The multifunctional choroid*. Progress in retinal and eye research, 2010. 29(2): p. 144-168.
177. Weiter, J.J. and J.T. Ernest, *Anatomy of the choroidal vasculature*. Am J Ophthalmol, 1974. 78(4): p. 583-90.
178. Wu, L. and N. Alpizar-Alvarez, *Choroidal imaging by spectral domain-optical coherence tomography*. Taiwan Journal of Ophthalmology, 2013. 3(1): p. 3-13.

179. Ikuno, Y., et al., *Choroidal thickness in healthy Japanese subjects*. Investigative ophthalmology & visual science, 2010. 51(4): p. 2173-2176.
180. Keane, P.A., H. Ruiz-Garcia, and S.R. Sadda, *Clinical applications of long-wavelength (1,000-nm) optical coherence tomography*. Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging, 2011. 42(4): p. S67.
181. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozonni, *Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*. American journal of ophthalmology, 2008. 146(4): p. 496-500.
182. Wong, I.Y., H. Koizumi, and W.W. Lai, *Enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging, 2011. 42(4): p. S75.
183. Branchini, L., et al., *Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems*. Ophthalmology, 2012. 119(1): p. 119-123.
184. Ekinci, M., et al., *Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura*. BMC Ophthalmol, 2014. 14: p. 75.
185. Beversdorf, D., et al., *Recurrent branch retinal infarcts in association with migraine*. Headache, 1997. 37(6): p. 396-9.
186. Killer, H.E., A. Forrer, and J. Flammer, *Retinal vasospasm during an attack of migraine*. Retina, 2003. 23(2): p. 253-4.
187. Sorkhabi, R., et al., *Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in migraine*. Iran J Neurol, 2013. 12(2): p. 51-5.
188. 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.
189. Kaur, C., W.S. Foulds, and E.A. Ling, *Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage*. Clin Ophthalmol, 2008. 2(4): p. 879-89.
190. Bourke, K., et al., *Hypertensive choroidopathy*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2004. 6(8): p. 471-2.
191. Regatieri, C.V., et al., *Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography*. Retina, 2012. 32(3): p. 563-8.
192. Martinez, A., N. Proupim, and M. Sanchez, *Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation in migraine patients*. Acta Ophthalmol, 2009. 87(7): p. 746-53.
193. Gipponi, S., et al., *Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients*. Neurol Sci, 2013. 34(6): p. 841-5.
194. Kirbas, S., et al., *Evaluation of the retinal changes in patients with chronic migraine*. Acta Neurol Belg, 2013. 113(2): p. 167-72.
195. Dadaci, Z., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in migraine patients: implications for the association of migraine and glaucoma*. Br J Ophthalmol, 2014. 98(7): p. 972-5.
196. Karalezli, A., et al., *Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in migraine patients during acute migraine attacks: a comparative study*. Eye, 2014. 28(12): p. 1477-1481.
197. 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.

8. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Hatay ili Antakya ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Gümüşgöze ilköğretim okulunda, orta ve lise öğrenimimi Osman Ötken Anadolu Lisesinde takdir ile tamamladım. 2004 yılında kazandığım Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2010 yılında mezun oldum. 2010 yılı Eylül ayı ile 2011 yılı Şubat ayları arasında Muş ili Mlazgirt ilçesi devlet hastanesinde acil servis kliniğinde pratisyen hekim olarak çalıştım. Ardından 2011 yılı ağustos ayı itibariyle kazandığım Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilimdalında görev yapmaya başladım. Bu görevimi dört yılın ardından bitirmiş bulunmaktayım.