



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANILI MİGREN OLGULARI İLE SAĞLIKLI OLGULARIN
OPTİK DİSK, MAKULA VE KOROID PARAMETRELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. YüŖa Bülent Kısaboy

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL /2023



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**YENİ TANILI MİGREN OLGULARI İLE SAĞLIKLI OLGULARIN
OPTİK DİSK, MAKULA VE KOROID PARAMETRELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Yüşa Bülent Kısaboy

Tez Danışmanı: Başasistan Op. Dr. Pınar Örenç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve cerrahi tecrübelerimin gelişmesinde ve pekişmesinde büyük katkıları olan, emeğini ve desteğini hiç esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hülya Güngel'e,

Çalışma boyunca desteklerini esirgemeyen Başasistan Op. Dr. Pınar Örenç'e,

Çalışmaya hasta yönlendirme ve değerlendirme konusunda büyük katkı sunan Uzm. Dr. Çağla Şişman'a

İyi bir göz hekimi olarak yetişmem amacıyla destekleri ve bilgileri ile katkı sunan kliniğimizin değerli tüm uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, bu zorlu eğitim sürecinde yanımda olan, yol gösteren değerli aileme,

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Yüşa Bülent KISABOY

İstanbul/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. MİGREN	2
2.1.1. Migren Tanımı	2
2.1.2. Migren Epidemiyolojisi	2
2.1.3. Migren Patofizyolojisi	3
2.1.4. Migren Hastalığını Tetikleyici Etkenler ve Risk Faktörleri	4
2.1.5. Migrenin Klinik Özellikleri	4
2.1.5.1. Prodrom (ağrı öncesi) evresi	5
2.1.5.2. Aura evresi	5
2.1.5.3. Baş ağrısı evresi	6
2.1.5.4. Postdrom (ağrı sonrası) evre	6
2.1.6. Migren Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması	7
2.1.6.1. Aurasız migren	8
2.1.6.2. Auralı migren	8
2.1.6.3. Kronik migren	9
2.1.7. Migren Tedavisi	10
2.1.7.1. Profilaktik (önleyici) migren tedavisi	10
2.1.7.2. Akut migren tedavisi	12
2.2. OPTİK SİNİR.....	13
2.2.1. Optik Sinir Embriyogenezi	13
2.2.2. Optik Sinir Anatomisi.....	13

2.2.3. Optik Sinir Kanlanması	15
2.2.4. Fizyolojik Optik Sinir Başı Parametreleri ve Özellikleri.....	16
2.2.5. Peripapiller Retina Sinir Lifli Tabakasının (RNFL) Özellikleri ve İncelenmesi	17
2.3. RETİNA VE MAKULA	19
2.3.1. Retinanın Tanımı ve Özellikleri	19
2.3.2. Retina Katmanları ve Özellikleri	20
2.3.3. Retinanın Kan Damarları ve Sinirsel Bağlantısı.....	22
2.3.4. Makula ve İçerdiği Bölgeler	23
2.3.5. Makulanın OKT Cihazıyla İncelenmesi	24
2.3.6. OKT Cihazı ile Ganglion Hücre Kompleksi'nin (GCC) İncelenmesi	26
2.4. KOROİD	28
2.4.1. Koroid Tabakasının Anatomik, Fizyolojik ve Embriyolojik Özellikleri..	28
2.4.2. OKT Cihazı ile Subfoveal Koroidal Kalınlığın Hesaplanması ve İncelenmesi	29
2.4.3. Koroidal Vasküler İndex (KVI) ve Hesaplanması.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	65
7.KAYNAKLAR	67

SİMGELER ve KISALTMALAR

AXL: Aksiyel Uzunluk

AVE RNFL: Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

CCT: Santral Korneal Kalınlık

CNTGS: Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study

EDI-OKT: Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FLV: Fokal Loss Volume

F-MRG: Fonksiyonel Manyetik rezonans görüntüleme

GCC: Ganglion Hücre Kompleksi

GCC AVE: Ortalama Ganglion Hücre Kompleksi

GCC INF: İnförior Ortalama Ganglion Hücre Kompleksi

GCC SUP: Superior Ortalama Ganglion Hücre Kompleksi

GCL: Ganglion Hücre Tabakası

GLV: Global Loss Volume

ICHD-3: The International Classification of Headache Disorders,3rd edition,

IHS: International Headache Society

ILM: İnternal Limitan Membran

IN RNFL: Inferior Nasal Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

INF RNFL: Inferior Kadran Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

INF HEM RNFL: Inferior hemisfer Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

IPL: İç Pleksiform Tabaka

IT RNFL: Inferior Temporal Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

KK: Koroid Kalınlığı

LA: Luminal Alan

LGN: Lateral Genikulat Nukleus

LogMAR: Logarithm of Minimum Angle of Resolution

NAS RNFL: Nasal Kadran Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

NL RNFL: Nasal Alt (lower) Kadran Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

NRR: Nöroretinal Rim

NTG: Normal Basınçlı Glokom
NU RNFL: Nazal Üst (upper) Kadran Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
OKT: Optik Koherens Tomografi
ORF: Oto Refraktometre
PAKİ: Pakimetre
RBG: Red, Blue and Green
RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası
ROI: Region of Interest
RPE: Retina Pigment Epiteli
SA: Stromal Alan
SD-OKT: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
SFK: Santral (Foveal) Makula Kalınlığı
SKK: Santral (Subfoveal) Koroid Kalınlığı
SN RNFL: Superior Nasal Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
SS-OKT: Swept Source Optik Koherens Tomografi
SSI: Signal Strength Index
ST RNFL: Superior Temporal Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
SUP RNFL: Superior Kadran Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
SUP HEM RNFL: Superior hemisfer Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
TD-OKT: Time Domain Optik Koherens Tomografi
TEM RNFL: Temporal kadran Retina Sinir Lifi Tabakası Kalın
TL RNFL: Temporal Alt (lower) Kadran Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
TU RNFL: Temporal Üst (upper) Kadran Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
VO: Vizyon

ŞEKİLLER

Şekil 1: ICHD-3 Migren Sınıflandırması.....	7
Şekil 2: ICHD-3 Aurasız Migren Tanı Kriterleri.....	8
Şekil 3 :ICHD-3 Auralı Migren Tanı Kriterleri.....	9
Şekil 4: ICHD-3 Kronik Migren Tanı Kriterleri.....	10
Şekil 5: Profilaktik migren tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	11
Şekil 6: Akut migren tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	12
Şekil 7: Optik sinir ve bölümleri.....	14
Şekil 8: Retina sinir liflerinin optik sinir başı üzerindeki dağılımı.....	17
Şekil 9: RTVue-100 OKT cihazıyla RNFL incelenmesi.....	19
Şekil 10: OKT' de Retina tabakaları ve incelenmesi.....	21
Şekil 11: Makula ve makulanın içerdiği zonlar.....	24
Şekil 12: RTVue-100 OKT cihazıyla makula ve içerdiği bölgelerin incelenmesi.....	26
Şekil 13: RTVue-100 OKT cihazıyla GCC incelenmesi.....	28
Şekil 14: OKT (3D OCT-2000; Topcon, Tokyo, Japan) cihazı ile subfoveal koroidal kalınlık ölçümü.....	30
Şekil 15: ImageJ programı kullanılarak KVI hesaplanması.....	36

TABLolar

Tablo 1: Migren ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı	38
Tablo 2: Tüm olguların demografik verileri	38
Tablo 3: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin genel, iki kadran ve dört kadran RNFL parametrelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin sekiz kadran RNFL parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 5: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin GCC parametrelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 6: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin foveal, parafoveal ve perifoveal total retinal kalınlıklarının karşılaştırılması	48
Tablo 7: Migren ve Kontrol gruplarının koroid parametrelerinin karşılaştırılması ...	50
Tablo 8: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin PAKİ, AXL, ORF ve VO parametrelerinin karşılaştırılması	51

ÖZET

Amaç: Yeni tanılı migren hastalarının optik sinir, makula ve koroid yapıları incelenerek, bu yapılarda meydana gelebilecek olası değişikliklerin araştırılması ile migren hastalığının hem tanı hem tedavisine yön vererek migren hastalığında görülebilecek olası optik sinir, makula ve koroidal patolojilerin erken dönemde tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 01.08.2023-01.11.2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji ve Göz Hastalıkları kliniklerinde muayene edilen 41 yeni tanılı aurasız migren hastasının her iki gözü, 41 sağlıklı kontrol hastasının her iki gözü dahil edilmiştir. Katılımcılar yeni tanılı migren grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturularak optik sinir, makula ve koroid yapıları prospektif olarak incelenip karşılaştırılmıştır. Spektral Domain OKT cihazı RTVue-100 kullanılarak optik sinir, retina sinir lifi tabakası (RNFL) analizi ile; makula ise ganglion hücre kompleksi (GCC) ve total makula kalınlığı analizleri ile incelenmiştir. SD-OKT cihazı 3D OCT-2000;Topcon ile santral koroidal kalınlık (SKK) ölçülmesi sonrası cihazdan alınan görüntülerin ImageJ programına yüklenmesiyle koroidal vasküler indeks (KVI) ve diğer koroidal parametreler hesaplanmıştır. Anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: İki grubun sağ gözleri RNFL parametreleri açısından incelendiğinde tüm kadrantlardaki RNFL değerleri migren grubunda anlamlı olarak ince saptandı ($p<0.05$). İki grubun sol gözleri karşılaştırıldığında ise temporal (TEM), temporal alt-lower(TL), temporal üst-upper (TU) RNFL değerleri hariç diğer kadrantlardaki RNFL değerleri migren grubunda anlamlı olarak ince gözlendi ($p<0.05$). Kontrol olgularının sağ ve sol gözleri arasında anlamlı RNFL farkı saptanmadı ($p>0.05$). Migren olgularının hem sağ hem sol gözleri birbirleriyle kıyaslandığında sağ göz temporal (TEM), temporal üst-upper (TU), temporal alt-lower (TL) RNFL değerleri sol göze göre; sol göz nasal (NAS), nasal üst-upper (NU), nasal alt-lower (NL) RNFL değerleri ise sağ göze göre anlamlı olarak daha ince tespit edildi ($p<0.05$). GCC değerleri migren grubunun hem sağ hem sol gözünde kontrol grubuna göre anlamlı

olarak ince tespit edildi ($p<0.05$). Global loss volume (GLV) değeri migren grubunun hem sağ hem sol gözünde anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Fokal loss volume (FLV) değerinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0.05$). İki grubun makula total retina kalınlıkları incelendiğinde foveal ve parafoveal değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmaz iken ($p>0.05$); perifoveal değerlerde ise migren grubunun hem sağ hem sol gözünde kontrol grubuna göre anlamlı incelmeye gözlemlendi ($p<0.05$). Koroidal dokunun incelenmesinde; migren hasta grubunun hem sağ hem sol gözünde kontrol grubuna göre total koroidal alan (TKA), luminal alan (LA), stromal alan (SA) değerleri anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.05$); koroidal vasküler indeks (KVİ) değeri ise anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p<0.05$). İki grup arasında koroid kalınlığı (KK) bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Yeni tanılı aurasız migren olgularının sağ gözlerinde kontrol olgularına göre tüm kadranlardaki RNFL değerlerinde; sol gözlerinde ise kontrol olgularına göre TL, TU, TEM RNFL değerleri hariç tüm kadranlardaki RNFL değerlerinde anlamlı incelmeler tespit edildi. Tüm GCC değerlerinde ise hem sağ hem sol gözde kontrol grubuna göre anlamlı incelmeye mevcuttu. KVİ, migren hastalarının hem sağ hem sol gözünde kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bu bulgular migren hastalığında optik sinir, makula ve koroid dokularının erken dönemde bile etkilendiğini göstermektedir. Migren hastalarının sağ ve sol gözleri kıyaslandığında sağ göz temporal kadran ve sol göz nazal kadran RNFL değerlerindeki incelmeler; migren hastalığında lateral genikulat nükleusun (LGN) etkilendiğini düşündürtebilir.

Anahtar Kelimeler: Ganglion hücre kompleksi, koroidal vasküler indeks, lateral genikulat nükleus migren, retina sinir lifi tabakası

ABSTRACT

Objective: By examining the optic nerve, macula, and choroid structures of newly diagnosed migraine patients, it is aimed to investigate possible changes in these structures, thus guiding both the diagnosis and treatment of migraine disease. The goal is to detect possible optic nerve, macular, and choroidal pathologies that may occur in migraine disease at an early stage.

Materials and Methods: A total of 41 newly diagnosed migraine patients without aura who were examined in the Neurology and Ophthalmology clinics of Istanbul Training and Research Hospital between 01.08.2023-01.11.2023 and both eyes of 41 healthy control patients were included. Participants were divided into two groups as newly diagnosed migraine group and healthy control group, and optic nerve, macula, and choroid structures were prospectively examined and compared. The Spectral Domain OCT device RTVue-100 was used to examine the optic nerve, retinal nerve fiber layer (RNFL) analysis; macula, ganglion cell complex (GCC), and total macular thickness analyses. With the SD-OCT device 3D OCT-2000; after the measurement of central choroidal thickness (CCT), choroidal vascular index (CVI) and other choroidal parameters were calculated by uploading the images taken from the device to the ImageJ program. A significance level of $p < 0.05$ was accepted.

Results: When the right eyes of the two groups were examined in terms of RNFL parameters, RNFL values in all quadrants were significantly thinner in the migraine group ($p < 0.05$). When the left eyes of the two groups were compared, RNFL values in all quadrants except for temporal (TEM), temporal lower (TL), and temporal upper (TU) were significantly thinner in the migraine group ($p < 0.05$). There was no significant difference in RNFL between the right and left eyes of the control group ($p > 0.05$). When the right and left eyes of the migraine patients were compared, the temporal (TEM), temporal upper (TU), and temporal lower (TL) RNFL values in the right eye were found to be significantly thinner than the left eye, while the nasal (NAS), nasal upper (NU), and nasal lower (NL) RNFL values in the left eye were significantly thinner than the right eye ($p < 0.05$). GCC values were significantly

thinner in both the right and left eyes of the migraine group compared to the control group ($p < 0.05$). Global loss volume (GLV) was significantly higher in both the right and left eyes of the migraine group ($p < 0.05$). There was no significant difference in Focal loss volume (FLV) between the two groups ($p > 0.05$). When the total macular thickness of the two groups was examined, no significant difference was found in foveal and parafoveal values ($p > 0.05$). However, perifoveal values were significantly thinner in both the right and left eyes of the migraine group compared to the control group ($p < 0.05$). In the examination of the choroidal tissue, total choroidal area (TCA), luminal area (LA), and stromal area (SA) values were significantly higher in both the right and left eyes of the migraine patient group compared to the control group ($p < 0.05$); choroidal vascular index (CVI) was significantly lower ($p < 0.05$). There was no significant difference in choroidal thickness (CT) between the two groups ($p > 0.05$).

Conclusion: In new-onset aura-free migraine cases, significant thinning of RNFL values in all quadrants was detected in the right eyes compared to the control cases; while in the left eyes, significant thinning was found in all quadrants except for TL, TU, and TEM RNFL values compared to the control cases. In both right and left eyes, there was a significant thinning in all GCC values compared to the control group. The CVI, in both right and left eyes of migraine patients, was found to be lower compared to the control group. These findings indicate that the optic nerve, macular, and choroidal tissues are affected in the early stages of migraine disease. When the right and left eyes of migraine patients are compared, the thinning of the temporal quadrant in the right eye and the nasal quadrant in the left eye may suggest the involvement of the lateral geniculate nucleus (LGN) in migraine disease.

Keywords: Choroidal vascularity index, ganglion cell complex, lateral geniculate nucleus, migraine, retinal nerve fiber layer

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, merkezi sinir sisteminin uyarılma eşiğinin azalması yoluyla meydana gelen ayrıca nörolojik, gastro intestinal ve otonom semptomlardan oluşan primer ataklarla seyreden tekrarlayıcı baş ağrısı bozukluğudur (1). Migren hastalığı, patofizyolojisi tam olarak açıklanamamasına rağmen esasen vazojenik ve nörojenik teoriler üzerinde durulan kronik nörovasküler bir hastalıktır (2).

Vazojenik ve nörojenik mekanizmalar vasıtasıyla migren ataklarında, trigeminovasküler sistem (TGVS) aktivasyonuna sekonder gerçekleşen inflamatuvar yanıt sonucu oküler damarlarda tekrarlayan vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon atakları gerçekleşmektedir (3). Kara ve ark. renkli doppler ultrason kullanarak yapmış oldukları çalışmada, aurasız migren hastalarında posterior silyer arter ve santral retinal arterde kan akımının azalıp vasküler direncin arttığını tespit etmişlerdir (4).

Literatürden edinilen bilgiye göre, retinal vasküler oklüzyon, iskemik optik nöropati ve normotansif glokom hastalıkları kronik migren hastalığı ile bağlantılı bulunmuştur (5). Özellikle retrobulbar damarlardaki tekrarlayıcı ve geçici vasküler tonus değişikliklerinin zamanla optik sinir, makula ve koroid yapılarında iskemik hasara neden olarak retinal vasküler oklüzyon, iskemik optik nöropati ve normotansif glokom (NTG) hastalıklarına yol açabileceğini düşünülmektedir.

Yukarıdaki saydığımız sebeplerden ötürü biz de yeni tanımlı migren hastalarının optik sinir, makula ve koroid yapılarında olası değişiklikleri optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile inceledik.

Çalışmamızda yeni tanımlı migren hastalarında optik siniri, retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı analizi ile; makulayı, ganglion hücre kompleksi (GCC) ve makuler total retinal kalınlık analizleri ile; koroid yapısını ise başta koroidal vasküler indeks (KVI) analizi üzerinden inceleyerek bu yapılarda meydana gelebilecek olası değişiklikleri tespit edip migren hastalığının hem tanı hem tedavisine yön vererek migren hastalığında görülebilecek olası optik sinir, makula ve koroidal patolojilerin incelenmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN

2.1.1. Migren Tanımı

Migren, merkezi sinir sisteminin uyarılma eşiğinin azalması yoluyla meydana gelen ayrıca nörolojik, gastro intestinal ve otonom semptomlardan oluşan primer epizodik baş ağrısı bozukluğudur. Genellikle baş ağrıları hastalar tarafından tek taraflı olarak hissedildiği için "başın bir tarafı" anlamına gelen, kökenini yunanca kelime olan "hemicranias" kelimesinden almıştır (1). (M.S. 200 civarın da Galen tarafından)

Birincil, fonksiyonel, tekrarlayan, şiddetli ve zonklayıcı bir baş ağrısı çeşididir. Çoğunlukla tek taraflı şekilde lokalize olan ve ses, ışık gibi çevresel uyaranlara karşı hassasiyetin görüldüğü bulantı-kusma semptomlarının eşlik ettiği ortalama 4-72 saat arasında süren bir baş ağrısıyla karakterizedir (6).

Tekrarlayıcı klinik özelliğinden dolayı yoğun hasta ziyaretlerine yol açan, hastaya önemli maddi ve sağlıksal yükler getiren bir hastalıktır. Acil servis, birinci basamak poliklinik ve nöroloji poliklinik ziyaretlerinin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır (7).

2.1.2. Migren Epidemiyolojisi

Migren, hastaların yaşam ve iş kalitesini düşürmektedir. Hastaların sosyal hayatlarını etkiler, genellikle ikinci ve beşinci dekatlar arasında görülmektedir (1). Genel popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda ortalama %15-20 civarında bir prevalansa sahip olduğu tespit edilmiş olmakla beraber bu oran topluma, ırka, cinse, coğrafi konum ve şartlara göre değişkenlik arz etmektedir (8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu Cemiyeti (International Headache Society, IHS) kriterlerine dayalı bir vaka tanımı kullanarak 1989'da yapılan Amerikan Migren Çalışması, nüfusa dayanarak migren prevalansının tahmini değerini ortaya koyan ilk çalışma olup migren şüphesi olan 23,6 milyon Amerikalı birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Erkeklerin de yaklaşık %6'sının ve

kadınların yaklaşık %18'inin migren hastası olduğu tespit edildi. Ayrıca migren prevalansının en yüksek seviyede 35-45 yaş arasında görüldüğü tespit edildi (9).

Türkiye'deki migren prevalansını incelediğimizde, 2012 yılında yayımlanan Türk Baş Ağrısı Epidemiyolojisi araştırması sonuçlarına göre, Türkiye'de migren hastalığı 15-55 yaş grubu kişilerde %16,4 sıklığında görülmektedir. Bölgelere göre değerlendirdiğimizde ise, migren prevalansı Karadeniz Bölgesi, İç Anadolu Bölgesi ve Marmara Bölgesi'nde %11,4- 14,7 değerleri civarındayken; Ege Bölgesi, Akdeniz Bölgesi, Doğu Anadolu Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise %20,6- 24,0 değerlerine ulaşmaktadır (10).

2.1.3. Migren Patofizyolojisi

Migren, intrakraniyal ve ekstrakraniyal serebral damarların inflamasyonuna sekonder gelişen, ataklar şeklinde görülen bir hastalıktır. Ayrıca bu konuda gerçekleştirilen birçok çalışmada, inflamasyonun migren patogenezinin ana unsurlarından biri olduğu gösterilmiştir (11).

Trigeminovasküler, vasküler ve nöral teoriler başta olmak üzere migrenin patofizyolojisi hakkında pek çok teori öne sürülmesine karşın hiçbir teori migren patofizyolojisini bütünsel açıdan kapsayamamış ve birbiriyle çelişki içerisinde olan bilgiler sunmuştur (12).

Migren hastalığının kesin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen bu konuda yapılan pek çok çalışma sayesinde migren patofizyolojisi hakkında dikkate değer bilgiler elde edilmiştir.

Migren patofizyolojisi hakkında yapılan temel çalışmaları değerlendirecek olursak, öncelikle genetik nedenler olmak üzere multifaktöriyel nedenler sonucu oluşan kortikal eksitabilite artışı, kortikal yayılan depresyon (KYD) ve trigeminovasküler sistem (TGVS) aktivasyonuna ikincil meydana gelen nöronal ve vasküler değişikliklerin migren atağının altta yatan nedenini oluşturduğu düşünülmektedir. İnflamatuar sitokin salınımına sekonder gelişen TGVS aktivasyonu ve talamus düzeyinde görülen santral ve periferik sensitizasyonun atakların başlamasında etken olduğuna inanılmaktadır (13,14)

2.1.4. Migren Hastalığını Tetikleyici Etkenler ve Risk Faktörleri

Migren hastaları genellikle migren ataklarının hangi tetikleyici nedene bağlı olarak başladığını fark etmeseler de çoğunlukla etkili bir anamnez alınarak bu etkenler ortaya çıkarılmaktadır.

Migren tetikleyicilerinin önemi bir şekilde kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Tetikleyici etkenler temel olarak

- Hormonal tetikleyiciler (gebelik, menarş, oral kontraseptifler),
- Diyet ile ilişkili tetikleyiciler (açlık, kafein, çikolata, peynir, alkol),
- Psikolojik tetikleyiciler (stres, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, yorgunluk),
- Çevresel tetikleyiciler (güneş ışınları, çeşitli kokular, sigara, sıcaklık, nem, basınç ve iklim koşulları),
- Kimyasal tetikleyiciler (histamin, östrojen, nitrogliserin, tiramin, nitrat) olarak sınıflandırılabilir.

Tetikleyici etken saptanıp hastanın tetikleyici etkene maruziyeti kısıtlanabilirse migren ataklarının başlama sıklığı büyük ölçüde engellenmiş olacaktır (15,16).

Migren ataklarının görülme sıklığı çeşitli risk faktörlerinden etkilenmektedir. Modifiye edilemeyen risk faktörleri başlıca ırk, yaş, cinsiyet ve genetik etkenlerden oluşmaktadır. Kadınlarda migren görülme ihtimali erkeklerden 3 kat daha fazladır. Literatürdeki çalışmalardan edinilen bilgilere göre kişinin ebeveynlerinden biri migren hastası ise o kişide migren görülme ihtimali yaklaşık %40 civarındayken; her iki ebeveynin de migren hastası olma durumunda ise bu ihtimal yaklaşık %75 civarına yükselmektedir (17).

2.1.5. Migrenin Klinik Özellikleri

Migren, tekrarlayıcı ataklardan oluşan bir baş ağrısı bozukluğudur. Ataklar, birkaç saat ile birkaç günü bulabilen patofizyolojik bir dizi sürecin gerçekleşmesiyle ortaya çıkmaktadır. Klasik migren atağı prodrom (ağrı öncesi), aura, baş ağrısı ve postdrom (ağrı sonrası) olmak üzere dört klinik evreden oluşmaktadır (18).

Migrenin evreleri arasında net geçiş olmadığı gibi, her hastada evreler sırasıyla gerçekleşmeyebilir. Ayrıca her hastada her evre izlenmeyebilir. Aurasız migren hastalarının migren popülasyonunun çoğunluğunu oluşturması bunun en önemli delilidir.

2.1.5.1. Prodrom (ağrı öncesi) evresi

Prodromal belirtileri migren hastaların yarısından fazlası geçirmekle birlikte, bu belirtiler aura evresinden saatler ya da birkaç gün öncesinde görülebilir. Bunlar genellikle yorgunluk ve konsantrasyon bozukluğu başta olmak üzere, ışığa ve/veya sese karşı duyarlılık, görmede bulanıklık, aşırı uyku, esneme, huzursuzluk, iştahsızlık şeklinde ortaya çıkabilir (19).

Prodromal evredeki semptomların frontal lob, hipotalamus, lokus ceruleus ve santral noradrenerjik sistemlerin etkilenmesine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir (20).

2.1.5.2. Aura evresi

Aura, migren hastalarının yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. Baş ağrısından önce, baş ağrısı ile beraber ya da nadiren baş ağrısı sonrasında görülen pozitif veya negatif fokal nörolojik belirtilerin karışımıdır. Aura, 5-20 dakika içinde oluşmakla beraber genelde 4 dakikadan uzun, 60 dakikadan ise kısa sürmektedir. Aura sıklığı ve süresi hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Ne kadar aura semptomu varsa aura evresi de o kadar uzun sürmektedir. Baş ağrısı auradan sonra en fazla 1 saat içerisinde başlamaktadır (21).

Migren aurasının altında yatan patofizyolojik mekanizmanın kortekste tespit edilen geçici nöronal depolarizasyon dalgası olan KYD olduğu düşünülmektedir. KYD, görsel korteks üzerindeki retinopatik yayılımı ve nörofizyolojik özellikleri dolayısıyla migren aurasıyla ilişkilendirilmiştir (22).

Aura evresini geçiren hastaların yaklaşık %90'ından fazlasında görülen en sık aura şekli görsel semptomlardır. Bu semptomlar görme alanında kör noktalar, ışık çakmaları, noktalanmalar ya da geometrik şekiller şeklinde görülebilir. Ardından ikinci en sık olarak duyuşsal bozukluklar görülür. Genellikle uyuşukluk hissi ile

karşımıza çıkar. Uyuşukluk ya da karıncalanma hissi elde başlayıp kola yayılarak ayrıca nadiren de olsa bacaklara da etki ederek vücudun bir tarafını, ardından yüze geçerek dudaklar ve dili etkileyerek yüzün bir tarafını tutmaktadır. Daha az sıklıkla ise genellikle afazik tipte olmak üzere konuşma bozukları görülmektedir (23,24).

2.1.5.3. Baş ağrısı evresi

Migrenöz baş ağrısı tipik zonklayıcı bir karakterdedir. Erişkinlerin yaklaşık %80'inde görülen ortalama 4-72 saat arasında süren baş ağrısı tek taraflı iken, çocuklarda ortalama 1-48 saat arasında süren baş ağrısı ise iki taraflı olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle frontotemporal ve orbital yerleşimli olup orta-ağır seviyedeki bir şiddette görülen baş ağrısı, ataklar arasında yön ve taraf değiştirebilmektedir. Kafa içi basıncının atmasına neden olabilecek öksürmek, ıkınmak, hapşırma gibi eylemler ve efor ile baş ağrısı şiddetlenmektedir. Ağrı esnasında hastalar loş, sessiz ve sakin bir ortam arayışı içerisindeyler. Ağrı günün herhangi bir saatinde görülebilse de özellikle sabah saatlerinde daha sık ortaya çıkar (25).

Baş ağrısının, TGVS aktivasyonuna bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Anatomisi ve fizyolojisi ile iyi açıklanan TGVS migrende görülen baş ağrısının dağılımını açıklamaktadır (26).

TGVS, nosiseptif bilgileri meninkslere korteks de dahil olmak üzere beynin ilgili bölümlerine iletmektedir. Trigeminal ganglionun nosiseptif lifleri, meninkslere ve beyin arterlerine, özellikle oftalmik dallar aracılığıyla ulaşır. Afferent projeksiyonlar, komşu dokulardan gelen girdilerle birleşerek trigeminal servikal kompleksindeki ikinci derece nöronlarla sinaps yapar. Kompleksten gelen yükselen yollar, nosiseptif sinyallerin çeşitli beyin bölgelerine iletilmesini sağlar ve fotofobi, fonofobi, bilişsel işlev bozukluğu, osmofobi ve allodini gibi ilişkili semptomların gelişimine yol açar (27,28).

2.1.5.4. Postdrom (ağrı sonrası) evre

Literatürde bu evre ile ilgili daha az çalışma ve bilgi olduğu söylenmekle beraber bu evrede genel olarak baş ağrısı sonrası sonrasında konsantrasyon yetersizliği, yorgun ve düşkün hissetme ve ense-boyun sertliği şeklinde postdromal semptomlar izlenmektedir (19).

2.1.6. Migren Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması

Migren tanı kriterleri içerisinde özellikli bir laboratuvar testi ya da herhangi bir görüntüleme metodu bulunmamaktadır. Etkili ve öz bir anamnez almak tanı koymada önem arz etmektedir. Migren baş ağrısının diğer baş ağrısı yapan hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılabilmesi için ileri tetkiklerin gerçekleştirilmesine ihtiyaç duyulabilir.

IHS 2018 yılında 3. Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, ICHD-3) olarak bilinen son tanı kriterleri ile baş ağrısı sınıflamasını revize etmiştir. Sınıflandırmada migren, dört ana gruba ayrılan primer baş ağrıları grubu içerisinde yer almaktadır. Auralı migren ve aurasız migren olmak üzere iki majör alt çeşidi vardır. Aurasız migren, migren vakalarının çoğunluğunu oluşturmaktadır. ICHD-3'e göre migren sınıflandırılması aşağıda gösterildiği şekildedir (19). (Şekil 1)

A Aurasız migren
B Auralı migren B.1 Tipik auralı migren B.1.1 Tipik başağrılı aura B.1.2 Tipik başağrısız aura B.2 Beyin sapı auralı migren B.3 Hemiplejik migren B.3.1 Ailesel hemiplejik migren (FHM) B.3.1.1 Ailesel hemiplejik migren tip I B.3.1.2 Ailesel hemiplejik migren tip II B.3.1.3 Ailesel hemiplejik migren tip III B.3.1.4 Ailesel hemiplejik migren tip, diğer lokuslar B.3.2 Sporadik hemiplejik migren B.4 Retinal migren
C Kronik migren
D Migren komplikasyonları D.1 Migren statusu D.2 Enfarktsız uzamış aura D.3 Migrenöz enfarkt D.4 Migren aurasının başlattığı nöbet
E Olası migren E.1 Olası aurasız migren E.2 Olası auralı migren
F Migrenle ilişkili epizodik sendromlar F.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal bozukluk F.1.1 Siklik kusma sendromu F.1.2 Abdominal migren F.2 Benign Paroksizmal vertigo F.3 Benign Paroksizmal tortikolis

Şekil 1: ICHD-3 Migren Sınıflandırması

2.1.6.1. Aurasız migren

Aurasız migren tek taraflı, tekrarlayıcı, orta veya yüksek şiddetli, zonklayıcı, günlük fiziksel aktivite ile şiddetlenen, ataklarla meydana gelen baş ağrısı olarak tanımlanır. Yaygın olarak ataklar ortalama 4-72 saat sürmektedir. Bu dönemde ataklara mide bulantısı, fotofobi ve fonofobi eşlik edebilmektedir ICHD-3 aurasız migren tanı kriterleri aşağıda gösterildiği şekildedir (19). (Şekil 2)

A. B'den D'ye kadar olan kriterleri karşılayan en az beş atak
B. 4 ila 72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya tedavi edilememiş)
C. Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahip olması -Tek taraflı yerleşim -Zonklayıcı karakter -Orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu -Rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenme veya bunlardan kaçınmaya neden olma (örneğin yürüme veya merdiven çıkma)
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri: -Mide bulantısı, kusma veya her ikisi -Fotofobi ve fonofobi
E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaz

Şekil 2: ICHD-3 Aurasız Migren Tanı Kriterleri

2.1.6.2. Auralı migren

Aura, migren atağının hemen öncesinde veya migren atağıyla eşzamanlı olarak görülen geçici duyuşsal, görsel, motor ve beyin sapı ile ilişkili fokal nörolojik belirtilerden meydana gelir. Baş ağrısından 5–20 dakika önce başlayan ve 60 dakikadan kısa süren bu semptomlar geri dönüşümlüdür. ICHD-3 auralı migren tanı kriterleri aşağıda gösterildiği şekildedir (19). (Şekil 3)

A. B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak
B. Aşağıdaki tamamen geri dönüşümlü aura semptomlarından biri veya daha fazlası:
<ul style="list-style-type: none"> - Görsel - Duysal - Konuşma ve/veya lisan bozukluğu - Motor - Beyin sapı - Retinal
C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçü:
<ul style="list-style-type: none"> - En az bir aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede ortaya çıkması - Arka arkaya iki veya daha fazla semptom ortaya çıkması - Her bir aura semptomunun 5 ila 60 dakika sürmesi - En az bir aura semptomunun tek taraflı olması - En az bir aura semptomu pozitif bulgu olması - Baş ağrısının aura ile eşzamanlı olması veya auradan sonraki 60 dakika içinde başlaması.
D. Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz

Şekil 3 :ICHD-3 Auralı Migren Tanı Kriterleri

2.1.6.3. Kronik migren

ICHD-3'te kronik migren, en az 3 ay boyunca devam eden ayda en az 15 baş ağrısı atağı görülen ve bu baş ağrısı ataklarının en az 8'inin migren baş ağrısı atağı şeklinde olması gereken bir migren türü olarak tanımlanıp sınıflandırılmıştır (19).

Kronik migren tanılı hastaların çoğu, neredeyse her gün düşük-orta şiddetli, migren baş ağrısı atağının özelliklerini karşılamayan baş ağrısı atakları geçirmektedirler. Çocuk hastalarda kronik migrenin patofizyolojisi ve klinik özellikleri hakkındaki çalışmalar erişkin hastalara göre daha sınırlı kalmaktadır. Kronik migren tanısı diğer etiyolojik baş ağrısı nedenlerinin tümü dışlanıp konulmalıdır. Özellikle tanı konurken kimyasal madde kullanımı ve maruziyeti sorgulanmalıdır. ICHD-3 kronik migren tanı kriterleri aşağıda gösterildiği şekildedir (19,29). (Şekil 4)

A. Üç aydan uzun süredir ayda 15 veya daha fazla gün baş ağrısı (gerilim tipi ve/veya migren benzeri) ve B ve C kriterlerini karşılayan
B. Aurasız migrenin ölçütlerinden B-D kriterlerinin ve/veya auralı migrenin ölçütlerinden B-C kriterlerini karşılayan minimum beş tane atak geçirmiş olmak
C. Üç aydan fazla bir süre boyunca ayda sekiz gün veya daha fazla aşağıdakilerden herhangi birini yerine getirmek: - Aurasız migrenin C- D ölçütleri - Auralı migrenin C- D ölçütleri - Hasta tarafından migrenin başlangıcında olduğuna inanılır ve triptan veya ergot türevi ile rahatlar.
D. Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz

Şekil 4: ICHD-3 Kronik Migren Tanı Kriterleri

2.1.7. Migren Tedavisi

Migren tedavisinde temel hedef aşırı ve gereksiz ilaç kullanımının önüne geçerek migren atak sıklığının, yoğunluğunun ve süresinin azaltılması yoluyla migren nedeniyle ortaya çıkan ekonomik, toplumsal ve kişisel kayıpları en aza indirmektir.

Migren tedavisi, hastanın migren hastalığının karakteristiği, kişisel medikal öyküsü ve var olan ek hastalıklarına göre düzenlenmelidir. Ayrıca tedavi belirlenirken hastanın toplumsal, bireysel ve ekonomik durumu göz önüne alınmalıdır (30).

Migren tedavisi temel olarak profilaktik (önleyici) migren tedavisi ve akut migren tedavisi olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir.

2.1.7.1. Profilaktik (önleyici) migren tedavisi

Önleyici migren tedavisi migren baş ağrısı ataklarının süresini, şiddetini ve sıklığını azaltmak amaçlanarak hastalar tarafından günlük olarak kullanılmaktadır (31).

Profilaktik migren tedavisi, ayda 6 günden fazla migrenöz baş ağrısı şikayetleri olan hastalarda, morbiditeyi arttıran ve yaşam kalitesini bozan tekrarlayıcı migren atakları olanlarda, akut tedaviden fayda görmeyen ya da uygulanması kontrendike olanlarda düşünülmektedir. Seçilecek profilaktik migren tedavisi hastanın ek komorbid hastalıklarına göre değişmektedir. Hastanın komorbid hipertansiyonu varsa beta bloker, komorbid depresyonu varsa antidepresan,

komorbid epileptik nöbet hikayesi varsa anti epileptik ilaçların kullanılması fazla ilaç kullanımını önlemek için akılcı olacaktır (32,33).

Migren profilaksisinde kullanılan başlıca ilaçları şu şekilde özetleyebiliriz (34): (Şekil 5)

1. Birinci basamak ilaçlar
1.1. Beta blokerler - Atenolol - Bisoprolol - Metoprolol - Propranolol - Nadolol
1.2. Anjiyotensin II reseptör blokerleri - Kandesartan
1.3. Antiepileptikler - Topiramet - Sodyum Valproat - Gabapentin
2. İkinci basamak ilaçlar
2.1. Antidepresan İlaçlar - Amitriptilin - Duloksetin - Floksetin - Venlafaksin - Nortriptilin
2.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri - Flunarizin - Verapamil - Diltiazem
2.3. Serotonin Agonistleri - Metiserjid - Metilergonovin
2.4. Antikonvülsanlar - Sodyum valproat
3. Üçüncü basamak ilaçlar
3.1. Botulinum toksini - Onabotulinum toksin A
3.2. Monoklonal Antikorlar Aracılığı ile CGRP (Kalsitonin Gen İlişkili Peptid) ve CGRP Reseptörlerinin Antagonizması (Zumab, Umab) - Erenumab - Fremanezumab - Galcanezumab - Eptinezumab

Şekil 5: Profilaktik migren tedavisinde kullanılan ilaçlar

2.1.7.2. Akut migren tedavisi

Basamaksal ve atağa uygun tedavi tedaviler olmak üzere iki çeşit akut migren tedavisi bulunmaktadır. Tedavi, migren atağının özelliğine ve hasta bazlı faktörlere göre oluşturulmalıdır.

Atağa uygun tedavi, baş ağrısının geçme süresini daha kısa süreye indirdiği, tedavi maliyetini azalttığı ve hastanın yaşam kalitesini daha fazla düzelttiği için basamaksal tedaviye tercih edilmektedir. Atağa uygun tedavide hafif-orta-şiddetli ağrılar için farklı grup ilaçlar reçete edilir. Hasta, baş ağrısının şiddetine kendisi farkına varıp değerlendirerek hangi ilaçtan daha çok fayda sağlayacağını deneyim edip kullanması hedeflenir. Basamaksal tedavide ise baş ağrısı şiddetine göre bir kademe ilaçtan diğer kademe ilaca geçilmektedir (35,36,37).

Akut migren tedavisinde kullanılan başlıca ilaçları şu şekilde özetleyebiliriz (34,38): (Şekil 6)

1. Birinci basamak ilaçlar 1.1. NSAİİ'ler - Asetilsalisilik asit - Parasetamol - İbuprofen - Diklofenak potasyum - Etodolak - Naproksen 1.2. Nöroleptikler/Antiemetikler (Gerekli ek hastalık durumunda) - Domperidon - Metoklopramid - Klorpromazin - Haloperidol
2. İkinci basamak ilaçlar 2.1. Serotonin 1b/1d agonistleri (Triptanlar) - Sumatriptan - Zolmitriptan - Almotriptan - Frovatriptan - Naratriptan - Rizatriptan 2.2. Ergotamin ve türevleri -Ergotamin tartarat + kafein + parasetamol 2.3. Opioidler - Meperidin - Tramadol - Morfin
3. Üçüncü basamak ilaçlar 3.1. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP) Reseptör Antagonistleri (Gepantlar) - Ubrogapant - Rimegepant 3.2. Serotonin 1F reseptör agonisti(Ditanlar) - Lasmiditan

Şekil 6: Akut migren tedavisinde kullanılan ilaçlar

2.2. OPTİK SİNİR

2.2.1. Optik Sinir Embriyogenezi

Optik sinir embriyogenezi, optik sulkus oluşumu ile gestasyonun 3. haftasında başlar, ardından 6. haftada optik cup ve 7. haftada optik stalk oluşumu ile gestasyonun 8. haftasında tamamlanmaktadır (39,40).

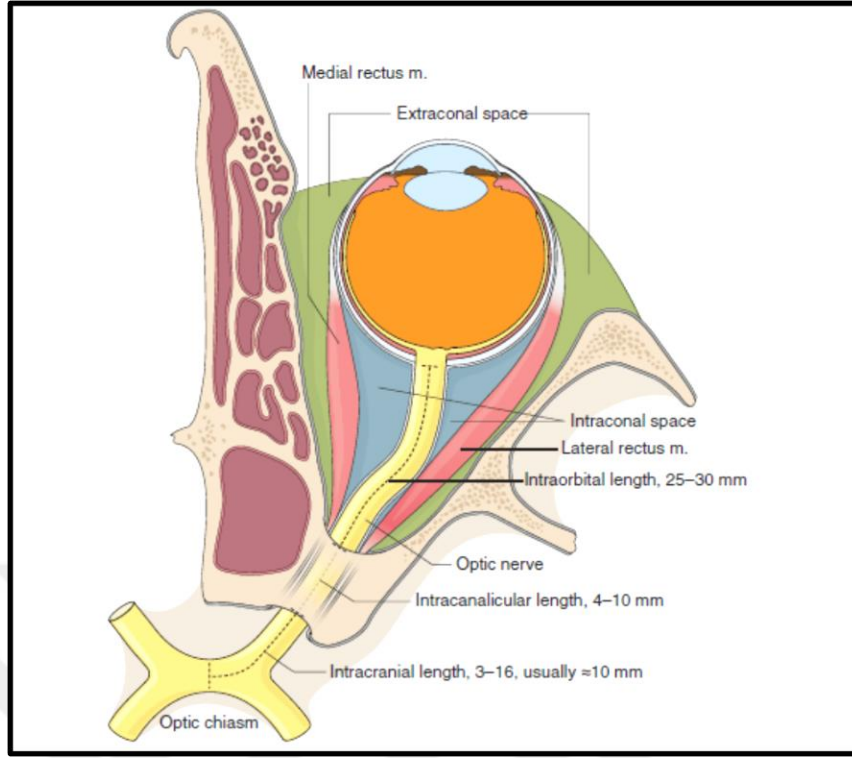
Embriyogenez kişiler arası görülen yüksek düzeydeki optik sinir büyüklüğü farklılıklarını açıklamaktadır. Embriyogenez sırasında gerçekleşen aşamalar göstermektedir ki optik sinir lifi sayısı daha fazla olan kişiler daha büyük boyutta optik diske sahip olmaktadır (41).

Rakic ve arkadaşlarının fetal rhesus maymunları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, embriyogenez sırasında optik sinir alanı git gide artış gösterirken sinir akson sayısı başlangıçta hızlı bir artış göstermiş olup ardından iki aşama içerisinde kademeli olarak azalma göstermiştir. Birtakım aşamalardan geçerek optik sinir lifi sayısının erişkin dönemde yaklaşık 1,2 milyon civarına ulaştığı düşünülmektedir (42).

Optik disk alan büyüklüğünü, embriyogenez başlangıcında oluşan sinir akson sayısının belirlediği düşünülmektedir. Optik cup alan büyüklüğünün, apoptoz mekanizmasıyla kayıp edildiği tahmin edilen sinir akson sayısına bağlı olduğu düşünülmektedir. Optik sinir liflerinin ardında yer alan ve boşluklu yapılardan oluşan lamina kribroza bölgesinin varlığı bu hipotezin güvenilirliğini arttırmaktadır (43).

2.2.2. Optik Sinir Anatomisi

Optik sinir ortalama 1,2 milyon sinir hücresi aksonu ihtiva etmektedir (44). Optik sinir, optik disk başından optik kiyazmaya kadar intraoküler, intraorbital, intrakanaliküler ve intrakraniyel olmak üzere 4 bölümden oluşmaktadır. (Şekil 7)



Şekil 7: Optik sinir ve bölümleri

1. İntraoküler bölge: İntraoküler segmenti optik disk başı oluşturur. Vertikal çapı yaklaşık 1,5 mm, derinliği yaklaşık 1 mm ve yerleşimi ise fovea merkezinin yaklaşık 3-4 mm nazal kısmındadır. Optik sinir başının santralindeki depresyon optik cup olarak isimlendirilir, büyüklüğü disk çapının yaklaşık üçte biri kadardır (45). Optik disk başında herhangi bir retinal fotoreseptör bulunmadığından dolayı bu bölge görme alanı testlerinde kör nokta olarak tespit edilmektedir.

Optik disk başı birbirlerinden net bir sınırla ayrılmayacak şekilde organize olmuş dört bölgeden oluşmaktadır. Bu bölgeler yüzey sinir lifi tabakası, prelaminer bölge, lamina cribroza(laminer) ve retrolaminer bölgeleridir.

a. Yüzey sinir lifi tabakası: Optik sinir başının en yüzeysel tabakasıdır, tüm retina bölgelerinden gelen optik sinir liflerinden oluşmaktadır (46). Optik sinir başının bu bölgesinde küçük kapiller damar kümesiyle beraber büyük retinal arteriyel ve venöz damarlar bulunmaktadır.

b. Prelaminer bölge: Bu bölge santralde kan damarlarıyla periferde ise koroid ile bağlantı halindeki glial ve bağ doku kompleksinden meydana gelmektedir (47). Lamina cribrozanın önünde yüzeysel sinir lifi tabakasının arkasında yer almaktadır.

c. Lamina cribrosa(laminer) bölgesi: Bu bölüm glial doku kılıfları ve kolajen liflerinin lameller bir yapı halinde düzenlenmesiyle porlardan oluşmuştur. Arka kısmı daha çok kolajen ihtiva etmektedir. (48,49,50). Bu bölgenin merkezi kısmındaki porlardan santral retinal damarlar ve damarla bağlantılı bağ dokusu yapıları geçmektedir (47). Lamina kribrozanın nasal ve temporal bölgelerine göre superior ve inferior bölgelerinde bulunan porlar daha geniş olup ayrıca bağ doku yapısı da daha incedir (51).

d.Retrolaminer bölge: Bu bölgedeki sinir lifleri myelinize formdadır, meningeal kılıf ile sarılmışlardır ve oligodendrosit içermektedirler. Optik sinirin intraorbital bölgesine geçiş için köprü görevi görmektedir (52).

2. İntraorbital bölge: Optik sinir ardından yaklaşık 3-4 mm'lik bir çapa ulaşıp lamina kribroza boyunca intraoküler bölgeden intraorbital bölgeye geçiş yapar. Bu bölüm göz ve glob hareketlerine imkân verecek şekilde glob-orbital apeks arası mesafeden daha uzundur ve yaklaşık 25-30 mm uzunluğundadır (53). Bu bölümde optik sinir miyelin kılıflıdır. Ancak istisnai olarak diğer merkezi ve periferik sinirlerden farklı olarak schwann hücreleri ile miyelinli sinir kılıfı oluşturulmuştur.

3. İntrakanaliküler ve intrakraniyel bölgeler: İntrakanaliküler bölgede ise sfenoid kemiğin küçük kanadından geçerek optik kanala giriş yapar. Optik kanal içerisinde yaklaşık 45 derecelik açılanma yaparak optik kanaldan çıkış yapar. Bu bölgenin uzunluğu yaklaşık 6 mm civarındadır. Optik kanal çıkışından optik kiyazmaya kadar olan alanda ise intrakraniyel bölge olarak devam eder ve bu bölge ise yaklaşık 17 mm uzunluğundadır (47).

2.2.3. Optik Sinir Kanlanması

Optik sinirin genel olarak kanlanmasını oftalmik arter ve dalları gerçekleştirmektedir. Posterior silyer arter, pial vasküler ağ ve peripapiller koroidal damarlar tarafından oluşturulan Zinn-Haller anastomoz halkası optik sinir başını beslemektedir (54).

Posterior silyer arterler, optik sinirin intraoküler bölgesinin kanlanmasını sağlarken; pial vasküler ağ ise optik sinirin intraorbital bölgesinin kanlanmasını sağlamaktadır. İntrakanaliküler ve intrakraniyel bölgeler ise internal karotis arter ve

dalı olan oftalmik arter tarafından beslenmektedirler. Ayrıca anterior cerebral ve anterior kominikan arterler intrakraniyel bölgenin kanlanmasına katkıda bulunmaktadır. Venöz drenaj ise santral retinal ven ve pial venler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (47).

2.2.4. Fizyolojik Optik Sinir Başı Parametreleri ve Özellikleri

Optik disk ve optik cup boyutları kişiden kişiye hatta aynı kişinin iki gözü arasında farklılıklar göstermektedir (55,56).

Literatürde yapılan çalışmalarda farklı yaş, cinsiyet, ırktan insanlar üzerinde çalışılarak ortalama optik disk çapı 1.47 ile 1.89 mm arasında tespit edilmiştir. Optik disk çapı vertikal boyutta horizontal boyuta göre daha uzun olarak tespit edilirken, zıt olarak optik cup boyutu horizontalde vertikale göre daha uzun bulunmuştur. Ortalama optik disk alanı 2.69 ± 0.70 mm² olarak bulunurken, ortalama optik cup alanı ise 0.72 ± 0.70 mm² olarak tespit edilmiştir. Optik cup-disk oranı 0.0'dan 0.9'a kadar normal popülasyon içerisinde değişkenlik göstermektedir (57).

Optik disk çapı uzunluğundaki 1mm'lik artış yaklaşık olarak optik cup çapında 0.7 mm'lik bir artışa neden olduğu tespit edildiği için, büyük disklerin büyük cup boyutuna sahip olması normal kabul edilirken; normal boyuttaki diskin büyük cup boyutuna sahip olması ise patolojik olarak kabul edilmektedir (58).

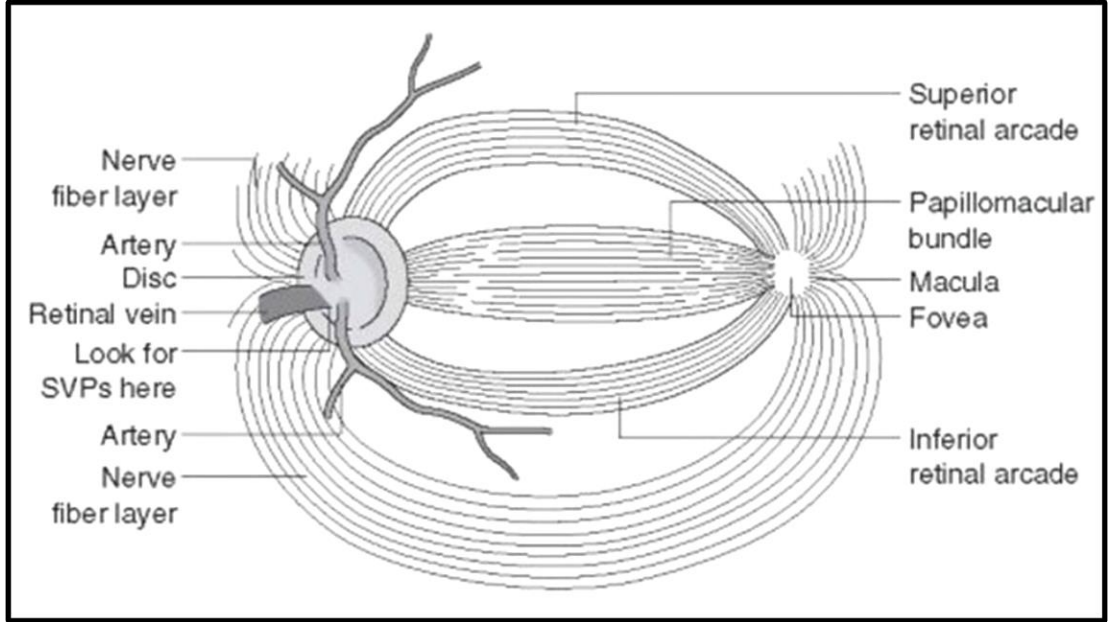
Büyük optik diske sahip kişiler daha yüksek cup disk oranına sahipken, ayrıca daha fazla optik sinir lifi ve daha geniş nöroretinal rim (NRR) alanına da sahiptirler. NRR optik disk içerisindeki total retinal lif ve optik sinir lifi sayısını temsil ettiğinden önemli bir optik sinir başı parametresidir (59).

Ortalama NRR alanı 0.80-4.66 mm² arasında tespit edilmiştir. NRR inferior bölgede en genişken bunu sırasıyla superior, nasal ve temporal bölgeler izlemektedir (43). Bu bilgi, Mikelberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, inferotemporal NRR bölgesindeki sinir hücresi akson yoğunluğunun daha yüksek olması ve papillomaküler liflerin daha çok NRR'ye inferotemporal bölgeden ulaşmasının saptanmasıyla desteklenmiştir (60).

2.2.5. Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakasının (RNFL) Özellikleri ve İncelenmesi

Normal optik sinir yaklaşık 1,2 milyon retina ganglion hücrelerinin optik diskte toplanmasıyla meydana gelmektedir. Retina Sinir Lifi Tabakası (RNFL) bu hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Bu liflerin optik sinir üzerindeki dağılımı ise şu şekilde gerçekleşmektedir:

Nasal retina alanındaki lifler, optik diske superior ve inferior ışınal fiberler olarak; makula bölgesi retinadaki lifler, horizontal düzlemde papillomaküler demet olarak; makula üstünde ve altında yer alan temporal bölgedeki lifler, superior ve inferior arkuat lifler olarak optik disk başına ulaşmaktadır. (Şekil 8)



Şekil 8: Retina sinir liflerinin optik sinir başı üzerindeki dağılımı

Optik disk başında ulaşan retina sinir liflerinden, derin yerleşimli olup perifer retinayı temsil eden lifler optik sinir başının periferal katmanında yer alırken; yüzeysel yerleşimli olup retina merkezinden gelen lifler ise optik sinir başının merkezi katmanında yer almaktadır. (61).

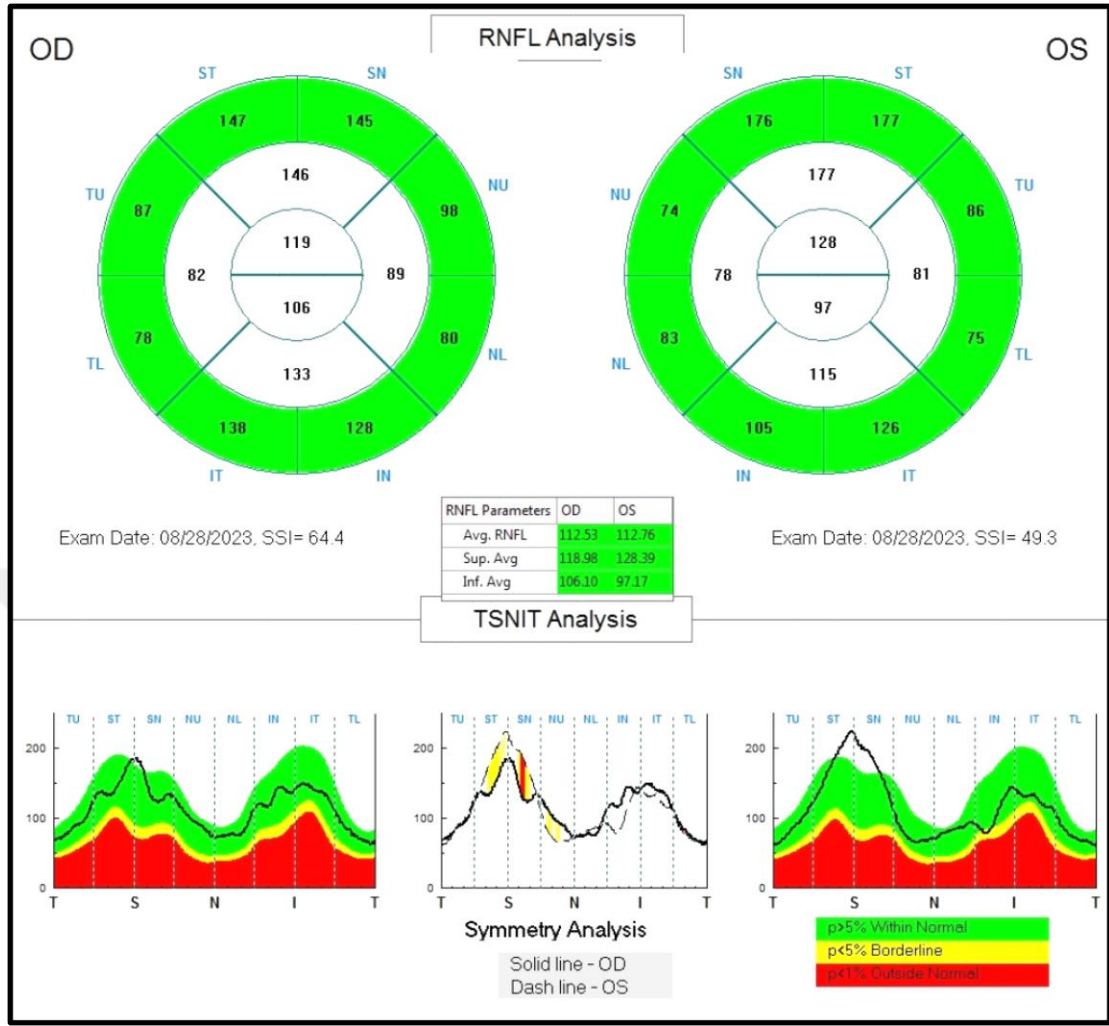
Peripapiller RNFL glokom başta olmak üzere optik sinir, makula ve koroidal yapıları etkileyen hastalıklarda tanı ve takip amaçlı olarak kullanılan optik koherens tomografi (OKT) parametrelerinin başında gelmektedir.

OKT cihazları genel olarak ortalama 840 nm dalga boyunda kızılötesi ışın kaynağı kullanarak düşük koherans interferometre prensibiyle çalışan, non invazif cihazlardır ve RNFL ölçümü bu cihazın parametrelerinden birini oluşturmaktadır (62).

Farklı OKT cihazları farklı optik prensip ve metotları kullanarak farklı şekillerde RNFL ölçümleri gerçekleştirmektedirler. OKT cihazları içerisinde oftalmoloji kliniklerinde sıklıkla kullanılan ayrıca kliniğimizde de kullanıldığımız cihaz olan RTVue-100 (software version 6.1.0.4, Optovue, Fremont, CA), optik diski merkez alarak 3.45 mm çapındaki bir alan içerisinde farklı boyutlardaki 13 konsantrik halka ve 12 radyal hat kullanıp inceleme yaparak optik sinir başı analizi ve RNFL ölçümlerini gerçekleştirmektedir. Ölçümlerin güvenilirliği açısından firma, cihaza özel yazılım olarak yüklediği signal strength index'inin (SSI) 35 ve üzerinde olan ölçümlerin incelenmesini önermektedir (63). (Şekil 9)

Cihaz ortalama, superior ve inferior yarı alan ortalamasını ve 8 kadranda ayrı ayrı RNFL kalınlıklarını ölçer. Bu ölçümler yaş, ırk ve cinsiyete göre oluşturulmuş normatif veri tabanlarıyla kıyaslanarak değerlendirilir. Değerlendirme yapılırken normal popülasyon üzerinde yapılan incelemelere göre cihaz renk skalası oluşturmaktadır. Cihaz renk skalasında %1 persantil altındaki değerler kırmızı renkle, %1-5 persantil arası sarı renkle, %5-95 persantil arası yeşil renkle, %95-100 persantil arası ise beyaz renkle temsil edilmektedir. (Şekil 9)

Literatürde RTVue-100 OKT cihazıyla normal popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama RNFL değeri yaklaşık 100-120 μm arasında tespit edilmiştir. İnférieur alandaki RNFL değerleri en kalın tespit edilirken bunu sırasıyla superior, nasal ve temporal alanlardaki RNFL değerleri takip etmiştir. Ayrıca RNFL değerlerinin yaşa bağlı olarak her yıl yaklaşık 0.10 μm azaldığı saptanmıştır (64). Literatürde yapılan çalışmalar göstermiştir ki RNFL değerleri farklı OKT cihazlarıyla farklı sonuçlar vermesinin yanı sıra sonuçlar farklı yaş, cinsiyet, etnik köken, aksiyel uzunluk, refraktif değerlerden de etkilenmektedir (65,66).



Şekil 9: RTVue-100 OKT cihazıyla RNFL incelenmesi (klinikimiz arşivinden)

2.3. RETİNA VE MAKULA

2.3.1. Retinanın Tanımı ve Özellikleri

Retina, göze gelen ışınları, içerdiği fotoreseptör ve çeşitli glial hücrelerle elektriksel ve kimyasal sinyaller üreterek nöronal yollar vasıtasıyla beyine aktarır ilgili korteks bölgesinde üç boyutlu görsel yanıtın oluşmasını sağlayan intraoküler arka kutup katmanındır (67).

Retina, oftalmolojik muayene yöntemleriyle beyinin dışardan izlenilebilen tek uzantısal yapısıdır. Retina gelişimi, embriyogenezin dördüncü haftasından başlayıp doğumdan sonraki bir yıla kadar uzayan çok çeşitli aşamalarla gerçekleşmektedir. Retina uzun vadede çok kapsamlı aşamalardan geçerek gelişim gösterdiğinden dolayı

genetik ve çevresel faktörlere karşı çok hassas bir dokudur ve bu faktörler retina gelişimini olumsuz yönde etkileme potansiyeline sahiptirler (68).

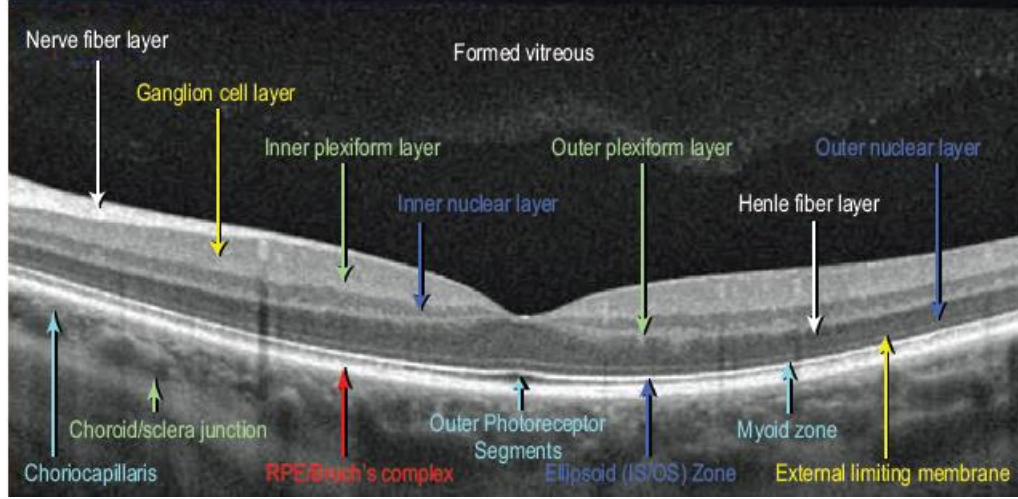
Retina vücuttaki herhangi bir dokudan daha fazla oksijen tüketmektedir ve metabolik olarak çok aktiftir. Retina kendine has çift taraflı kanlanma yapısına sahiptir ve kanlanmasına göre iç ve dış katmanlara ayrılmaktadır. Retina yapısı rod hücresi, kon hücresi, ganglion hücresi, bipolar hücre, horizontal hücre ve amakrin hücre olmak üzere 6 çeşit hücreden oluşmaktadır. Her bir hücrenin retinanın görsel uyaran oluşturma sürecinde farklı rolü bulunmaktadır (69).

Rod hücresi, fotoreseptörlerin %95'ini oluşturup siyah beyaz görüntü oluşmasını sağlarken; kon hücresi ise fotoreseptörlerin %5'ini oluşturup renkli görüntünün oluşturulmasını sağlamaktadır (70). Ganglion hücresi, üçüncü sınıf fotoreseptör işlevi gören çıktı nöronudur; fotoreseptör ve ara nöronlardan aldığı çıktılarını ilgili kortikal bölgelere aktarır (71). Amakrin hücre, GABA ya da glisin adlı inhibitör özellikli nörotransmitterleri salgılayan ara nöronudur. Horizontal hücreler, bipolar ve fotoreseptör hücreler arasındaki bilgi alışverişini düzenleyen ara nöronudur. Bipolar hücre ise rod ve kon fotoreseptör hücrelerinden aldıkları görsel bilgileri aksonlarıyla ganglion hücrelere aktaran nöron hücresidir (72).

2.3.2. Retina Katmanları ve Özellikleri

Retina optik sinir başı haricinde göz küresinin arka kısmını kaplamaktadır. 360 derece önde silyer cisme kadar ora serrataya uzanmaktadır.

Retina 10 farklı tabakadan oluşan çok katmanlı bir dokudur. En ön katman vitreus boşluğuna en yakın katman olarak tarif edilirken; en arka katman ise koroidal bölgeye en yakın katman olarak tarif edilmektedir. Bu katmanlar içten dışa doğru sırasıyla şu şekilde dizilmiştir: (Şekil 10)



Şekil 10: OKT' de Retina tabakaları ve incelenmesi

İnternal limitan membran (ILM): En iç retina katmanı olup retina ve vitre sıvısı arasında bariyer oluşturur. İçerdiği müller hücreleri retina homeostasisini sağlamada son derece önemli bir rol oynamaktadır (73).

Retinal sinir lifi tabakası (RNFL): Ganglion hücre aksonlarından oluşur ve optik sinir liflerini meydana getirmektedir.

Ganglion hücre tabakası (GCL): Hücre nükleuslarının bulunduğu en içteki retina katmanıdır. Aksonlarıyla optik siniri oluşturur. Perifer retinada tek tabaka halindeyken foveada 10 tabakaya kadar genişleyebilmektedir.

İç pleksiform tabaka (IPL): Bipolar hücre aksonlarıyla ganglion hücrelerinin sinaps oluşturduğu tabakadır.

İç nükleer tabaka: Bipolar, horizontal ve amakrin hücre gövdeleri bu katmanda yer almaktadır.

Dış pleksiform tabaka: Horizontal ve bipolar hücrelerin dendritlerinin fotoreseptörler ile sinaps yaptığı tabakadır.

Dış nükleer tabaka: Kon ve rod fotoreseptör nükleuslarını içerir. Perifer retinada rod çoğunluklu 3-4 katmandan oluşurken; merkezi retinada neredeyse konlardan oluşan 9-10 tabakalı bir yapıya sahiptir.

Eksternal limitan membran: Kon ve rod fotoreseptör hücrelerinin tabanından meydana gelir. Nöral retina ile subretinal boşluk arasında bariyer görevi görmektedir.

Fotoreseptör hücre tabakası: Kon ve rod fotoreseptör hücrelerinin, bol mitokondri içeren iç segmentinden ve görme pigmenti olan rodopsin içeren dış segmentlerinden oluşan katmandır (74).

Retina Pigment Epiteli (RPE): Nöral retina ve bruch membranı arasında yer alıp retina pigment epiteli hücrelerinden meydana gelen en dış retina tabakasıdır. RPE dış kan retina bariyerini oluşturmasının yanı sıra, retina yönünde metabolit ve su alışverişini; koroid yönünde ise metabolit artıklarının transferini sağlamaktadır. Işığı absorbe etmesinin yanında fagositoz mekanizmasıyla ölen fotoreseptör hücrelerini parçalayarak fotoreseptör geri dönüşüm sürecine katkı sağlamaktadır. Bruch membranıyla beraber bir bütünlük oluşturmaktadır (75).

2.3.3. Retinanın Kan Damarları ve Sinirsel Bağlantısı

Retina, oftalmik arter dalları ve koroid tarafından çift taraflı olarak kanlandırılır. Koroid dış üçte birlik retina kısmını beslerken; oftalmik arter dalları iç üçte ikilik retina kısmını beslemektedir. Retina damarları sinir lifi tabakasında yer alırken bu damarların dalları ganglion hücre tabakasında süperfisyal kapiller pleksusu oluştururken; iç nükleer tabakada ise derin kapiller pleksusu oluşturmaktadır.

Retinanın damarsal sirkülasyonunu sağlayan başlıca damarlar ve özellikleri şu şekildedir:

Santral retinal arter, oftalmik arter ana dallarından biridir, optik sinir boyunca ilerleyip retinaya ulaşarak retinanın iç kısmını besler.

Santral retinal ven, santral retinal arter ile beraber seyreder, retinadan gelen kanı vorteks venlerine drene eder.

Kısa ve uzun posterior silyer arterler dış retina katmanını beslenmesinin yanında koroid ve ön segment beslenmesine katkıda bulunmaktadır.

Koroid dış retinanın beslenmesini sağlamaktadır

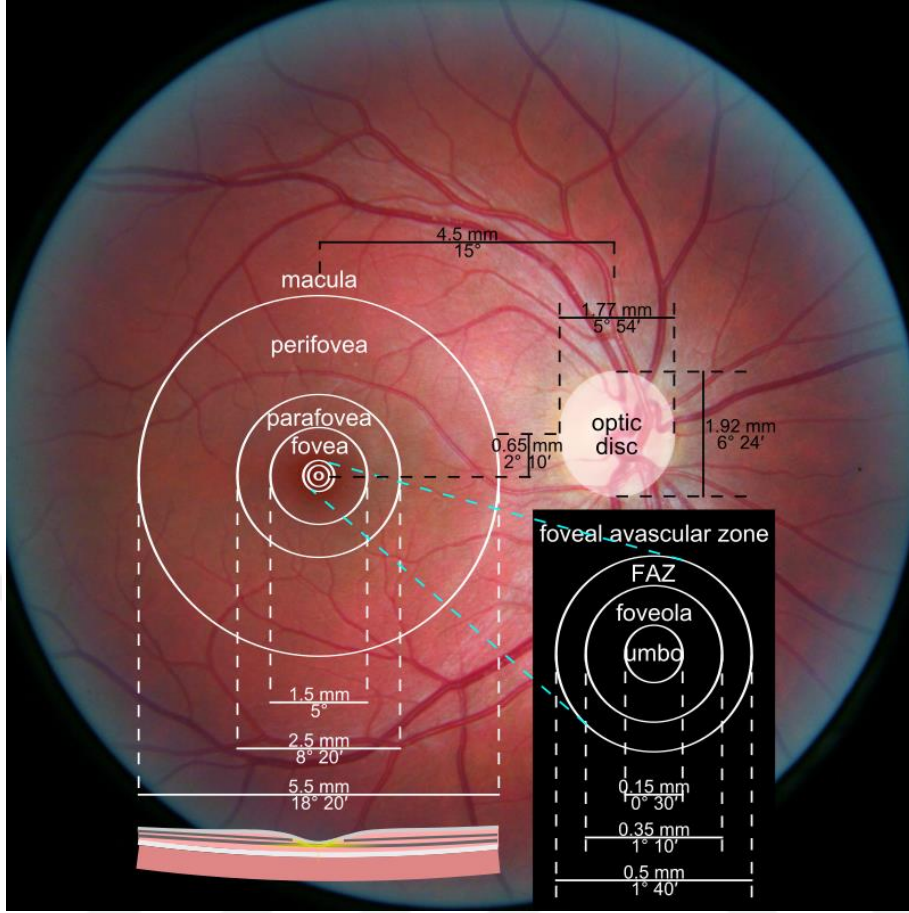
Retinada lenfatik damar ağı sistemi ise bulunmamaktadır. Retina, sinirsel iletişimini retina sinir lifleri ve retinal ganglion hücrelerinin aksonlarıyla oluşumunu sağladığı optik sinir aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Optik sinir, fotoreseptör hücrelerinden aldığı bilgileri optik kiyazma, lateral genikulat nükleus ve optik radyasyonu geçip görsel korteks alanına ulaştırarak üç boyutlu görsel görüntünün oluşmasını sağlamaktadır (76).

2.3.4. Makula ve İçerdiği Bölgeler

Makula, retina merkezinde bulunan oval şekilli sarımsı pigmentli alandır. Makuladaki kon hücre aksonlarının içerdiği lutein ve zeaksantin karotenoidlerinin varlığından dolayı makula sarımsı renkte bir görünüm almaktadır. Sarımsı rengine istinaden makula lutea olarak da adlandırılmaktadır. Makuladaki karotenoidlerin anti-inflamatuar ve mavi ışık absorbe edici özelliği de makula bölgesinin sağladığı yüksek düzeydeki görme keskinliğine katkıda bulunmaktadır (77).

Makula, yaklaşık 5.5 mm çapındadır, optik sinirin yaklaşık 3 mm temporalinde ve hafif inferiorunda yer almaktadır. Makula, merkezden perifere doğru yerleşen ve çapı gitgide genişleyen sırasıyla umbo, foveola, foveal avasküler zon, fovea, parafovea ve perifovea olarak adlandırılan 6 konsantrik halkadan oluşmaktadır (67). (Şekil 11)

Umbo foveola merkezinde 150 mikron çapında görme keskinliğinin en yüksek seviyede olduğu alandır. Foveola ise makulanın merkezinde 350 mikron çapındaki alandır. Parafovea, foveanın tüm çevresi boyunca 500 mikron uzaklığındaki çevreyi kapsayan alandır. Perifoveal alan ise makulanın en dış çevresini kapsayan, tüm parafoveal bölge sınırlarının 1500 mikron ötesine uzanan alandır (78). (Şekil 11)



Şekil 11: Makula ve makulanın içerdiği zonlar

2.3.5. Makulanın OKT Cihazıyla İncelenmesi

OKT, kızıl ötesine yakın 840 nm diod lazer ışık kaynağı kullanarak yüksek çözünürlükte kesitler alıp dokudan yansıyan ışığı görüntülemeye kullanan, non-kontakt, non-invaziv, tekrarlanabilir yardımcı tetkik yöntemidir. İlk olarak 1991 yılında geliştirilmiştir. Optik sinir, makula ve koroidal hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmaktadır (79).

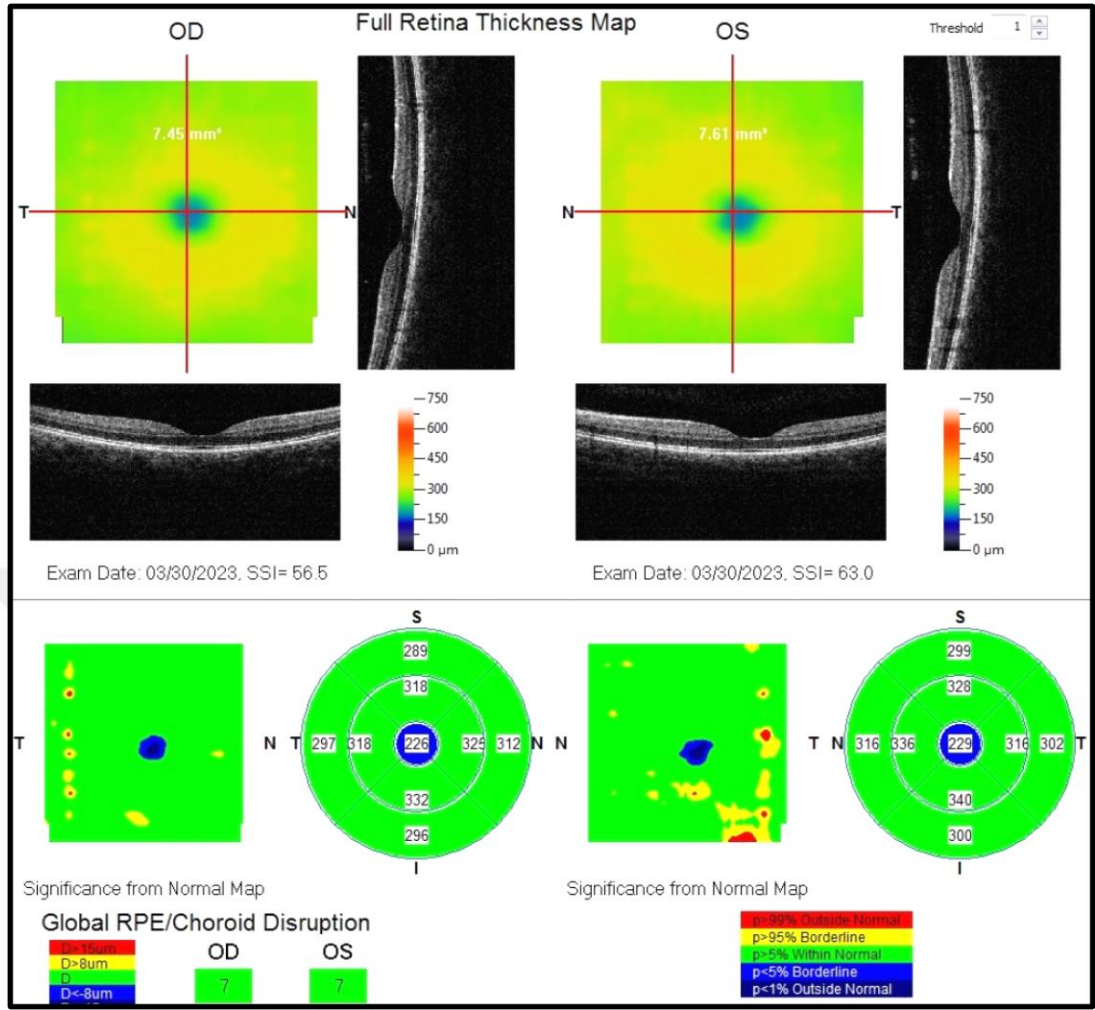
OKT cihazları, farklı biyolojik dokulardan yansıyan ışınlar arasındaki zamansal farkı ölçerek tarama gerçekleştirmektedir. Ayrıca yaptığı çapraz kesit incelemeleriyle retina anatomisi ve retina iç yapısı hakkında yüksek çözünürlüklü görüntü oluşturmaktadır (80).

İki farklı OKT tarama yöntemi bulunmaktadır. Bunlar time domain (TD)-OKT, spektral domain (SD)-OKT'dir. TD-OKT'de referans aynası hareketlidir ve

saniyede 100-400 civarı tarama yapar. SD-OKT'de ise referans aynasının hareketsiz olması artefaktları engellerken ayrıca saniyede 27.000-70.000 tarama gerçekleştirmektedir. TD-OKT'den farklı olarak SD-OKT cihazı ile üç boyutlu retinal görüntü elde edebilmektedir (81).

OKT cihazları retina taraması yaparken, iç sınır olarak ILM tabakasını ve dış sınır olarak RPE tabakasını kabul ederek iki sınır arasını retina olarak kabul etmektedir. Kliniğimizde de kullandığımız SD-OKT cihazı olan RTVue-100, 830 nm'lik kızılötesine yakın ışık kaynağı kullanıp, 5 µm'lik aksiyel rezolüsyon ile saniyede yaklaşık 26.000 tarama yapmaktadır. E-MM5 tarama modunda; merkezi 1mm çapındaki daire foveayı, 3 mm çapındaki daire parafoveayı, 5 mm çapındaki daire ise perifoveayı temsil etmektedir (82). (Şekil 12)

OKT cihazı makulayı ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) tarafından belirlenmiş haritayı referans alarak fovea, superior parafovea, temporal parafovea, inferior parafovea, nasal parafovea, superior perifovea, temporal perifovea, inferior perifovea, nasal perifovea olmak üzere 9 anatomik bölge içerisinde incelemektedir (83). (Şekil 12)



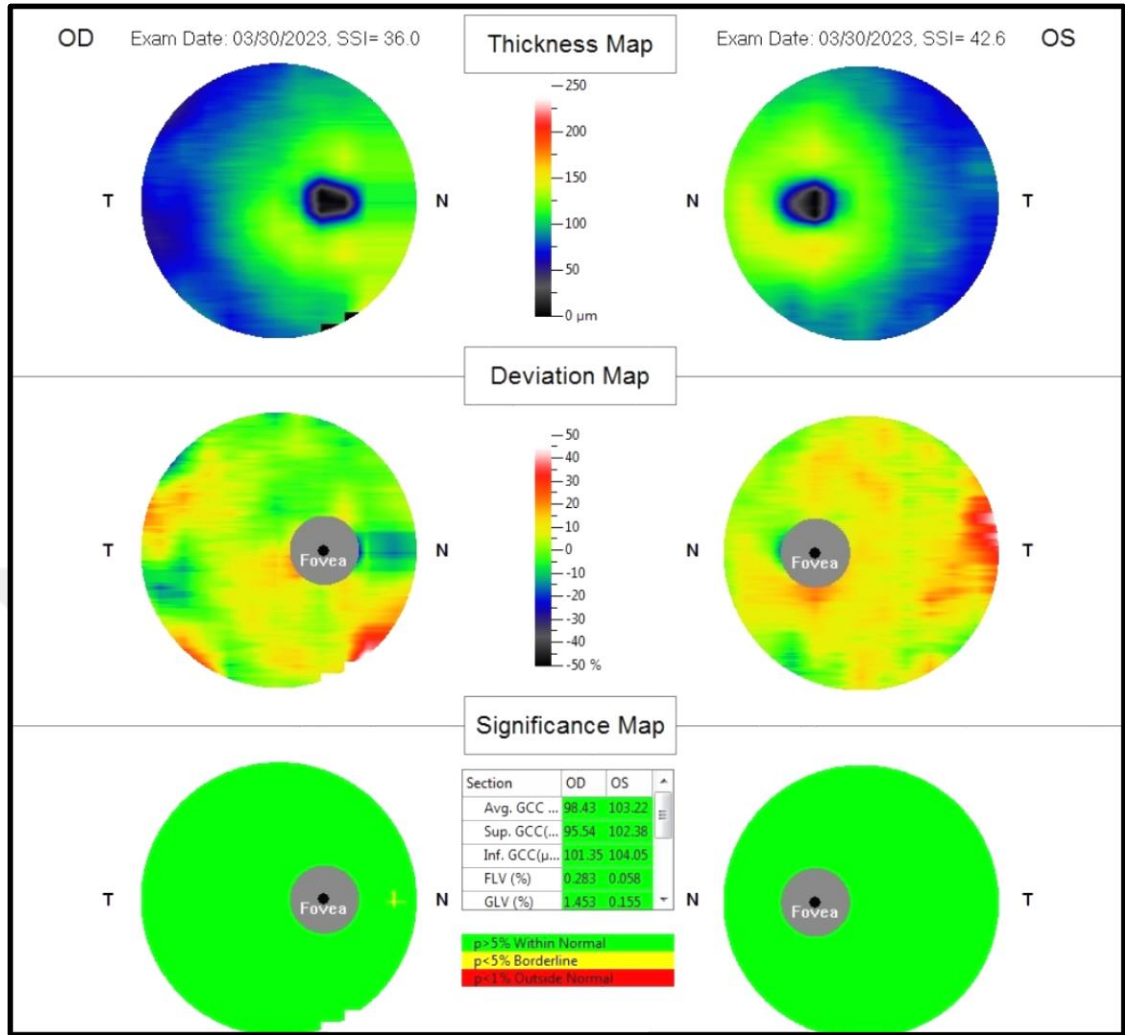
Şekil 12: RTVue-100 OKT cihazıyla makula ve içerdiği bölgelerin incelenmesi (kliniğimiz arşivinden)

2.3.6. OKT Cihazı ile Ganglion Hücre Kompleksi'nin (GCC) İncelenmesi

GCC ganglion hücre aksonlarından oluşan RNFL, ganglion hücre gövdelerinden oluşan GCL ve ganglion hücre dendritlerinden oluşan IPL tabakalarının birleşmesiyle meydana gelmektedir (84). Tan ve ark yapmış oldukları bir çalışmada RNFL, GCL ve IPL tabakalarının sırasıyla akson, sinir hücre gövdesi ve dendritleri temsil ettiğini ve glokom hastalığında bu tabakaların etkilediğini tespit etmişlerdir. Bu tabakaların glokom progresyonu takibinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (85).

SD-OKT cihazı olan RTVue-100, bu hipotezi kullanarak cihaza özel geliştirilen GCC taraması programı ile bu katmanların analizini gerçekleştiren ilk OKT cihazıdır.

Cihaz adı geçen üç retina katmanını GCC tarama programı ile otomatik olarak segmente ettikten sonra, makula merkezinin 0,75 mm temporalini merkez alarak 7 mm²'lik alanda 1 horizontal ve 0,5 mm aralıklarla yerleşmiş 15 vertikal hat kullanarak yaklaşık 0,6 sn de 15.000 A-tarama yaparak bu bölgenin analizini gerçekleştirmektedir (86). Cihaz ayrıca son yazılımında glokom progresyon takibini daha spesifik olarak değerlendirebileceği düşünülen Focal Loss Volume (FLV) ve Global Loss Volume (GLV) parametrelerini barındırmaktadır. FLV, tüm GCC harita alanına göre bölgesel GCC hacim kaybının yüzdesel ifadesidir. GLV ise tüm ölçüm alanı içerisindeki negatif fraksiyonel deviasyonun toplamını yüzdesel olarak temsil etmektedir (85). (Şekil 13)



Şekil 13: RTVue-100 OKT cihazıyla GCC incelenmesi (klinikimiz arşivinden)

2.4. KOROID

2.4.1. Koroid Tabakasının Anatomik, Fizyolojik ve Embriyolojik

Özellikleri

Koroid, iris ve silyer cisimle beraber üveal dokuyu meydana getirmektedir. Koroid genellikle periferden makula merkezine doğru genişler ve burada ortalama 250 mikronluk bir kalınlığa ulaşmaktadır. Koroid içten dışa doğru sırasıyla koriokapillaris tabakası, küçük koroidal damarlardan oluşan Sattler tabakası ve büyük koroidal damarlardan oluşan Haller tabakasından meydana gelmektedir.

Koriokapillaris tabakasının kapiller damarsal yapısı perifer retinada düzensiz ve radyal dağılımlı iken; makula bölgesinde daha düzenli ve sıkı olmayan aralıklı

lobüllerden oluşmuştur. Koroidal damarlar arasında gevşek bağ dokusu, melanosit hücreleri ve fibroblast hücreleri yer almaktadır.

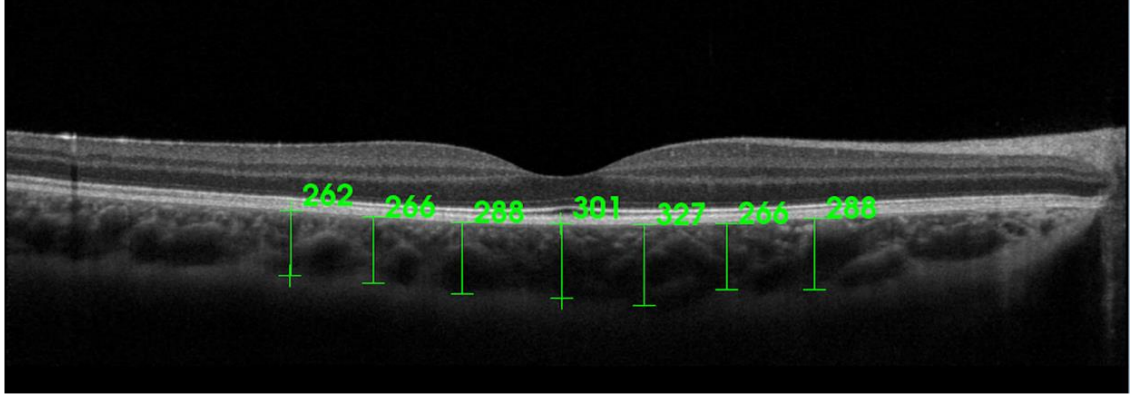
Koroid kanlanmasını kısa-uzun posterior silyer arterler ve anterior silyer arterler sağlamaktadır. Koroidal venöz dışa akım ise vorteks venleri ile sağlanmaktadır. Koroid tabakasındaki kan akımı çok hızlı olduğu için koroidal damarların oksijen içeriği çok yüksektir. Retinanın oksijen ihtiyacının yaklaşık %90'ının koroidal damarlar tarafından karşılandığı tespit edilmiştir. Yüksek koroidal kan akımı ayrıca fotoreseptör hücrelerinin ışık emilimi ile oluşturduğu termal enerjinin giderilmesine yardımcı olmaktadır (87).

2.4.2. OKT Cihazı ile Subfoveal Koroidal Kalınlığın Hesaplanması ve İncelenmesi

Subfoveal(santral) koroidal kalınlık (SKK) ölçümü çeşitli OKT cihazlarında bulunan artırılmış derinlikli görüntüleme (Enhanced Depth Imaging, EDI) OKT modu kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu ölçümde hiperreflektif RPE'nin dış kenarı iç sınır, koroid-sklera bileşkesi ise dış sınır ve aradaki bölge koroidal bölge olarak kabul edilerek gerçekleştirilmektedir.

Spaide ve ark yapmış oldukları çalışmada EDI-OKT yöntemiyle koroidal kalınlık incelemesinin retinokoroidal hastalıkların değerlendirilmesi ve takip edilmesinde anlamlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada koroid kalınlığının yaklaşık 200 mikrondan 500 mikrona kadar değişkenlik gösterebileceğini ayrıca yaş, cinsiyet, ırk, refraksiyon ve aksiyel uzunluktan etkilenebileceğini ifade etmişlerdir (88).

Kliniğimizde de kullandığımız SD-OKT (3D OCT-2000; Topcon, Tokyo, Japan) cihazı yaklaşık 27.000 A-tarama ile 30 saniyede tüm retinayı tarayabilmektedir. Ayrıca cihazın geliştirilen son yazılımında sinyal artefaktı azaltılıp 2.3 mm'lik arttırılmış derinlikte inceleme özelliği eklenerek cihazın EDI-OKT özelliğiyle koroidal bölgeyi incelemesi sağlanmıştır (89). (Şekil 14)



Şekil 14: OKT (3D OCT-2000; Topcon, Tokyo, Japan) cihazı ile subfoveal koroidal kalınlık ölçümü (kliniğimiz arşivinden)

2.4.3. Koroidal Vasküler İndex (KVİ) ve Hesaplanması

Koroid, dış retinal katmanların oksijen ve besin teminini sağlayan yoğun vaskülerize bir üveal dokudur (90). Yüksek düzeyde kanlanma profili ile korioretinal hastalıkların oluşmasında rol oynama potansiyeline sahiptir (91).

Bu potansiyel koroid dokusunun incelenmesi için cihazların geliştirilmesine ön ayak olmuştur. İlk nesil OKT yöntemlerinde koroid dokusunun vasküler yapısı net gösterilememiştir. OKT teknolojisindeki ilerlemeler ile EDI-OKT ve Swept-Source (SS)-OKT yöntemleri sayesinde koroidal luminal ve koroidal stromal alanların birbirlerinden ayırarak net biçimde görüntülenmesini sağlayacak koroidal görüntüler elde edilmiştir (92).

Net koroidal görüntülerin alınmaya başlanması, yoğun vasküler profilli koroid dokusunun damarsal yapısının matematiksel olarak hesaplanma ihtiyacını doğurmuştur.

Koroidin damarsal yapısının incelenmeye başlanması ilk olarak 2013 yılında Branchini ve ark.'nın MATLAB (Natick, MA: The Math Works Inc.) tabanlı otomatize yazılım geliştirmeleriyle gerçekleşmiştir. Bu yazılımda sırasıyla stromal ve luminal alanları, koyu ve parlak piksellerle tanımlamışlardır (93).2015 yılında Sonoda ve ark. Niblack binarizasyon metodu kullanarak koroidal luminal ve koroidal stromal alanları birbirlerinden ayırıştırıp hesaplamışlardır (94).

KVİ parametresi ilk defa Agrawal ve ark. tarafından tanımlanmış olup, bu parametrenin koroidal dokunun vasküler profilini temsil ettiğini ve koroidi etkileyen hastalıklarda yol gösterici olabileceğini ileri sürmüşlerdir (95). KVİ, EDI-OKT tabanlı çekilen koroidal görüntülerin incelenerek, koroidal vasküler alanın total koroidal bölgeye bölünmesiyle hesaplanan, koroidal dokunun damarlanma profilini temsil eden bir çeşit yüzdesel hesaplamadır (96). Sağlıklı gönüller üzerinde yapılan kapsamlı bir çalışmada subfoveal merkezli 1500 mikronluk bölgede KVİ değeri %60.07 ile %71.27 arasında tespit edilmiştir (95). KVİ, diyabetik retinopati hastalığı ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalığında sağlıklı olgulara göre daha düşük saptanmıştır. Koroid dokusunda iskemi yapan hastalıklarda KVİ' nin azaldığı gözlenmiştir (97,98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif şekilde planlanan çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek-1). Araştırma Helsinki Deklarasyonunun etik ilkelerine uygun olarak yapıldı. Çalışma katılımcılara açıklandıktan sonra, tüm katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü onay formu imzalatıldı

Çalışma Gruplarının Yapısı

Çalışmaya 01.08.2023-01.11.2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji ve Göz Hastalıkları kliniklerinde muayene edilen 41 yeni tanılı (son 3 ay) aurasız migren hastasının her iki gözü, 41 sağlıklı kontrol hastasının her iki gözü dahil edilmiştir. Katılımcılar yeni tanılı migren grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturularak incelendi. İki grup aynı yaş grubunda eşleştirilerek oluşturuldu.

Nöroloji kliniğinde alanında uzman nöroloji hekimi tarafından ICHD-3 kriterlerine göre yeni tanı konulan aurasız migren hastaları çalışmanın migren hastası grubunu oluşturdu. Göz kliniğine yıllık rutin muayene için başvuran sağlıklı hastalar ise çalışmanın kontrol grubunu oluşturdu. 18-55 yaş arasındaki katılımcılar çalışmaya dahil edildi (19).

Dahil Edilme Kriterleri

- Migren grubundaki hastaların son 3 ay içerisinde nöroloji uzmanı tarafından ICHD-3 kriterlerine göre aurasız migren tanısı konulmuş olması ve hastaların migren semptomları için basit analjezik (asetaminofen) dışında herhangi bir ilaç kullanımının olmaması
- Snellen eşeline göre EİDGK 'nin (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği) 0,8 ve üzerinde olması
- ± 5 diyoptri sferik, ± 3 diyoptri silindirik refraksiyon kusuru arasındaki olgular
- İntraoküler basınç ölçümünün 21 mmHg altında olması
- Aksiyel uzunluğun 20-26 mm arasında olması
- Görme kusuruna neden olabilecek ve çekim kalitesini etkileyebilecek herhangi bir oküler hastalık öyküsünün olmaması (ambliyopi, yüksek miyop,

kornea opasitesi, katarakt, şaşılık, optik nöropati, diyabetik retinopati, senil makula dejeneresansı, üveit gibi)

- Glokomatöz veya diğer nörolojik nedenlerden kaynaklı optik disk değişikliklerinin olmaması
- EDI-OCT ölçümü öncesi son 12 saat kafein, alkol tüketimi olmaması

Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaş altı ve 55 yaş üzerindeki olgular
- Sistemik veya nörolojik ek hastalık öyküsünün olması
- Sigara kullanıcısı olması
- Aktif Gebelik öyküsü ve/veya emzirme durumunun olması
- Geçirilmiş intraoküler cerrahi öyküsünün varlığı

Çalışma Prosedürleri ve Aşamaları

Çalışmada nöroloji kliniğinde aurasız migren tanısı yeni koyulan hastalar migren grubunu oluştururken; sağlıklı gönüllüler ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. Tüm olguların genel oftalmolojik muayenesi yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri aynı oda şartlarında Snellen eşeli kullanılarak ondalık olarak alındı ve istatistiksel analiz için logMAR'a çevrildi. Göz hareketleri ve direkt-indirekt ışık refleksleri muayene edildi. Göz içi basınçları Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçüldü. Refraktif parametreleri, sikloplejin® (Abdiibrahim, Türkiye) uygulanması sonrası oto refraktometre cihazı (KR-8900; Topcon, Tokyo, Japan) ile ölçüldü. Aksiyel uzunlukları optik biyometri ile ölçüldü (IOL Master 500, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany). Santral korneal kalınlıkları (Central Corneal Thickness, CCT) ultrason tonometri (PacScan Plus Sonomed Escalon, New York, USA) kullanılarak hesaplandı. Oftalmik indirekt biyomikroskop ile ön segment muayeneleri ve sikloplejin ile pupil dilatasyonu sonrasında 90 D'lik non-kontakt lens ile fundus muayeneleri gerçekleştirildi.

Pupil dilatasyonu sonrası tecrübeli göz teknisyeni tarafından midriyatik gözlerde OKT (foveal- parafoveal-perifoveal total retinal kalınlıklar, RNFL, GCC, SKK) ölçümleri gerçekleştirildi. RNFL, GCC, foveal- parafoveal-perifoveal total retinal kalınlık ölçümleri için SD-OKT cihazı RTVue-100 (software version 6.1.0.4,

Optovue, Fremont, CA) kullanılırken; SKK ölçümleri için ise SD-OKT cihazı (3D OCT-2000 Topcon, Tokyo, Japan) kullanıldı.

OKT Ölçümleriyle Optik Sinir ve Makula Parametrelerinin Hesaplanması

OKT cihazının signal strength index (SSI) değeri 50 ve üzerinde olan olgular değerlendirmeye alındı. RNFL ve GCC parametreleri 840 nm dalga boylu kızılötesi ışın kaynağıyla saniyede 26.000 A taraması gerçekleştiren ve 5 µm derinliğinde dokuda çözünürlük sağlayan SD-OKT cihazı ile ölçüldü. 3-D scan ile optik disk sınırları tespit edilirken optik sinir başı taraması ile RNFL ve Bruch membran uç noktaları tespit edildi. Cihaz yazılımın otomatik olarak 5mm çapında daire ile beraber içindeki 12 radyal çizgiyi ve 13 konantrik halkayı optik sinir başını merkez olarak yerleştirmesiyle RNFL ölçümleri gerçekleştirildi. (99,100).

RNFL kalınlıkları on iki kadran superior nasal (SN), superior temporal (ST), inferior nasal (IN), inferior temporal (IT), temporal üst-upper (TU), temporal alt-lower (TL), nasal üst-upper (NU), nasal alt-lower (NL), superior retina sinir lifi tabakası kalınlığı (SUP), temporal retina sinir lifi tabakası kalınlığı (TEM), inferior retina sinir lifi tabakası kalınlığı (INF), nasal retina sinir lifi tabakası kalınlığı (NAS) olarak incelendi. Ayrıca superior hemisfer sinir lifi tabakası kalınlığı (SUP HEM RNFL), inferior hemisfer retina sinir lifi tabakası kalınlığı (INF HEM RNFL) ve ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı (AVE RNFL) ölçümleri incelendi. İlgili alanların RNFL kalınlıkları tek tek hesaplandı.

GCC taramaları cihaz yazılımı tarafından foveanın 0.75 mm temporalı merkez alınarak 7mm²lik bir alana yerleştirilen 1 horizontal çizgi ve 0.5 mm aralıklı 15 vertikal çizginin kullanılmasıyla hesaplandı (86). ILM'den IPL'nin dış sınırına kadar ölçülen GCC kalınlığı üst (GCC SUP), alt (GCC INF) ve ortalama (GCC AVE) olarak hesaplandı. Ayrıca cihaz yazılımında bulunan fokal GCC doku kaybını gösteren FLV ve GLV indeks değerleri hesaplandı.

Santral foveal kalınlık (SFK), fovea santrali kendine merkez alan 500 µm çapındaki dairesel alanda ILM'den RPE'ye kadar ortalama retina kalınlıklarının tespit edilmesiyle hesaplandı. Superior parafovea (PARA SUP), temporal parafovea (PARA TEM), inferior parafovea (PARA İNF), nasal parafovea (PARA NAS)

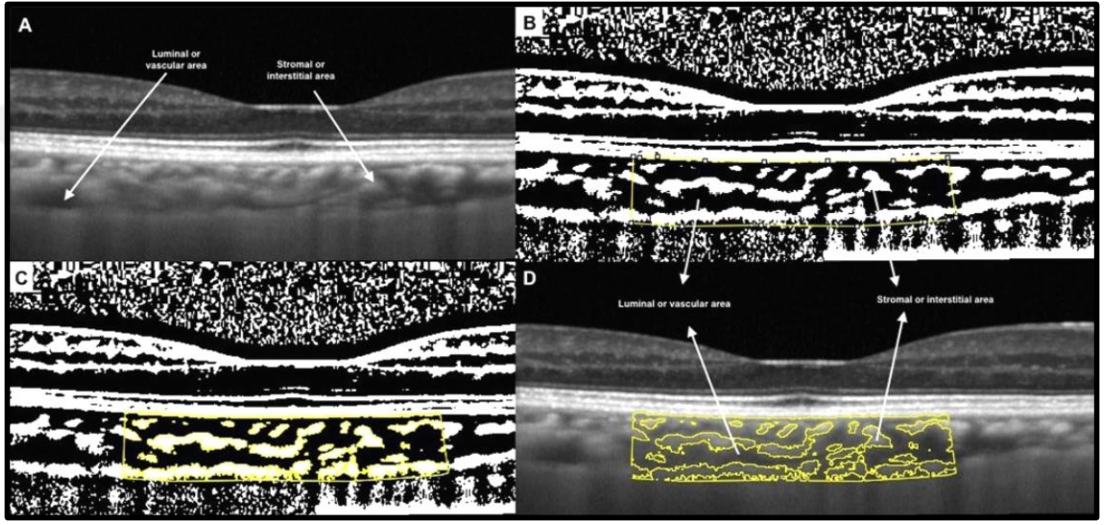
bölgelerinin makula kalınlıkları fovea santrali kendine merkez alan 3000 mm çapındaki dairesel alanda hesaplanırken; superior perifovea (PERİ SUP), temporal perifovea (PERİ TEM), inferior perifovea (PERİ İNF), nasal perifovea (PERİ NAS) bölgelerinin makula kalınlıkları fovea santrali kendine merkez alan 5000 mm çapındaki dairesel alanda aynı yöntemle hesaplandı (101). SKK ölçümleri, fovea santralinde retina pigment epitelinin dış sınırından sklera iç yüzüne kadar olan uzaklık tespit edilerek ölçüldü. Tüm ölçümler alanında tecrübeli tek teknisyen tarafından gerçekleştirildi.

Koroidal Vasküler İndex (KVI) ve Diğer Koroidal Parametrelerin Hesaplanması

RPE'den koroidoskleral bileşkeye kadar olan mesafe koroidal bölge olarak kabul edildi. Fovea merkezinin 750 µm nazali nazal uç sınır ve 750 µm temporal de temporal uç sınır olarak belirlenerek toplamda 1500 µm'luk mesafede incelenecek bölge subfoveal koroidal alan olarak kabul edildi. Koroidal kalınlık ölçümleri için cihazın kendi ölçeği kullanıldı. Ölçümler literatürde izah edilen biçimde gerçekleştirildi (102).

KVI ve diğer koroidal parametreleri hesaplamak amacıyla, OKT görüntüleri halka açık bir yazılım olan ImageJ (ImageJ versiyon 1.47, National Health Institute, Bethesda, Maryland, ABD; <http://imagej.nih.gov/ij/>) programı kullanılarak ilgili programa yüklendi. Öncelikle cihazda ölçülen koroidal kalınlıklar programın set skalasına milimetre(mm) biriminde işlendi. Ardından program ölçeği kullanılarak foveayı merkez alan 1,5 mm uzunluğunda bölge tespit edilip cihazın poligonal şekil barı kullanılarak RPE'den koroidoskleral bileşkeye kadar olan mesafe koroidal alan olarak işaretlendi ve cihazın ROI (region of interest) yöneticisine kayıt edildi. 8 bit formundaki görüntü seçilip otomatik yerel eşik ayarlarından Niblack metodu seçilip çiftleştirme işlemi gerçekleştirilerek cihazın ROI yöneticisine kayıt edildi. Görüntüde koroidal lümen alanlarını koyu pikseller oluştururken, koroidal stromal alanları açık pikseller oluşturdu. Ardından görüntü formu için RGB (Red, green and blue) color ve ayarlama için renk eşiği ayarı seçildi. Koroidal bölge damarlanmasını görüntülemek için literatürde bildirildiği şekilde optimum parlaklık, saturasyon ve renk ayarları seçildi. Oluşturulan görüntü ROI yöneticisine yüklendi. Ardından ROI

yöneticisindeki ikinci ve üçüncü görüntü birleştirilerek optimal koroidal damarlanma detayını veren kompozit görüntü elde edilip ROI yöneticisine kaydedildi. Cihazın hesaplama ölçeği kullanılarak ROI yöneticisindeki görüntülerin alanları mm² cinsinden hesaplandı. İkinci görüntüde hesaplanan total koroidal alan (TKA), dördüncü optimal kompozit görüntüde hesaplanan luminal alana (LA) bölünerek KVI hesaplandı. Stromal alan (SA) ise TKA'dan LA'nın çıkarılmasıyla hesaplandı (95,102). (Şekil 15)



Şekil 15: ImageJ programı kullanılarak KVI hesaplanması (A) Orijinal SD-OKT görüntüsü. (B) Programdaki poligonel şekil banyyla seçilen 1,5mm'lik bölgedeki subfoveal koroidal alan görüntüsü. (C) Niblack metodu ile çiftleştirilen segmente SD-OKT görüntüsü (D) Niblack metodu ve renk eşiği metotları birleştirildikten sonra oluşturulan optimal kompozit SD-OKT görüntüsü.

Örneklem Büyüklüğü Hesaplama

Nicel değişkenlerle örneklem büyüklüğü hesaplanması için, %80 güç ve %5 I. Tip hata koşulları altında, "GCC average" toplam değerleri bakımından 0,77 etki büyüklüğü için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamsal bir farkın tespit edilebilmesi için her grupta en az 27 olgu olacak şekilde toplamda en az 54 olgu ile çalışılması gerektiği tespit edildi. Hesaplama için Windows paket programı G*Power 3.1.9.4 kullanıldı.

İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Bağımsız Örneklem T testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Eşleştirilmiş Örneklem T testi, Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 41 yeni tanılı aurasız migren grubu hastasının 82 gözü, 41 sağlıklı kontrol grubu olgusunun 82 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen vakalar 18-55 yaş aralığındaydı. Kadın hastaların erkek hastalara oranı migren grubunda 30/11 (K/E) iken; kontrol grubunda 28/13 (K/E) şeklindeydi. Yaş ortalaması migren grubunda $35,7 \pm 10,4$ yıl iken; kontrol grubunda $33,5 \pm 9,3$ yıl şeklindeydi. Migren ve kontrol grubu arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 1)

Tablo 1: Migren ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrol Grubu		Migren Grubu		P
	Ort. \pm ss/n-%	Medyan	Ort. \pm ss/n-%	Medyan	
Yaş	$33,5 \pm 9,3$	34,0	$35,7 \pm 10,4$	37,0	0,309 ^m
Cinsiyet	Kadın	30 %73,2	28 %68,3		0,627 ^{x²}
	Erkek	11 %26,8	13 %31,7		

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Tüm hastaların tüm gözlerinin minimum ve maksimum değerleri, medyan değerleri ve ortalama \pm standart sapma değerlerini içeren veriler aşağıda verilmiştir. (Tablo 2)

Tablo 2: Tüm olguların demografik verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort. \pm ss/n-%
Yaş		18.0 - 55.0	35.0	34.6 ± 9.9
Cinsiyet	Kadın			58 %70.7
	Erkek			24 %29.3
SKK	Sağ	172.0 - 417.0	328.5	322.8 ± 52.8
	Sol	208.0 - 461.0	329.5	319.3 ± 50.1
TKA	Sağ	0.27 - 0.71	0.47	0.48 ± 0.10
	Sol	0.27 - 0.75	0.48	0.48 ± 0.10
LA	Sağ	0.19 - 0.50	0.34	0.33 ± 0.07
	Sol	0.19 - 0.52	0.34	0.34 ± 0.06
SA	Sağ	0.08 - 0.23	0.14	0.14 ± 0.03

	Sol	0.07 - 0.23	0.14	0.14 ± 0.03
KVÍ	Sağ	64.0 - 76.0	70.6	70.5 ± 2.5
	Sol	65.1 - 78.4	71.0	70.9 ± 2.6
SN RNFL	Sağ	78.0 - 184.0	114.0	116.9 ± 20.1
	Sol	78.0 - 187.0	123.0	123.7 ± 20.6
ST RNFL	Sağ	106.0 - 174.0	143.0	141.5 ± 15.9
	Sol	101.0 - 191.0	136.0	137.1 ± 17.5
TU RNFL	Sağ	57.0 - 123.0	82.0	83.5 ± 12.7
	Sol	62.0 - 119.0	84.5	86.5 ± 12.7
TL RNFL	Sağ	56.0 - 124.0	73.0	74.1 ± 10.1
	Sol	52.0 - 105.0	75.0	75.2 ± 10.4
IT RNFL	Sağ	111.0 - 191.0	146.5	148.5 ± 17.2
	Sol	85.0 - 194.0	154.0	151.3 ± 20.0
IN RNFL	Sağ	93.0 - 184.0	131.0	132.0 ± 20.4
	Sol	75.0 - 196.0	129.0	131.1 ± 25.9
NL RNFL	Sağ	57.0 - 105.0	74.0	75.1 ± 10.6
	Sol	44.0 - 115.0	70.0	72.2 ± 13.8
NU RNFL	Sağ	63.0 - 119.0	81.5	85.2 ± 13.6
	Sol	47.0 - 129.0	79.0	81.0 ± 15.7
AVE RNFL	Sağ	87.8 - 129.0	106.6	107.1 ± 8.9
	Sol	83.6 - 130.7	107.2	107.3 ± 9.2
SUP HEM RNFL	Sağ	85.3 - 125.4	106.9	106.8 ± 9.7
	Sol	83.7 - 133.0	106.9	107.1 ± 10.5
İNF HEM RNFL	Sağ	88.8 - 135.4	105.7	107.4 ± 9.9
	Sol	81.9 - 130.7	107.7	107.5 ± 10.2
SUP RNFL	Sağ	101.0 - 155.0	130.5	129.1 ± 13.8
	Sol	94.0 - 170.0	133.0	130.0 ± 16.8
TEM RNFL	Sağ	61.0 - 124.0	78.0	79.0 ± 10.0
	Sol	57.0 - 128.0	81.0	81.3 ± 11.4
İNF RNFL	Sağ	109.0 - 185.0	137.0	140.2 ± 15.8
	Sol	78.0 - 182.0	141.0	140.1 ± 17.7
NAS RNFL	Sağ	62.0 - 106.0	79.0	80.1 ± 11.2
	Sol	50.0 - 172.0	73.0	77.8 ± 17.6
GCC AVE	Sağ	88.0 - 118.3	97.6	97.6 ± 5.7
	Sol	87.0 - 111.7	97.6	97.9 ± 5.4
GCC SUP	Sağ	86.4 - 113.5	97.0	97.2 ± 5.9
	Sol	87.4 - 111.3	97.3	97.6 ± 5.5
GCC İNF	Sağ	88.2 - 124.5	98.1	98.0 ± 6.0
	Sol	85.4 - 119.1	98.2	98.4 ± 6.4
FLV	Sağ	0.00 - 7.45	0.44	0.82 ± 1.14
	Sol	0.00 - 6.55	0.36	0.87 ± 1.26
GLV	Sağ	0.1 - 13.2	2.9	3.6 ± 2.7

	Sol	0.0 - 10.9	3.0	3.6 ± 2.8
SFK	Sağ	195.0 - 316.0	239.5	240.0 ± 20.8
	Sol	194.0 - 315.0	241.5	242.3 ± 21.0
PARA SUP	Sağ	289.0 - 476.0	317.0	319.6 ± 22.1
	Sol	221.0 - 355.0	319.0	318.8 ± 15.9
PARA TEM	Sağ	274.0 - 347.0	303.5	304.6 ± 13.8
	Sol	290.0 - 361.0	320.0	321.0 ± 13.7
PARA İNF	Sağ	233.0 - 346.0	312.0	311.6 ± 15.8
	Sol	256.0 - 343.0	315.0	312.6 ± 14.1
PARA NAS	Sağ	268.0 - 360.0	310.5	312.3 ± 15.4
	Sol	245.0 - 350.0	298.0	297.8 ± 15.3
PERİ SUP	Sağ	114.0 - 347.0	285.0	284.2 ± 27.1
	Sol	263.0 - 458.0	289.0	292.9 ± 24.6
PERİ TEM	Sağ	189.0 - 399.0	275.0	275.8 ± 24.3
	Sol	243.0 - 351.0	301.5	302.8 ± 15.4
PERİ İNF	Sağ	179.0 - 387.0	279.0	281.0 ± 20.2
	Sol	177.0 - 311.0	281.0	280.8 ± 17.6
PERİ NAS	Sağ	262.0 - 351.0	305.5	306.8 ± 15.1
	Sol	193.0 - 327.0	282.0	281.5 ± 20.0
PAKİ	Sağ	459.0 - 635.0	530.5	533.9 ± 34.1
	Sol	444.0 - 638.0	536.0	534.5 ± 33.7
AXL	Sağ	21.5 - 25.4	23.2	23.3 ± 0.8
	Sol	21.5 - 25.3	23.2	23.3 ± 0.8
ORF	Sağ	-4.25 - 3.00	-0.13	-0.16 ± 1.39
	Sol	-4.75 - 3.00	0.13	-0.08 ± 1.44
VO	Sağ	0.096 - 1.00	1.00	0.008 ± 0.04
	Sol	0.096 - 1.00	1.00	0.004 ± 0.04

Migren grubunda hem sağ hem sol göz AVE RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz AVE RNFL değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz AVE RNFL değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz SUP HEM RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz SUP HEM RNFL değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz SUP HEM RNFL değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz INF HEM RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz INF HEM RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz INF HEM RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz SUP RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz SUP RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz SUP RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Migren grubunda sağ göz TEM RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Migren ve kontrol grubu arasında sol göz TEM RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol göz TEM RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sol göz TEM RNFL değeri sağ gözden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 3)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz INF RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz INF RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz INF RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz NAS RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz NAS RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sol göz NAS RNFL değeri sağ gözden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 3)

Tablo 3: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin genel, iki kadran ve dört kadran RNFL parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Migren Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
AVE RNFL					
Sağ	111,9 ± 7,9	110,8	102,3 ± 7,0	102,0	0,000 ^t
Sol	112,2 ± 7,7	112,7	102,3 ± 8,0	101,5	0,000 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,652 ^E		0,999 ^E		
SUP HEM RNFL					
Sağ	111,0 ± 8,4	110,9	102,6 ± 9,2	103,4	0,000 ^t
Sol	111,9 ± 8,6	112,9	102,3 ± 10,2	101,5	0,000 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,433 ^E		0,831 ^E		
İNF HEM RNFL					
Sağ	112,7 ± 9,6	113,5	102,1 ± 6,9	100,8	0,000 ^m
Sol	112,5 ± 8,9	113,6	102,4 ± 9,0	101,4	0,000 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,761 ^w		0,841 ^w		
SUP RNFL					
Sağ	133,6 ± 12,2	135,0	124,6 ± 13,9	125,0	0,003 ^t
Sol	135,1 ± 15,9	135,0	124,9 ± 16,2	121,0	0,005 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,493 ^E		0,880 ^E		
TEM RNFL					
Sağ	82,7 ± 10,5	82,0	75,2 ± 7,9	74,0	0,001 ^m
Sol	83,3 ± 12,9	83,0	79,2 ± 9,4	79,0	0,136 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,738 ^w		0,003 ^w		
İNF RNFL					
Sağ	147,4 ± 16,4	146,0	133,1 ± 11,6	132,0	0,000 ^t
Sol	145,7 ± 17,9	149,0	134,5 ± 15,9	138,0	0,004 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,601 ^E		0,439 ^E		
NAS RNFL					
Sağ	83,7 ± 10,8	82,0	76,5 ± 10,5	74,0	0,003 ^m
Sol	84,8 ± 20,6	82,0	70,8 ± 10,1	70,0	0,000 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,455 ^w		0,001 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

^t Bağımsız örneklem t test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test

Migren grubunda sağ ve sol göz SN RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz SN RNFL değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz SN RNFL değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Migren grubunda sağ ve sol göz ST RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz ST RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz ST RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Migren grubunda sağ göz TU RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Migren ve kontrol grubu arasında sol göz TU RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol göz TU RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sol göz TU RNFL değeri sağ gözden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4)

Migren grubunda sağ göz TL RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Migren ve kontrol grubu arasında sol göz TL RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol göz TL RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sol göz TU RNFL değeri sağ gözden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz IT RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz IT RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sol göz IT RNFL değeri sağ gözden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz IN RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz IN RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz IN RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz NL RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz NL RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sol göz NL RNFL değeri sağ gözden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 4)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz NU RNFL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz NU RNFL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sol göz NU RNFL değeri sağ gözden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 4)

Tablo 4: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin sekiz kadran RNFL parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Migren Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>SN RNFL</i>					
Sağ	125,5 ± 20,6	116	113,2 ± 19,2	110	0,015 ^t
Sol	130 ± 19,2	127	117,4 ± 20,1	115	0,005 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,385 ^E		0,086 ^E		
<i>ST RNFL</i>					
Sağ	146,9 ± 14,7	148	136,1 ± 15,4	138	0,002 ^t
Sol	141,7 ± 18	143	132,5 ± 16	132	0,016 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,089 ^E		0,201 ^E		
<i>TU RNFL</i>					
Sağ	87,7 ± 12,6	90	79,4 ± 11,5	79	0,003 ^t
Sol	88,8 ± 14	89	84,1 ± 10,9	83	0,097 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,452 ^E		0,018 ^E		
<i>TL RNFL</i>					
Sağ	77,4 ± 11,4	76	70,9 ± 7,6	71	0,003 ^t
Sol	76,2 ± 10,2	75	74,1 ± 10,7	74	0,371 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,497 ^E		0,018 ^E		
<i>IT RNFL</i>					
Sağ	155,3 ± 17,8	157	141,7 ± 13,6	141	0,000 ^m
Sol	155,4 ± 20,5	158	147,2 ± 18,8	149	0,015 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,679 ^w		0,029 ^w		
<i>IN RNFL</i>					
Sağ	139,5 ± 22,5	136	124,5 ± 14,9	126	0,001 ^t
Sol	140,5 ± 24,9	137	121,7 ± 23,5	123	0,001 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,749 ^E		0,245 ^E		
<i>NL RNFL</i>					
Sağ	78,8 ± 10,2	79	71,5 ± 9,9	70	0,001 ^m
Sol	78 ± 15	75	66,5 ± 9,6	66	0,000 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,294 ^w		0,006 ^w		
<i>NU RNFL</i>					
Sağ	88,8 ± 13,6	86	81,6 ± 12,9	80	0,016 ^t
Sol	87 ± 16,5	85	75 ± 12,4	73	0,000 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,476 ^E		0 ^E		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test / ^t Bağımsız örneklem t test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test

Migren grubunda hem sağ hem sol göz GCC AVE değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz GCC AVE değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sol göz GCC AVE değeri sağ gözden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 5)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz GCC SUP değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz GCC SUP değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz GCC SUP değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz GCC INF değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz GCC INF değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sol göz GCC INF değeri sağ gözden anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 5)

Migren ve kontrol grubu arasında sağ ve sol göz FLV değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol göz FLV değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz FLV değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz GLV değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda sağ ve sol göz GLV değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz GLV değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Tablo 5: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin GCC parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Migren Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
GCC AVE					
Sağ	100,2 ± 5,1	99,1	95,0 ± 5,0	94,0	0,000 ^m
Sol	99,7 ± 4,8	99,6	96,2 ± 5,5	94,8	0,003 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,403 ^w		0,033 ^w		
GCC SUP					
Sağ	99,8 ± 5,4	98,0	94,6 ± 5,4	93,9	0,000 ^m
Sol	99,4 ± 4,8	98,3	95,8 ± 5,7	94,7	0,002 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,731 ^w		0,141 ^w		
GCC İNF					
Sağ	100,7 ± 5,5	99,1	95,3 ± 5,2	94,5	0,000 ^m
Sol	100,1 ± 6,1	99,7	96,6 ± 6,3	95,6	0,021 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,297 ^w		0,034 ^w		
FLV					
Sağ	0,56 ± 0,71	0,37	1,07 ± 1,41	0,59	0,059 ^m
Sol	0,59 ± 0,74	0,30	1,14 ± 1,58	0,40	0,100 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,917 ^w		0,351 ^w		
GLV					
Sağ	2,1 ± 1,4	1,9	5,1 ± 2,9	5,0	0,000 ^t
Sol	2,3 ± 1,6	2,3	4,9 ± 3,1	5,0	0,000 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,365 ^E		0,594 ^E		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

^t Bağımsız örneklem t test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test

Migren ve kontrol grubu arasında sağ ve sol göz SFK değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda hem sağ hem sol göz SFK değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz SFK değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Migren grubunda sağ göz PARA SUP değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Migren ve kontrol grubu arasında sol göz PARA SUP değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren ve kontrol grubu arasında hem sağ hem sol göz PARA TEM değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren ve kontrol grubu arasında hem sağ hem sol göz PARA INF değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren ve kontrol grubu arasında sağ, sol göz PARA NAS değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz PERİ SUP değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Migren grubunda hem sağ hem sol göz PERİ TEM değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Migren grubunda hem sağ hem sol göz PERİ INF değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Migren grubunda sağ ve sol göz PERİ NAS değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 6)

Tablo 6: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin foveal, parafoveal ve perifoveal total retinal kalınlıklarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Migren Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
SFK					
Sağ	241,3 ± 21,9	237	238,8 ± 19,8	242	0,595 ^t
Sol	243,4 ± 23,4	239	241,2 ± 18,4	243	0,635 ^t
PARA SUP					
Sağ	323,9 ± 27,4	320	315,4 ± 14,3	313	0,033 ^m
Sol	322,7 ± 11,4	320	314,8 ± 18,7	317	0,055 ^m
PARA TEM					
Sağ	306,1 ± 13,5	306	303,2 ± 14,2	301	0,342 ^t
Sol	324 ± 14,2	321	318,1 ± 12,7	319	0,053 ^t
PARA İNF					
Sağ	315 ± 13,4	314	308,3 ± 17,5	310	0,134 ^m
Sol	315,7 ± 13,4	315	309,6 ± 14,3	312	0,153 ^m
PARA NAS					
Sağ	314,5 ± 15,5	312	310,1 ± 15,3	310	0,198 ^t
Sol	301,1 ± 14,8	298	294,5 ± 15,2	298	0,051 ^t
PERİ SUP					
Sağ	287,7 ± 21,7	290	280,6 ± 31,6	279	0,004 ^m
Sol	300,2 ± 31,6	292	285,7 ± 10,7	284	0,001 ^m
PERİ TEM					
Sağ	276,8 ± 22,7	279	274,8 ± 26	271	0,037 ^m
Sol	309,6 ± 12,8	307	296 ± 15	297	0,000 ^m
PERİ İNF					
Sağ	287,2 ± 19,9	286	274,8 ± 18,8	277	0,002 ^m
Sol	287,5 ± 11,1	285	274,1 ± 20,3	278	0,000 ^m
PERİ NAS					
Sağ	312,2 ± 14,7	311	301,4 ± 13,6	300	0,001 ^m
Sol	288,6 ± 12,9	285	274,3 ± 23,2	279	0,001 ^m

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

^t Bağımsız örneklem t test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test

Migren grubu ve kontrol grubu arasında sağ ve sol göz SKK değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol göz SKK değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz SKK değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Migren grubunda sağ ve sol göz TKA değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda sağ ve sol göz TKA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz TKA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Migren grubunda hem sağ hem sol göz LA değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda sağ ve sol göz LA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz LA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Migren grubunda sağ ve sol göz SA değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda sağ ve sol göz SA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz SA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Migren grubunda sağ ve sol göz KVI değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda sağ ve sol göz KVI değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz KVI değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Tablo 7: Migren ve Kontrol gruplarının koroid parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Migren Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
SKK					
Sağ	312,7 ± 43,4	308,0	332,9 ± 59,6	340,0	0,083 ^t
Sol	315,5 ± 45,6	322,0	323,1 ± 54,5	335,0	0,498 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,641 ^E		0,152 ^E		
TKA					
Sağ	0,44 ± 0,08	0,42	0,51 ± 0,10	0,52	0,001 ^t
Sol	0,45 ± 0,09	0,46	0,50 ± 0,10	0,50	0,016 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,347 ^E		0,541 ^E		
LA					
Sağ	0,32 ± 0,06	0,31	0,35 ± 0,07	0,36	0,021 ^t
Sol	0,33 ± 0,06	0,34	0,35 ± 0,07	0,34	0,035 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,052 ^E		0,693 ^E		
SA					
Sağ	0,12 ± 0,03	0,12	± 0,03	0,16	0,000 ^t
Sol	0,13 ± 0,03	0,13	0,15 ± 0,03	0,15	0,000 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,463 ^E		0,328 ^E		
KVİ					
Sağ	72,0 ± 2,0	71,8	69,0 ± 2,1	69,1	0,000 ^t
Sol	72,6 ± 2,2	72,5	69,3 ± 2,0	69,5	0,000 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,099 ^E		0,351 ^E		

^tBağımsız örneklem t test / ^EEşleştirilmiş örneklem t test

Migren ve kontrol grubu arasında hem sağ hem sol göz PAKİ değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol göz PAKİ değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz PAKİ değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Migren ve kontrol grubu arasında hem sağ hem sol göz AXL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol göz AXL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz AXL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Migren ve kontrol grubu arasında sağ ve sol göz ORF değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol göz ORF değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz ORF değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Migren ve kontrol grubu arasında hem sağ hem sol göz VO değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol göz VO değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Migren grubunda sağ ve sol göz VO değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8: Migren ve Kontrol gruplarının hem sağ hem sol gözlerinin PAKİ, AXL, ORF ve VO parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Migren Grubu		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
PAKİ					
Sağ	531,6 ± 33,6	530,0	536,1 ± 34,9	533,0	0,552 ^t
Sol	532,5 ± 33,5	536,0	536,5 ± 34,2	536,0	0,592 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,772 ^E		0,805 ^E		
AXL					
Sağ	23,2 ± 0,7	23,1	23,5 ± 0,9	23,4	0,105 ^m
Sol	23,2 ± 0,7	23,1	23,5 ± 0,9	23,4	0,136 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,192 ^w		0,909 ^w		
ORF					
Sağ	0,09 ± 1,21	0,25	-0,41 ± 1,52	-0,75	0,100 ^t
Sol	0,11 ± 1,23	0,25	-0,27 ± 1,61	-0,25	0,236 ^t
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,152 ^E		0,129 ^E		
VO(LogMAR)					
Sağ	0,004 ± 0,03	0,000	0,008 ± 0,05	0,000	0,128 ^m
Sol	0,000 ± 0,02	0,000	0,008 ± 0,06	0,000	0,217 ^m
<i>Sağ/Sol Değişim p</i>	0,317 ^w		0,527 ^w		

^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test

^t Bağımsız örneklem t test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test

5. TARTIŞMA

Migren tekrar eden baş ağrısı ataklarıyla gelişen kronik nörolojik bir hastalıktır (103). 2010 yılında gerçekleştirilen Global Hastalık Yüğü Çalışması'na göre migren dünyada en sık görülen hastalıklar içerisinde üçüncü sırada yer almıştır. Aynı çalışmanın 2015 senesinde yapılan versiyonunda ise migren, 50 yaş altı kadınların ve erkeklerin yaşamını etkileyen hastalıklar içerisinde yine üçüncü sırada yer almıştır (104).

Migren hastalığının patofizyolojisi tam olarak açıklanamamasına rağmen esasen vazojenik ve nörojenik teoriler üzerinde durulmaktadır (2). Nörojenik teoriye göre kaynağı tam olarak bilinmeyen KYD, TGVS'i çeşitli nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörler vasıtasıyla aktive ederek baş ağrısının gelişmesine sebep olmaktadır (105). KYD'nin aurasız migren hastalarında da görüldüğü ancak kortikal bölgede klinik vermediği düşünülmektedir (106). Vazojenik teoriye göre kraniyel damarların geçici vazokonstriksiyonuna bağlı gelişen vasküler disregülasyon baş ağrısından sorumlu tutulmaktadır (107). İki temel teoriye göre sonuç olarak kraniyel ve retrobulber damarlarda vasospazm gelişmektedir.

Vazospazm optik sinir, retina ganglion hücreleri ve koroid yapılarında iskemik hasara sebep olabilir (108). Çalışmamızda yeni tanılı migren hastalarının optik sinir, makula ve koroidal yapılarını değerlendirip bu yapılarda görülebilecek değişiklikleri erken dönemde tespit etmeyi amaçladık.

Retinal ganglion hücrelerinin aksonları peripapiller alanda yoğunlaşarak en yüksek düzeyde kalınlığa ulaşmaktadırlar. Peripapiller bölgedeki RNFL kalınlığı SD-OKT cihazlarıyla ölçülebilmektedir. Peripapiller RNFL kalınlığındaki zamansal değişimler, kronik optik nöropati olan glokom hastalığının progresyon analizinde de kullanılmaktadır (109).

Migren ataklarında görülen vazospazma bağılı olarak optik sinir ve RNFL kanlanması azalması bu bölgelerde hipoksik hasar oluşturarak retinal ganglion hücre ölümüne sebep olabilir (110). Migren ile normal basınçlı glokom (NTG) hastalıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki hastalıkta da kronik peripapiller perfüzyonun azalabileceğinin gösterilmesi bu iki hastalık arasındaki bağlantıyı açıklayabilir (111). Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study (CNTGS), migrenin NTG oluşmasında ve ilerlemesinde risk faktörü olduğunu belirtmiştir (112).

Martinez ve ark. tarayıcı lazer polarimetri kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada migren hastalarında RNFL' yi normal popülasyona göre temporal kadranda daha ince tespit etmişlerdir (113). Gipponi ve ark dört kadranda ve ortalama RNFL kalınlıklarını inceleyip, migren hastalarında superior RNFL kalınlığının incelendiğini saptamışlardır (114).

Sorkhabi ve ark. Stratus OCT-3 cihazı (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) ile migren hastalarının ve kontrol hastalarının sağ ve sol gözlerini dört kadranda ve ortalama RNFL ölçümleri yaparak kıyaslamışlardır. Migren hastalarında sol göz nasalsı kadranda RNFL'yi anlamlı derecede daha ince bulmuşlardır. Sağ göz temporal kadranda RNFL'yi migren hastalarında daha ince bulmalarına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Ancak çalışmada migren ve kontrol gruplarının sağ ve sol gözlerini birbirleriyle kıyaslamamışlardır (115).

Şimşek ve ark. ise Optos SD-OCT (Glasgow, UK) cihazı kullanarak yapmış oldukları çalışmada migrenli olgular ile kontrol olguları arasında sağ sol göz RNFL değerlerini karşılaştırıp gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Ancak çalışmada migren grubuna her seviyedeki migren olgularını dahil etmişlerdir. Ayrıca RNFL analizini sadece dört kadranda gerçekleştirmişlerdir (116).

Çalışmalarda tespit edilen farklı kadrandaki RNFL incelemeleri, çalışmalarda farklı OKT cihazı kullanılması, sadece temel kadranda RNFL incelemesi gerçekleştirilmesi, farklı yaş ve ırk grubundaki hasta profilleri, çalışmaya

dahil etme kriterlerindeki standardizasyon eksikliği, migren hastalığının süresinin standardize edilmemesi ve çalışmalara genellikle tek gözlerin dahil edilmesi gibi faktörlere bağlı olabilir.

RNFL kalınlığında gerçekleştirilecek varyasyonları en aza indirmek amacıyla kontrol grubu ve migren grubunun sağ ve sol gözlerini birbirleriyle karşılaştırdık. Ayrıca literatürdeki çalışmalardan farklı olarak migren grubunun kendi içinde sağ ve sol gözlerini; kontrol grubunun kendi içinde sağ ve sol gözlerini birbirleriyle karşılaştırdık. RNFL incelemesini 12 kadranda gerçekleştirmemiz de ek bir katkı sağlamaktadır.

Lin ve ark. migren hastalarında RNFL incelemesi yapan 26 farklı çalışmayı içeren meta-analiz çalışmasında genel olarak RNFL kalınlığının migren hastalarında azaldığını tespit etmişlerdir (117). Çalışmamızda literatürde yapılan meta analizlerde de uyumlu olarak neredeyse tüm kadrarlarda (AVE RNFL, SUP HEM RNFL, İNF HEM RNFL, SUP RNFL, TEM RNFL, İNF RNFL, NAS RNFL, SN RNFL, ST RNFL, IT RNFL IN RNFL, NL RNFL, NU RNFL) RNFL kalınlığını, migren hastalarının hem sağ hem sol gözlerinde; kontrol grubunun sağ ve sol gözlerine göre anlamlı olarak daha ince bulduk. TEM RNFL, TU RNFL, TL RNFL değerleri ise sadece migren hastalarının sağ gözlerinde kontrol grubunun sağ gözüne göre anlamlı olarak inceydi (117,118).

Çalışmamızda migren hastalarında kontrol grubuna göre sol göz temporal bölge RNFL değerlerinin farklılık göstermemesinin, migren hastalığında baş ağrısının ataklar arası taraf değiştirse bile ataklarda baskın olarak bir tarafın daha çok tutulması ile bağlantılı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda yeni tanımlı migren hastaları incelendiği için baş ağrısı taraf bulguları eklenemedi. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde baş ağrısının daha çok olduğu tarafta RNFL değerlerinin daha ince tespit edildiği çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle migren ile ilgili göz

çalışmalarında her iki gözün çalışmaya dahil edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz (119). Migren hastalarında kontrol olgularına göre anlamlı olarak gerçekleşen RNFL incelmesinin, literatürde de ifade edildiği gibi retina ve optik sinirde meydana gelen iskemik değişikliklere ikincil olarak gerçekleştiği kanısındayız (110,120)

Kontrol olgularının sağ ve sol gözleri arasında anlamlı RNFL kalınlığı farkı tespit etmedik. Ancak migren hastalarının sağ ve sol gözleri arasında anlamlı fark saptadık. Migren olgularının hem sağ hem sol gözleri birbirleriyle kıyaslandığında sağ göz TU RNFL, TN RNFL, TEM RNFL değerleri sol göze göre ve sol göz NU RNFL, NL RNFL, NAS RNFL değerleri ise sağ göze göre anlamlı olarak daha ince tespit edildi.

Görme yollarında ipsilateral temporal ve kontralateral nazal optik sinir liflerinden iletim alan optik traktus aksonları lateral genikulat nükleus (LGN) ile sinaps yapmaktadır. LGN anterior ve posterior koroidal arterlerden beslenmektedir (121). LGN retinadan esas duysal verileri almasıyla optik sinir ve oksipital lob arasında köprü görevi gören bir yapıdır (122). LGN'nin vasküler lezyonlarında ipsilateral temporal ve kontralateral nazal liflerin etkilenmesine bağlı olarak görme alanlarında sektöranopik hasarların meydana geldiği gösterilmiştir (123).

Zhang ve ark. fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (f-MRG) yöntemiyle LGN'yi aurasız migren hastalarında incelemişlerdir. Çalışmada migren hastalarında sağlıklı olgulara göre LGN'nin fonksiyonel iletkenliğinde anlamlı değişiklikler tespit etmişlerdir. LGN'nin migren baş ağrısının oluşmasında rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (124).

Çalışmamızda migren hastalarının sağ ve sol gözlerini karşılaştırdığımızda tespit ettiğimiz sağ göz temporal ve sol göz nazal kadranlardaki anlamlı RNFL incelmesinin, koroidal damarlardan beslenmesini sağlayan sağ LGN'de gerçekleşen olası iskemik hadiseye sekonder olarak meydana gelebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın eksik yönü olarak olgularda f-MRG yöntemiyle LGN incelemesi gerçekleştirmediğimizdir. Migren hastalığındaki RNFL inceliyle olası

iskemik LGN hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklamak için bu iki incelemenin bir arada yapılacağı çalışmaların gerçekleştirilmesi literatüre katkı sağlayacaktır. Migren olgularının daha homojen gruplarda incelenmesi, RNFL analizinin çoklu kadranslarda gerçekleştirilmesi ve her iki gözün de incelenmeye dahil edilmesinin klinikle uyumlu olarak daha anlamlı sonuçlar verdiğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki migren hastalığında sadece retinal ganglion hücre aksonları etkilenmeyip; ayrıca retinal ganglion hücre gövdelerinin ve dendritlerinin etkilendiği de tespit edilmiştir (125). Migren patogenezi incelendiğinde vasküler endotelial disfonksiyon ve düz kas disfonksiyonu tespit edilmiştir. Migren ataklarındaki geçici serebral vazospazma bağlı olarak oküler dokuların perfüzyonundaki dalgalanmalar optik sinir ve retinada iskemik hasara sebep olarak ganglion hücre ölümüne yol açmaktadır (126).

Ganglion hücre tabakasını oluşturan retinal ganglion hücre gövdesi 15 µm çapındayken; RNFL'yi oluşturan retinal ganglion hücre aksonu ise 1-2 µm çapındadır (127). Bu bilgilerden yola çıkarak migren hastalığında ganglion hücrelerinde meydana gelecek olası iskemik değişikliklerin, makuler GCL tabakasında peripapiller RNFL tabakasına göre daha erken dönemde ortaya çıkabileceğini düşünebiliriz.

Literatürde yapılan pek çok çalışma normotansif glokom hastalığı ile migren hastalığı arasında anlamlı bağlantılar tespit etmiştir (128,129). Santral sinir sisteminde kan akımı regülasyonundaki bozukluk, migren hastalığındaki geçici serebral vazokonstriksiyon ataklarına bağlı olarak oluşabilmektedir. Kan akımındaki regülasyon bozukluğu sonucu gerçekleşen iskemiye bağlı olarak migren hastalarında glokomatöz optik nöropati gelişebileceği düşünülmektedir (130).

Tan ve ark. glokom hastalarında, tüm retinal katlardan farklı olarak özellikle ganglion hücre gövdesi, aksonu ve dendritlerini içeren RNFL, GCL ve IPL katmanlarının etkilendiğini tespit etmişlerdir. Bu üç tabakayı ganglion hücre kompleksi (GCC) olarak tarif etmişlerdir (85). Glokom hastalarında, GCC parametreleri hastalığın ilerlemesiyle birlikte ganglion hücrelerinde gelişen hasara bağlı olarak incelme göstermektedir.

Glokom kliniklerinde de GCC tabakası genel olarak superior GCC, inferior GCC ve averaj GCC olarak incelenmektedir. Bu incelemeler glokom progresyon analizinde kullanılmaktadır (131). Kim ve ark. GCC kalınlığının erken glokom tanısının saptanmasında RNFL'ye göre daha üstün olduğunu öne sürmüşlerdir (132). Biz de çalışmamızda bu üç tabakayı GCC tabakası olarak superior GCC, inferior GCC ve averaj GCC (GCC SUP-GCC İNF-GCC AVE) olarak inceledik. Migren hastalarının gözleri ile kontrol hastalarının gözlerini kıyasladığımızda her üç parametrede de migren hastalarının gözlerinde istatistiksel olarak anlamlı inceleme tespit ettik.

Kanar ve ark.'nın auralı migren, aurasız migren ve kontrol grubu olarak üç ayrı grupta inceledikleri çalışmalarında auralı ve aurasız migren hastalarında superior ve inferior GCC kalınlığını kontrol grubuna göre daha ince bulmuşlardır (3). Abdellatif ve ark. tarafından yapılan çalışmada da auralı ve aurasız migren hastalarında superior ve inferior GCC kalınlıkları kontrol olgularına göre anlamlı olarak daha ince tespit edilmiştir (133).

Genel GCC analizlerinde gözden kaçabilen fokal GCC kayıpları da FLV ve GLV olarak tanımlanan farklı iki patern tabanlı indeks ile hesaplanabilmektedir (85). GLV değeri glokom hastalığının erken aşamalarındaki progresyonları saptamada daha yol gösterici iken; FLV değeri ise ileri dönem glokom hastalığındaki progresyonları tespit etmede daha üstündür (134). Glokom hastalığı ile ortak patofizyolojik mekanizmaya sahip olduğu ileri sürülen migren hastalığının erken döneminde tıpkı glokom hastalığının erken dönem olduğu gibi GLV değerini daha yüksek tespit etmek, bu teoriyi destekler nitelikte olacaktır (111).

Literatürden edindiğimiz bahsi geçen bilgilerle uyumlu olarak çalışmamızda migren hastalarında GLV değerlerini kontrol olgularına göre anlamlı derecede yüksek saptadık. FLV değerleri açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark gözlemedik. Yeni tanımlı migren hastalarında sağlıklı kontrol olgularına göre genel GCC kalınlık değerlerinin anlamlı bir şekilde ince çıkması ve erken dönem fokal GCC kaybını gösteren GLV değerinin de anlamlı olarak yüksek çıkması, migren

hastalığının erken döneminde bile retinal ganglion hücrelerinde iskemik hasar gelişmeye başladığını kanıtlar niteliktedir.

Retina, içerdiği reseptörleri, ganglion hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonlarıyla pek çok bilirkişi tarafından beyinin bir uzantısı olarak görülmektedir. RNFL beyindeki gri maddeye benzemektedir. Meydana gelen aksonal hasara bağlı olarak nörolojik hastalıklarda kalınlığı değişmektedir. Retina beyin dokusunun takip edilebilen bir parçası olarak kabul edilebilir (135).

SD-OKT cihazları ile makuler bölgede ILM'den RPE' ye kadar olan bölgede total makuler retinal kalınlık ölçülebilmektedir. RNFL ve GCIPL makula bölgesinde OKT ile hesaplanan retinal kalınlığın neredeyse %40'ini oluşturmaktadır. Dolayısıyla makuladaki retina sinir lifi ve ganglion hücre tabakalarının analizi migren hastalığındaki iskemik değişiklikleri saptamak ve değerlendirmek adına yol gösterici olabilir (136).

Migren hastalığında, retinada da bulunan trigeminal vasküler sistemde aralıklı olarak aktivasyon ve sensitizasyon meydana gelmektedir. Bu aktivasyon ve sensitizasyon inflamasyonu uyararak retinal damarlarda öncelikle vazodilatasyon akabinde vazokonstrüksiyon ataklarının gelişmesine neden olmaktadır (137,138). Bu etki geçici de olsa tekrarlayan ataklarla ilgili dokularda yapısal ve fonksiyonel hasarların oluşmasına neden olabilmektedir (139).

Makuler retinal dokuyu oluşturan diğer retina katmanları da RNFL, GCL, IPL katmanları gibi migren hastalığındaki iskemik değişikliklerden etkilenebilir. Bu yüzden çalışmamızda cihazımızdaki MM5 protokolünü kullanarak merkezi 1mm'lik çaplı alanda foveada; merkezi 3 mm'lik çaplı alanda dört ayrı parafoveal alanda ve merkezi 5 mm'lik çaplı alanda dört ayrı perifoveal alanda total makuler retinal kalınlıkları ölçtük.

Migren hastalarının her iki gözünü kontrol olgularının her iki gözü ile karşılaştırdığımızda, foveal ve tüm dört parafoveal alanda retinal kalınlıklarda anlamlı bir farklılık saptamadık. Ancak tüm dört perifoveal alanda (PERİ NAS, PERİ

TEM, PERİ SUP, PERİ İNF) migren hastalarının her iki gözünde de anlamlı incelmeye tespit ettik.

Martinez ve ark. SD-OKT kullanarak yaptıkları bir çalışmada makulayı 1,3 ve 6 mm çapındaki üç konsantrik halkada inceleyip migren hastalarında 3 mm ve 6 mm çapındaki alanlarda total retinal kalınlıklarda anlamlı incelmeye tespit etmişlerdir (140). Yülek ve ark. ise Optovue OKT cihazını MM5 protokolüyle kullanarak migren hastalarının makuler retinal kalınlıklarını normal olgularla kıyaslamıştır. Çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde foveal ve parafoveal alanlarda anlamlı fark saptamamışlardır. Ancak perifoveal alanlarda da çalışmamızdan farklı olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir (141).

Retina dokusunda koroidal dokuya göre daha güçlü bir otoregülasyon mekanizması mevcuttur. Bu mekanizma perfüzyon basıncındaki ani değişikliklere rağmen retinal damarların sabit bir akış hızında kanlanmasını sağlamaktadır (142).

Ulusoy ark. OKTA (optik koherens tomografi anjiyografi) cihazı kullanarak yaptıkları çalışmada migren hastalarında yüzeysel ve derin retinal damar dansitelerini ölçmüşler ve migren hastalarında normal hastalara göre retinal damar dansitelerinde anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (143). Liu ve ark. gerçekleştirmiş oldukları meta analiz çalışmasında, migren hastalarında retina damarlarındaki perfüzyonun azalmış olduğu sonucuna varmışlardır. Bu azalmayı migren atakları sırasında retinada gerçekleşen olası iskemi ile ilişkilendirmişlerdir (144). Başka bir meta analiz çalışmasında da migren hastalarında tüm retinal bölgelerde damar dansitelerinin azaldığı tespit edilmiştir (145).

Ancak bahsi geçen bu çalışmalar erken dönem migren hastalarında gerçekleştirilmemiştir. Muhtemelen uzun süredir tanı alan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olduklarından ötürü iskemiye bağlı olarak uzun dönemde tüm retinal bölgelerin etkilendiği saptanmıştır.

Retinal dokudaki damarsal otoregülasyon mekanizması, merkezi makuler retinadaki görmeden sorumlu elemanları korumak amacıyla devreye girecektir. Özellikle bu otoregülasyon mekanizmasının, merkezi makuler retinal bölgelerinin,

periferal makuler retinal bölgelere göre iskemiden daha geç etkilenmesini sağladığı düşünülmektedir (146,147).

Migren atakları sırasında TGVS aktivasyonuna bağlı olarak retinada damarsal perfüzyon değişiklikleri gerçekleşmektedir. Bu yüzden migren hastalığı gibi retinada iskemik değişiklik oluşturabilen durumlarda görmenin korunması amacıyla meydana gelen değişiklikler sayesinde, parafoveal ve foveal retinal bölgelerin iskemiden erken dönemde etkilenmemesi akla yatkın gelmektedir (137,138).

Yeni tanımlı migren hastalarında OKTA cihazı kullanılarak foveal, parafoveal ve perifoveal damar dansitelerinin incelenmesi yoluyla yapılacak olan çalışmalar, bu konu hakkında daha aydınlatıcı bilgiler verebilir.

TGVS aktivasyonu ve sensitizasyonu migren patofizyolojisini açıklamada önemli derecede yer edinmiştir. TGVS aktivasyonu ile ağrı oluşumuna neden olan vazoaaktif mediyatörlerin açığa çıkması kraniyel ve retrobulber damarlarda anormal vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Buna bağlı olarak oküler perfüzyon basıncı değişmektedir (148). Bu değişiklikler kısa sürede gerçekleşmesine rağmen tekrarlayan ataklarla beraber retina ve optik sinir ve koroid dokularında iskemik değişiklikler oluşmaktadır (120).

Kara ve ark. renkli doppler ultrason kullanarak yapmış oldukları çalışmada, aurasız migren hastalarında santral retinal arter ve posterior silyer arterde kan akımının azalıp vasküler direncin arttığını tespit etmesi bu teoriyi destekler niteliktedir (4).

Yüksek düzeyde kanlanmaya sahip olan koroid dokusu migren hastalığında etkilenebilir. Koroidal kan akımı güçlü bir otoregülasyon mekanizmasına sahip olmadığı için koroid, kan akımı ve perfüzyon basıncındaki değişikliklerden daha kolay etkilenmektedir (142). Koroid trigeminal duyuşal liflerden zengin olduğundan dolayı TGVS'nin periferal reseptörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (149). Bu mekanizma, koroidin migren hastalığında etkilenen dokuların başında gelmesini açıklayabilir.

Kızıltunç ve ark.'nın OKTA cihazıyla yapmış oldukları çalışmada migren hastalarında koriokapilleris kan akımını, sağlıklı olgulara göre daha düşük düzeyde tespit etmişlerdir (150). Dadacı ve ark. SD-OKT ile gerçekleştirdikleri koroid kalınlığı ölçümünü, migren atağı esnasında ve migren atağı sonrasında ağrının olmadığı bazal dönem ile karşılaştırmış, sonuç olarak koroid kalınlığının migren atağı esnasında arttığını tespit etmişlerdir (151).Dervişoğulları ve ark. ise yapmış oldukları çalışmada koroid kalınlığının migren atağı esnasında daha ince ölçüldüğünü belirtmişlerdir (152).Kantar ve ark. aurasız migren olgularıyla sağlıklı olgular arasında koroid kalınlığı açısından fark bulmamışlardır (3).Biz de yapmış olduğumuz çalışmada migren hastaları ile kontrol hastaları arasında koroidal kalınlık açısından anlamlı bir fark saptamadık. Migren hastalarının sağ ve sol gözleri arasında da anlamlı bir fark tespit etmedik.

Koroidal kalınlıkların çalışmalar arasında tutarsızlıklar sergilemesinin, koroidal kalınlığın diurnal değişikliklerden ve fizyolojik olaylardan kolayca etkilenmesi dolayısıyla olduğunu düşünmekteyiz. Sadece koroidal kalınlığın kendisindeki değişimler koroidal tabakada gerçekleşmekte olan vasküler hadiseleri temsil edememektedir.

Biz de bu yüzden çalışmamızda literatürde ifade edildiği şekilde imaje J programını kullanarak koroid tabakasını inceledik. Binarizasyon metoduyla merkezi 1500 mikronluk bölgede koroidal luminal alan (LA) ve koroidal stromal alanları (SA) birbirlerinden ayırarak araştırdık. Ayrıca koroidal luminal alanın total koroidal alana (TKA) bölünmesiyle hesaplanan koroidal vasküler endeksi (KVİ) hesapladık. Son zamanlarda normal olgular üzerinde yapılan KVİ incelemesinde koroidal kalınlıktan (KK) farklı olarak KVİ'nin yaş, göz içi basıncı ve aksiyel uzunluk gibi sistemik ve oküler faktörlerden etkilenmediği tespit edilmiştir (95). KVİ yaşa bağlı makula dejeneransı, diyabetik makulopati gibi önde gelen iskemik retina hastalıklarında da hastalığın takibini ve prognozunu değerlendirme amaçlı olarak kullanılmaktadır. (153,154).

Çalışmamızda TKA, LA ve SA değerleri migren olgularında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. KVİ ise migren olgularında anlamlı

derecede daha düşük tespit edilmiştir. İki grupta da sağ ve sol gözler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Temel ve ark. yapmış oldukları çalışmada aurasız migren olgularında sağlıklı olgulara göre KVI değerlerini daha düşük; LA ve TKA değerlerini daha yüksek tespit etmişlerdir. SA'da ise iki grup arasında anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir (155).

Balci ve ark. migren hastalığı gibi kronik nörolojik bir hastalık olan multipl skleroz hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada sağlıklı olgulara göre KVI, TKA, LA değerlerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlarken; SA açısından iki grup arasında fark bulmamışlardır (156).

Glokom kronik bir optik nöropatidir. Park ve ark. glokom hastalığı üzerinde yaptıkları çalışmada KVI değerlerini preperimetrik ve açık açılı glokom olgularında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük tespit etmişlerdir (157).

KVI, optik siniri etkileyen çeşitli hastalıklardan etkilenebilir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak migren hastalığında da KVI kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Migren hastalığının koroid dokusunu etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

KVI'nin fizyolojik çevresel koşullar, oküler faktörlerden etkilenmemesi KVI'yi koroidal dokunun esas vaskülarite profilini temsil eden bir parametre haline getirmektedir (95). Bu yüzden migren hastalığında gerçekleşen erken koroidal iskemik değişikliklerin esas belirtecinin KVI olduğunu düşünmekteyiz.

TKA, LA ve SA parametreleri ise çalışmalar arası farklılık göstermiştir. TKA, LA ve SA parametreleri, KK gibi niceliksel veri olduğundan dolayı bu parametrelerin KK gibi fizyolojik değişikliklerden ve oküler faktörlerden etkilenebileceğini düşünmekteyiz. KVI ise yüzdesel bir parametredir, koroidal dokuda damarlanma yüzdesini temsil etmektedir.

Migren ataklarında, TGVS aktivasyonuna sekonder gerçekleşen inflamatuvar yanıt sonucu oküler damarlarda tekrarlayan vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon atakları gerçekleşmektedir (3). Bu durum dokuda iskemi gerçekleşmeye başlasa bile erken dönemdeki inflamasyona sekonder gerçekleşen vazodilatasyona bağlı olarak

damarların maskeleyici bir şekilde daha geniş tespit edilmesine neden olabilir. İskeminin koroidal damarları uzun vadede inceleneceğini düşünmekteyiz.

Literatürden edindiğimiz bilgilere göre, migrende koroidal kalınlığı ve koroidal damarlanmayı düşük tespit eden çalışmaların çoğu yeni migren tanısı almış olan hastalarda gerçekleştirilmemiştir (126,150,158). Olası iskemiye, koroidal dokulardaki damarların niceliksel genişliğinden daha çok koroidal damarların koroidal dokuyu kanlandırma yüzdesinin gösterdiğini düşünmekteyiz. Böylelikle migren hastalığında KVI'nin incelenmesi sayesinde hastalığın erken döneminde bile koroidal dokuda iskeminin gerçekleşebileceği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Omar ve ark. büyük popülasyon tabanlı gerçekleştirdikleri çalışmalarında migren hastalarında kuru göz hastalığını görülme oranını normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (159). Başka bir çalışmada kuru göz hastalığı auralı, uzun süre tanılı, yoğun ataklar geçiren migren hastalarında saptanmıştır (160). Ayrıca önceden yapılan çalışmalarda kuru göz hastalığının santral korneal kalınlığında (CCT) azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (161).

Migren hastaları ile normal olguların CCT ölçümlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, CCT migren hastalarında anlamlı derecede ince tespit edilmiştir. Önceden migren tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, hastalık süreleri belirtilmemiştir (162).

Koban ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise migren olgularında sağlıklı olgulara kıyasla CCT ölçümlerinde anlamlı bir incelmeye tespit etmemişlerdir. Bu durumu hastalarının yeni tanılı ve hafif ataklar geçiren hastalar olmasına bağlamışlardır (163). Çalışmamızda Koban ve ark. yapmış oldukları çalışmaya uyumlu olarak iki grup arasında CCT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Bu durum bizim de migren olgularımızın yeni tanılı hastalar olmasından dolayı kaynaklanabilir.

Migren hastalarının incelenmesinde f-MRG ve OKTA görüntüleme yöntemlerinin kullanılmamasını çalışmamızın eksik yönü olarak görebiliriz. Özellikle RNFL ve f-MRG sonuçlarının karşılaştırılması optik sinirdeki değişimleri;

KVİ ve OKTA sonuçlarının karşılaştırılması ise koroid dokusundaki değişimleri daha kapsamlı bir şekilde gösterebilir. Çalışmamızın prospektif şekilde yapılmış olması çalışmamızın güçlü yönüdür. Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü ise literatürdeki pek çok çalışmadan farklı olarak migren grubu ve kontrol grubu hastalarının hem sağ hem sol gözlerinin birbirleriyle kıyaslanması ve grupların kendi içlerinde de hem sağ hem sol gözlerin birbirleriyle kıyaslanmasıdır. Ayrıca RNFL ile dört kadranın yanında, sekiz kadran ile değerlendirme yapılması çalışmamıza güç katmaktadır. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde migren hastalarının her iki gözünü hem birbiriyle hem kontrol grubuyla RNFL, GCC, OKT ve KVİ parametreleri ile karşılaştırıp inceleyen ilk çalışmadır.

Sonuç olarak çalışmamızda yeni tanımlanan aurasız migren olgularının sağ gözlerinde kontrol olgularına göre tüm kadranlardaki RNFL değerlerinde; sol gözlerinde ise kontrol olgularına göre TL, TU, TEM RNFL değerleri hariç tüm kadranlardaki RNFL değerlerinde anlamlı incelmeler tespit edildi. Tüm GCC değerlerinde ise hem sağ hem sol gözde kontrol grubuna göre anlamlı inceleme mevcuttu. KVİ, migren hastalarının hem sağ hem sol gözünde kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bu bulgular migren hastalığında optik sinir, makula ve koroid dokularının erken dönemde bile etkilendiğini göstermektedir. Migren hastalarının sağ ve sol gözleri kıyaslandığında sağ göz temporal kadran ve sol göz nazal kadran RNFL değerlerindeki incelmeler; migren hastalığında lateral genikulat nükleusun (LGN) etkilendiğini düşündürtebilir. Bu konuda yapılacak prospektif çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Her iki grubun RNFL parametrelerini değerlendirdiğimizde TEM RNFL, TU RNFL, TL RNFL değerleri migren hastalarının sağ gözlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince iken; AVE RNFL, SUP HEM RNFL, İNF HEM RNFL, SUP RNFL, TEM RNFL, İNF RNFL, NAS RNFL, SN RNFL, ST RNFL, IT RNFL IN RNFL, NL RNFL, NU RNFL değerleri ise migren hastalarının hem sağ hem sol gözlerinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha inceydi.
2. Kontrol olgularının sağ ve sol gözleri arasında anlamlı RNFL kalınlığı farkı yoktu. Ancak migren hastalarının sağ ve sol gözleri arasında anlamlı fark vardı. Migren olgularının hem sağ hem sol gözlerini birbirleriyle kıyasladığımızda sağ göz TU RNFL, TN RNFL, TEM RNFL değerlerini sol göze göre ve sol göz NU RNFL, NL RNFL, NAS RNFL değerlerini ise sağ göze göre anlamlı olarak daha ince tespit ettik.
3. GCC ve GCC üzerinden ölçülen OKT parametrelerini incelediğimizde; GCC SUP, GCC İNF, GCC AVE değerlerini migren grubunun hem sağ hem sol gözünde kontrol grubuna göre anlamlı olarak ince tespit ettik. GLV değeri migren grubunun hem sağ hem sol gözünde anlamlı olarak daha yüksekti. FLV değerinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark gözlemedik.
4. OKT cihazının MM5 protokolü ile merkezi 1mm'lik çaplı alanda foveada; merkezi 3 mm'lik çaplı alanda dört ayrı parafoveal alanda ve merkezi 5 mm'lik çaplı alanda dört ayrı perifoveal alanda total makuler retinal kalınlıklar ölçtüğümüzde; foveal (SFK) ve parafoveal (PARA NAS, PARA TEM, PARA SUP, PARA İNF) değerlerde iki grup arasında anlamlı bir fark saptamadık. Perifoveal (PERİ NAS, PERİ TEM, PERİ SUP, PERİ İNF) değerler ise migren grubunun hem sağ hem sol gözünde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha inceydi.

5. Migren hasta grubunda kontrol grubuna göre TKA, LA, SA deęerleri anlamlı olarak daha yüksek iken; KVİ deęeri ise anlamlı olarak daha dūşüktü.
6. İki grup arasında SKK değeri bakımından anlamlı bir fark saptamadık. Korneal pakimetre (PAKİ), aksiyel uzunluk (AXL), sikloplejik oto refraksiyon (ORF) ve vizyon (VO) değerinde iki grup arasında anlamlı bir fark tespit etmedik.



7.KAYNAKLAR

1. Silberstein SD. Migraine. *Lancet*. 2004 Jan 31;363(9406):381-91.
2. Eadie MJ. The pathogenesis of migraine -17th to early 20th century understandings. *J Clin Neurosci* 2005;12(4):383-388.
3. Kanar HS, Toz HT, Penbe A. Comparison of retinal nerve fiber layer, macular ganglion cell complex and choroidal thickness in patients with migraine with and without aura by using optical coherence tomography. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Jun; 34:102323.
4. Kara SA, Erdemoğlu AK, Karadeniz MY, Altinok D (2003) Color Doppler sonography of orbital and vertebral arteries in migraineurs without aura. *J Clin Ultrasound* 31(6):308–314.
5. Demircan S, Ataş M, Arık Yüksel S, Ulusoy MD, Yuvacı İ, Arifoğlu HB, Başkan B, Zararsız G. The impact of migraine on posterior ocular structures. *J Ophthalmol*. 2015; 2015:868967.
6. Stojić MJM. Klinička slika migrene 2021; 30:51-6.
7. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):17-24.
8. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK, Migraine prevalence. A review of population based studies. *Neurology* 1994; 44:17.
9. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *Jama*. 1992;267(1):64-9.
10. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karlı N, Saip S, Onal AE, Siva A. One year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13:147-157.
11. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*. 2005 May 24;64(Issue 10, Supplement 2): S9–15.
12. Shibata Y. Migraine Pathophysiology Revisited: Proposal of a New Molecular Theory of Migraine Pathophysiology and Headache Diagnostic Criteria. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21).
13. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW(Ed). *Headache and other head pain*, 8th Edition. New York, Oxford University Press.2008:105-19
14. Ferrari Md, Klever RR, Terwint GM, Ayata C, van den Maagdenberg AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse and human genetics, *Lancet Neurol* 2015; 14: 65-80

15. Haque DB, Rahman DK, Hoque DA Hasan DA Chowdhury DR, Khan DS, Alam DM, Habib PM, Mohammad PQ. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache. *BMC Neurol.* 2012 Aug 25;12(1):82.
16. Ertaş M. Migren. *Türkiye Klinikleri* 2003; 1: 116-123.
17. MacGregor EA. Migraine. *Ann Intern Med.* 2017;166(7): ITC49-ITC64.
18. Charles A. The evolution of a migraine attack- a review of recent evidence. *Headache.* 2013;53(2):413-9. Epub 2013/01/03.
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
20. Karaali F, Savrun M, Saip S. Headache in the elderly. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32: 86-90.
21. Ropper A, Samuels M, Klein J, Prasad S. Adams and Victor Principles of neurology, 11th edition. USA, Mc Graw Hill Education 2019:175-204
22. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017 Apr;97(2):553-622.
23. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *The American journal of managed care.* 2019;25: S23-s34.
24. Pietrobon, Daniela, and Michael A. Moskowitz. "Pathophysiology of migraine." *Annual review of physiology* 75 (2013): 365-391.
25. İdman F. Migren Baş Ağrısı, Tipleri, Tanı ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi Başağrısı Özel Sayısı.* 2018;11(1):28-42.
26. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.* 2015; 35:6619-6629.
27. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: Current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep.* 2003; 7:371-376.
28. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: Implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci.* 2011; 31:14204-14217.
29. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, Chee E, Turkel CC, Winner P. Prevalence and Burden of Chronic Migraine in Adolescents: Results of the Chronic Daily Headache in Adolescents Study (C-dAS). *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2011 May;51(5):693–706.
30. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee members: Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32: 6-38.

31. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-1345.
32. Loder E, Rizzoli P. Pharmacologic prevention of migraine: a narrative review of the state of the art in 2018. *Headache*. 2018;58(suppl 3):218-229.
33. Rizzoli P. Preventive pharmacotherapy in migraine. *Headache*. 2014;54(2):364-369.
34. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501-14.
35. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012;52(6):930-945.
36. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine: the disability in strategies of care (DISC) study: a randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2000;284(20):2599-2605.
37. Williams P, Dowson AJ, Rapoport AM, Sawyer J. The cost effectiveness of stratified care in the management of migraine. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(8):819-829.
38. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019;20(1):57.
39. Chow RL, Lang RA. Early eye development in vertebrates. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:255-96.
40. Eckert P, Knickmeyer MD, Schütz L, Wittbrodt J, Heermann S. Morphogenesis and axis specification occur in parallel during optic cup and optic fissure formation, differentially modulated by BMP and Wnt. *Open Biol*. 2019 Feb 28;9(2):180179.
41. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:51-7.
42. Rakic P, Riley KP. Overproduction and elimination of retinal axons in the fetal rhesus monkey. *Science* 1983; 219:1441-4.
43. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1151-8.

44. Bruesch SR, Arey LB (1942). The number of myelinated and unmyelinated fibers in the optic nerve of vertebrates. *J Comp Neurol* 77: 631.
45. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO (1988). Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1151–1158.
46. Elschinig A. Der normale Sehnerveneintritt des menschlichen Auges. *Denkschriften mathematisch naturwissenschaftlichen Kaiserl Akad Wiss Wein*. 1899; 70:219–303.
47. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*. 2009 Jan;28(1):34-62.
48. Anderson DR. Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(6):800–14.
49. Levitzky M, Henkind P. Angioarchitecture of the optic nerve. II. Lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol*. 1969;68(6):986–96.
50. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathy BJ. Optic nerve, Section 15.1. Wolff's anatomy of the eye and orbit. 8th ed. London: Chapman & Hall; 1997. p. 489–535.
51. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(1):137–43.
52. American Academy of Ophthalmology Basic And Clinical Science Course, Section 2: Fundamentals and Principles of Ophthalmology 2021-2022 ;113
53. Glaser J, Sadun AA (1990). Anatomy of the visual sensory system. In: J Glaser (Ed.), *Neuro-ophthalmology*. Lippincott, Philadelphia, pp. 61–82.
54. Anderson DR (1970). Vascular supply to the optic nerve of primates. *Am J Ophthalmol* 70: 341–351.
55. Jonas JB, Zach FM, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:137–44.
56. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999; 43:293–320.
57. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1151–8.
58. Ong LS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG. Asymmetry in optic disc parameters: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:849–57.
59. Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:1683–5

60. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* 1989; 96:1325–8.
61. <https://epomedicine.com/medical-students/understanding-visual-field-defects-in-glaucoma-perimetry>.
62. Carlos Alexandre de Amorim Garcia Filho, ... Philip J. Rosenfeld, in *Retina (Fifth Edition)*, 2013.
63. *RTVue User Manual*. Fremont, CA: Optovue, Inc; 2007.
64. Mashige KP, Oduntan OA. Retinal nerve fibre layer thickness values and their associations with ocular and systemic parameters in Black South Africans. *Afr Health Sci*. 2016 Dec;16(4):1188-1194.
65. Savini G, Carbonelli M, Barboni P. Retinal nerve fiber layer thickness measurement by Fourier-domain optical coherence tomography: a comparison between Cirrus-HD OCT and RTVue in healthy eyes. *J Glaucoma*. 2010; 19(6): 369–372.
66. Arthur SN, Smith SD, Wright MM, Grajewski AL, Wang Q, Terry JM, et al. Reproducibility and agreement in evaluating retinal nerve fibre layer thickness between Stratus and Spectralis OCT. *Eye (Lond)*. 2011; 25(2): 192– 200.
67. Nguyen KH, Patel BC, Tadi P. Anatomy, Head and Neck: Eye Retina. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542332/>
68. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):879-89.
69. Mahabadi N, Al Khalili Y. Neuroanatomy, Retina. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545310/>
70. Lamb TD. Why rods and cones? *Eye (Lond)*. 2016 Feb;30(2):179-85.
71. Berson DM. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch*. 2007 Aug;454(5):849-55.
72. Euler T, Haverkamp S, Schubert T, Baden T. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Aug;15(8):507-19.
73. Heavner W, Pevny L. Eye development and retinogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 Dec 01;4(12)
74. Narayan DS, Chidlow G, Wood JP, Casson RJ. Glucose metabolism in mammalian photoreceptor inner and outer segments. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Sep;45(7):730-741.
75. Spencer C, Abend S, McHugh KJ, Saint-Geniez M. Identification of a synergistic interaction between endothelial cells and retinal pigment epithelium. *J Cell Mol Med*. 2017 Oct;21(10):2542-2552.

76. Smith AM, Czyz CN. Neuroanatomy, Cranial Nerve 2 (Optic) [Updated 2022 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507907/>
77. Jia YP, Sun L, Yu HS, Liang LP, Li W, Ding H, Song XB, Zhang LJ. The Pharmacological Effects of Lutein and Zeaxanthin on Visual Disorders and Cognition Diseases. *Molecules*. 2017 Apr 20;22(4):610.
78. Guyer, D.R., Yanuzzi, L.A., Chang, S., Shields J.A., Green, W.R., (eds). *Retina-Vitreus-Macula*. W.B. Saunders Co. ch: 1-9. 1999.
79. Huang, D., Swanson, E.A., Lin, C.P., et al. Optical coherence tomography. *Science*, 1991. 254: p. 1178-1181.
80. Prati F, Mallus MT, Imola F, Albertucci M. Optical coherence tomography (OCT). *Catheter Cardiovasc Interv A Knowledge-Based Approach*. 2013;254(5035):363–75.
81. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla Hastalıklarında Optik Kohorens Tomografi. In *Güneş Tıp Kitapevleri*; 2015.
82. Ho J, Sull AC, Vuong LN, Chen Y, Liu J, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Assessment of artifacts and reproducibility across spectral and time-domain optical coherence tomography devices. *Ophthalmology*. 2009; 116:1960-1970.
83. No authors listed. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991; 98:786-806.
84. Kendell KR, Quigley HA, Kerrigan LA, et al. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(1):200-205.
85. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2305-2314e2301-2302.
86. Savini G, Carbonelli M, Barboni P. Spectral-domain optical coherence tomography for the diagnosis and follow-up of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011 Mar;22(2):115-23.
87. American Academy of Ophthalmology Basic And Clinical Science Course, Section 12: Retina and Vitreous 2021-2022 ;19-20
88. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):496-500.
89. Shin JW, Shin YU, Cho HY, Lee BR. Measurement of choroidal thickness in normal eyes using 3D OCT-1000 spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2012 Aug;26(4):255-9.

90. Linsenmeier, R.A.; Padnick-Silver, L. Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000, 41, 3117–3123.
91. Alm, A.; Bill, A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp. Eye Res.* 1973, 15, 15–29.
92. Iovino C, Pellegrini M, Bernabei F, Borrelli E, Sacconi R, Govetto A, Vagge A, Di Zazzo A, Forlini M, Finocchio L, Carnevali A, Triolo G, Giannaccare G. Choroidal Vascularity Index: An In-Depth Analysis of This Novel Optical Coherence Tomography Parameter. *J Clin Med.* 2020 Feb 21;9(2):595.
93. Branchini, L.A.; Adhi, M.; Regatieri, C.V.; Nandakumar, N.; Liu, J.J.; Laver, N.; Fujimoto, J.G.; Duker, J.S. Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013, 120, 1901–1908.
94. Sonoda, S.; Sakamoto, T.; Yamashita, T.; Uchino, E.; Kawano, H.; Yoshihara, N.; Terasaki, H.; Shirasawa, M.; Tomita, M.; Ishibashi, T. Luminal and stromal areas of choroid determined by binarization method of optical coherence tomographic images. *Am. J. Ophthalmol.* 2015, 159, 1123–1131.e1.
95. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep.* 2016 Feb 12; 6:21090.
96. Bayat, K., Hassanpour, K., Sabbaghi, H. *et al.* Choroidal structure investigated by choroidal vascularity index in patients with inherited retinal diseases. *Int J Retin Vitre* 9, 18 (2023).
97. Dmuchowska DA, Sidorczuk P, Pieklarz B, Konopińska J, Mariak Z, Obuchowska I. Quantitative Assessment of Choroidal Parameters in Patients with Various Types of Diabetic Macular Oedema: A Single-Centre Cross-Sectional Analysis. *Biology (Basel).* 2021 Jul 29;10(8):725.
98. Viggiano P, Toto L, Ferro G, Evangelista F, Porreca A, Mastropasqua R. Choroidal structural changes in different intermediate AMD patterns. *Eur J Ophthalmol.* 2022 Jan;32(1):460-467.
99. Sinai M. RNFL Progression Analysis with the RTVue Software version 4.0 (Optovue web site). Available at: <http://www.oct-optovue.com/RNFL-RTVue-version4.pdf>. Accessed June 17, 2009.
100. Garas A, Vargha P, Holló G. Automatic, operator-adjusted, and manual disc-definition for optic nerve head and retinal nerve fiber layer measurements with the RTVue-100 optical coherence tomograph. *J Glaucoma.* 2011 Feb;20(2):80-6.
101. Chen NN, Chen WD, Lai CH, Kuo CN, Chen CL, Huang JC, Wu PC, Wu PL, Chen CY. Optical Coherence Tomographic Patterns as Predictors of Structural Outcome After Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macula Edema. *Clin Ophthalmol.* 2020 Nov 23; 14:4023-4030.

102. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Uchino E, Terasaki H, Tomita M. Choroidal structure in normal eyes and after photodynamic therapy determined by binarization of optical coherence tomographic images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jun 3;55(6):3893-9.
103. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL: Migraine: the seventh disabler. *J Headache Pain* 2013;14: 1.
104. Belvis, R.; Mas, N.; Roig, C. Changes introduced into the recent International Classification of Headache Disorders: ICHD-III beta classification. *Rev. Neurol*. 2015, 60, 81–89.
105. Buzzi MG, Moskowitz MA: The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache Pain* 2005; 6: 105–111.
106. Sanchez del Rio M, Alvarez Linera J: Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004; 3: 645–651.
107. Lauritzen M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand Suppl* 1987; 113:1-40.
108. Martinez A, Proupim N and Sanchez M. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *Br J Ophthalmol* 2008;92(8): 1069–1075.
109. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu K, Liu S, Li H, Xu G, Fan N, Pang CP, Tse KK, Lam DS. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jan;51(1):217-22.
110. Osborne NN, Melena J, Chidlow G, Wood JP (2001) A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 85(10):1252–1259.
111. Chang MY, Phasukkijwatana N, Garrity S, Pineles SL, Rahimi M, Sarraf D, Johnston M, Charles A, Arnold AC (2017) Foveal and peripapillary vascular decrement in migraine with aura demonstrated by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58(12):5477–5484.
112. S. Drance, D.R. Anderson, M. Schulzer, Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma, *Am. J. Ophthalmol*. 131 (6) (2001) 699–708.
113. Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation in migraine patients. *Acta Ophthalmol* 2009; 87:746–753.
114. Gipponi S, Scaroni N, Venturelli E, Forbice E. Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients. *Neurol Sci* 2013; 34:841–845.

115. . Sorkhabi R, Mostafaei S, Ahoor M, Talebi M. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in migraine. *Iran J Neurol* 2013;12:51–55.
116. Simsek IB, Aygun D, Yildiz S. Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Migraine Patients with or without Aura. *Neuroophthalmology*. 2014 Nov 24;39(1).
117. Lin X, Yi Z, Zhang X, Liu Q, Zhang H, Cai R, Chen C, Zhang H, Zhao P, Pan P. Retinal nerve fiber layer changes in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021 Mar;42(3):871-881.
118. Feng Y-F, Guo H, Huang J-H, Yu J-G, Yuan F (2016) Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Migraine: A MetaAnalysis of Case-Control Studies. *Curr Eye Res* 41(6):814–822.
119. Gunes A, Demirci S, Tok L, Tok O, Demirci S, Kutluhan S. Is Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Change Related to Headache Lateralization in Migraine? *Korean J Ophthalmol*. 2016 Apr;30(2):134-9.
120. Flammer J, Pache M, Resink T (2001) Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 20(3):319–349.
121. Neau JP, Bogousslavsky J (1996). The syndrome of posterior choroidal artery territory infarction. *Ann Neurol* 39: 779–788.
122. Maleki N, Becerra L, Upadhyay J, Burstein R, Borsook D (2012) Direct optic nerve pulvinar connections defined by diffusion MR tractography in humans: implications for photophobia. *Hum Brain Mapp* 33(1):75–88.
123. Fraser JA, Newman NJ, Biouesse V. Disorders of the optic tract, radiation, and occipital lobe. *Handb Clin Neurol*. 2011; 102:205-21.
124. Zhang D, Huang X, Su W, Chen Y, Wang P, Mao C, Miao Z, Liu C, Xu C, Yin X, Wu X. Altered lateral geniculate nucleus functional connectivity in migraine without aura: a resting-state functional MRI study. *J Headache Pain*. 2020 Feb 17;21(1):17.
125. Triolo G, Rabiolo A. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in glaucoma: diagnosis, progression, and correlation with functional tests. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020 Jan 17;12:2515841419899822.
126. Colak HN, Kantarcı FA, Tatar MG, Eryilmaz M, Uslu H, Goker H, Yildirim A, Gurler B. Retinal nerve fiber layer, ganglion cell complex, and choroidal thicknesses in migraine. *Arq Bras Oftalmol*. 2016 Apr;79(2):78-81.
127. Zeimer R, Shahidi M, Mori M, Asrani S. A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:1994–2001.
128. N. Fan, et al., Ocular blood flow and normal tension Glaucoma, *Biomed Res. Int*. 2015 (2015) 308505.

- 129.E. Kosior-Jarecka, et al., Ocular and systemic risk factors of different morphologies of Scotoma in patients with normal-tension Glaucoma, *J. Ophthalmol.* 2017 (2017) 1480746.
130. Mark C. Kruit, Lenore J. Launer, Michel D. Ferrari, Mark A. van Buchem, Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study, *Brain*, Volume 128, Issue 9, September 2005, Pages 2068–2077.
131. Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, Iodice CM, Perdicchi A. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? *Eye Brain*. 2020 Jan 31;12:33-44.
132. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. Structurefunction relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4646–4651.
133. Abdellatif MK, Fouad MM. Effect of duration and severity of migraine on retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, and choroidal thickness. *Eur J Ophthalmol.* 2018 Nov;28(6):714-721.
134. Arintawati P, Sone T, Akita T, Tanaka J, Kiuchi Y. The applicability of ganglion cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes. *J Glaucoma.* 2013;22(9):713–718.
135. Elbol P, Work K. Retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990; 68: 481–486.
136. Ghita AM, Iliescu DA, Ghita AC, Ilie LA, Otobic A. Ganglion Cell Complex Analysis: Correlations with Retinal Nerve Fiber Layer on Optical Coherence Tomography. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 11;13(2):266.
137. Goadsby, P.; Charbit, A.; Andreou, A.; Akerman, S.; Holland, P. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* **2009**, 161, 327–341.
138. Ayata, C. Cortical Spreading Depression Triggers Migraine Attack: Pro. *Headache: J. Head Face Pain* **2010**, 50, 725–730.
139. Abdul-Rahman, A.M.; Gilhotra, J.S.; Selva, D. Dynamic focal retinal arteriolar vasospasm in migraine. *Indian J. Ophthalmol.* **2011**, 59, 51–53.
140. Raga-Martínez I, Povedano-Montero FJ, Hernández-Gallego J, López-Muñoz F. Decrease Retinal Thickness in Patients with Chronic Migraine Evaluated by Optical Coherence Tomography. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 20;13(1):5.
141. Yülek F, Dirik EB, Eren Y, Simavlı H, Uğurlu N, Çağıl N, Şimşek Ş. Macula and retinal nerve fiber layer in migraine patients: analysis by spectral domain optic coherence tomography. *Semin Ophthalmol.* 2015 Mar;30(2):124-8.
142. Delaey C, Van De Voorde J (2000) Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res* 32:249–256.

143. Ulusoy MO, Horasanlı B, Kal A. Retinal vascular density evaluation of migraine patients with and without aura and association with white matter hyperintensities. *Acta Neurol Belg.* 2019 Sep;119(3):411-417.
144. Liu Z, Jie C, Wang J, Hou X, Zhang W, Wang J, Deng Y, Li Y. Retina and microvascular alterations in migraine: a systemic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2023 Sep 28;14:1241778.
145. Pang Y, Cao T, Zhang Q, Hu H, Wang Z, Nie J, Jin M, Chen G, Zhang X. Retinal microvasculature features in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2023 Sep 15;14:1187559.
146. Fortmann SD, Grant MB. Molecular mechanisms of retinal ischemia. *Curr Opin Physiol.* 2019 Feb;7:41-48.
147. Minhas G, Morishita R, Anand A. Preclinical models to investigate retinal ischemia: advances and drawbacks. *Front Neurol.* 2012 May 11;3:75.
148. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J (2017) Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Curr Pain Headache Rep* 21(4):18.
149. Jindahra P, Petrie A, Plant GT: Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain* 2009; 132: 628–634.
150. Bingöl Kızıltunç P, Özcan G, Özer F, Togay Işıkkay C, Atilla H. Evaluation of retinal vessel density and choriocapillaris flow in migraine patients with and without aura. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Nov;258(11):2517-2521.
151. Dadacı, 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.
152. Dervisogullari, M.S., Y. Totan, and O.S. Gencler, *Choroid thickness and ocular pulse amplitude in migraine during attack.* *Eye (Lond)*, 2015. 29(3): p. 371-5.
153. Wei X, Ting DSW, Ng WY, et al. Choroidal vascularity index: a novel optical coherence tomography based parameter in patients with exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2017;37(6):1120-1125
154. Kim M, Ha MJ, Choi SY, et al. Choroidal vascularity index in type-2 diabetes analyzed by swept-source optical coherence tomography. *Sci Rep* 2018;8(1):70.
155. Temel E, Aşıkgarip N, Koçak Y, Şahin C, Özcan G, Kocamiş Ö, Örnek K. Choroidal vascularity index and retinal nerve fiber layer reflectivity in newly diagnosed migraine patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Dec;36:102531.

156. Balci S, Ozcelik Kose A, Yenerel NM. The effect of optic neuritis attacks on choroidal vascularity index in patients with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Aug;259(8):2413-2424.
157. Park Y, Cho KJ. Choroidal vascular index in patients with open angle glaucoma and preperimetric glaucoma. *PLoS One*. 2019 Mar 20;14(3): e0213336.
158. Unlu M, Sevim DG, Gultekin M, Baydemir R, Karaca C, Oner A. Changes in retinal vessel diameters in migraine patients during attack-free period. *Int J Ophthalmol*. 2017 Mar 18;10(3):439-444.
159. Ismail OM, Poole ZB, Bierly SL, Van Buren ED, Lin FC, Meyer JJ, Davis RM. Association Between Dry Eye Disease and Migraine Headaches in a Large Population-Based Study. *JAMA Ophthalmol*. 2019 May 1;137(5):532-536.
160. Celikbilek A, Adam M. The relationship between dry eye and migraine. *Acta Neurol Belg*. 2015;115:329–33.
161. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal thickness is reduced in dry eye. *Cornea*. 1999;18:403–7.
162. Coskun M, Evaluation of Central Korneal Thickness In Migraine Patients. *Bozok Med J* 2017;7(1):59-63.
163. Koban Y, Ozlece HK, Bilgin G, Koc M, Cagatay HH, Durgunlu EI, Burcu A. Intraocular pressure and ocular biometric parameters changes in migraine. *BMC Ophthalmol*. 2016 May 31;16:70.