

Kronik Migren Hastalarında Retinal Sinir Lifi Tabakası ve Gangliyon Hücre Kompleksi Kalınlığının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi

Assessment of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness Using Optical Coherence Tomography in Chronic Migraine Patients

Günay ULUDAĞ¹, Derda ÖZER², Burak TANYILDIZ²,
Erdoğan CEYLAN³, Emine ÇİNİCİ³

ÖZ

Amaç: Kronik migren hastalarında retina sinir lifi tabakası (RNFL) ve gangliyon hücre kompleksi (GHK) kalınlığının spektral optik koherens tomografi (OKT) ile incelemesidir.

Gereç ve Yöntem: Kronik migreni olan (Grup 1) 20 kişi ve 20 sağlıklı birey (kontrol grubu) çalışmaya dâhil edildi. Tüm katılımcıların spektral OKT ile RNFL ve GHK değerleri ölçüldü. Gruplar kendi arasında istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalaması grup 1 ve kontrol grubunda sırasıyla 34.4±8.3 (25-42) ve 33.6±6.7 (25-40) olarak saptandı. Grup 1'de migren hastalığı teşhis süresi ortalama 88±10.2 ay (66-114) idi. Grup 1 ve kontrol grubu arasında tüm kadranlarda RNFL ve GHK farklılıkları istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.05)

Sonuç: Kronik migren hastalarında; RNFL ve GHK değerlerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir incelmeye saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Migren, OKT, RNFL, GHK.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to investigate the thickness of the retina nerve fiber layer (RNFL) and the ganglion cell complex (GCC) in patients who have chronic migraines, using spectral optical coherence tomography (OCT).

Materials and Methods: Twenty patients who had chronic migraines (Group 1), 20 patients who were totally healthy (Control group) were included in the study. Spectral OCT was used to measure the RNFL and GCC values for all patients. The groups were statistically evaluated among themselves.

Results: The mean age in group 1, and the control group was 34.4±8.3 (25-42) and 33.6±6.7 (25-40) years respectively. Average time of migraine diagnosis in group 1 patients were 88±10.2 month (66-114). There was statistically significant difference between group 1 and control group in RNFL and GCC measurements. (p<0.05)

Conclusions: In chronic migraine patients, statistically significant thinning of RNFL and GCC measurements was determined comparing with the control group.

Key Words: Migraine; OCT; RNFL; GCC.

- 1- M.D., Agri State Hospital, Eye Clinic, Agri/TURKEY
ULUDAG G., gunayuludag@yahoo.com
- 2- M.D. Asistant, Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
ÖZER D., muhammetderda@gmail.com
TANYILDIZ B., buraktanyildiz@yahoo.com
- 3- M.D., Erzurum Training and Research Hospital, Eye Clinic, Erzurum/TURKEY
CEYLAN E., erdinc-ceylan67@hotmail.com
CİNİCİ E., dreminecinici@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 12.01.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 26.03.2014
Glo-Kat 2014;9:263-266

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Asistant, Derda ÖZER
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Istanbul/TURKEY

Phone: +90 212 414 22 00
E-Mail: muhammetderda@gmail.com

GİRİŞ

Migren; belirgin bir iş göremezliğe yol açabilen baş ağrısı ile birlikte nörolojik, gastrointestinal ve otonomik değişikliklerin görülebildiği ve patogenezinin halen belirsiz olduğu bir hastalıktır.^{1,2} Migren ile ilgili aural ve aurasız olmak üzere iki sendrom tanımlanmıştır.³ Migrenin patogenezinde; vasküler, nörovasküler, hipoksik, hücrel, hormonal ve genetik birçok hipotez tartışılmaktadır.⁴ Özellikle aural migren hastalarında oksipital hemisferdeki vazospazm ve ardından gelişen kan akımındaki azalma görsel aura ve baş ağrısını açıklayan önemli bir hipotez olarak görülmektedir. Bazı hastalarda beyin kan akımındaki azalmaya eş zamanlı olarak beyin dışı dokular, özellikle retina tabakasında vazospazm gösterilmiştir.^{5,6} Vazospazm ve iskemiye bağlı vasküler anormalliklerin retina ve optik sinir başı üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.^{5,6}

Kronik migren, migrenin en sık komplikasyonudur. Ayda 15 günden fazla ortaya çıkan, 3 ay veya daha fazla süre devam eden, baş ağrısının karakteri 8 gün veya daha uzun süre değişmeden devam eden, aurasız migren kriterlerini taşıyan baş ağrısı literatürde kronik migren olarak tanımlanmıştır.⁷

Son dönemde teknolojik ilerlemeler sayesinde geliştirilmiş tarama hızı ve özel yazılım tekniklerini kullanan yeni jenerasyon spektral domain optik koherens tomografi (OKT) aletleri yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmesine olanak vermektedir.⁸ OKT invaziv olmayan *in vivo* ve tekrarlanabilir değerlendirilmeler yapabilmesi nedeniyle klinikte optik sinir başı, peripapiller RNFL, GHK değerlendirilmesinde ve birçok nörooftalmolojik hastalıkta kullanılmaya başlanan bir görüntüleme yöntemidir.^{9,10}

Kronik vazospazma bağlı olarak uzun dönemde retinal sinir lifi tabakası ve gangliyon hücre kompleksinin beslenmesinin bozulması sonucu, bu değerlerin kalınlığında incelmeye olabileceği öngörülerek çalışmamızda kronik migreni olan hastaların OKT yardımı ile RNFL ve GHK ölçümleri değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Benzer yaş ortalamasına sahip 10 kadın, 10 erkek olmak üzere toplam 20 migren hastası (Grup 1) çalışmaya alındı. Kontrol grubu (Grup 2) olarak yine 10 kadın, 10 erkek olmak üzere sigara kullanmayan toplam 20 olgu çalışmaya dâhil edildi. Her olgunun sağ gözü çalışmaya dâhil edildi. Olguların ayrıntılı hikâyeleri alınıp, migren atak sıklıkları, ağrının yerleşimi, ortaya çıkış yaşı, süresi ve auranın varlığı ile tarifi sorgulandı. Alınan bilgiler ışığında kronik migren tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Sistemik ek sorunları, ailelerinde migren varlığı ve glokom öyküsü not edildi. Glokom öyküsü olan ve optik sinir başında glokomatöz ekskavasyon olduğu düşünülen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Migren hastalarında tüm ölçümler ağrısız ve ataksız dönemlerinde yapıldı.

Hasta Seçimi: Grup 1 ve grup 2'ye görmeleri tashihli ya da tashihsiz 1.0 (tam) olan ve normal oküler bulguları olan gönüllüler dâhil edilirken; Miyopi, santral seröz koryoretinopati, retinitis pigmentosa, anjioid streak, primer açı kapanması glokomu, primer açık açılı glokom, koroid neovaskülarizasyonu olan hastalar ve daha önce geçirilmiş band serklaj gibi bir operasyon öyküsü olan, diabetes mellitus, kronik hipertansiyonu olan (tedavisiz izlenen veya anti hipertansif ilaç kullanan olgular), ve sigara içen hastalar çalışmadan dışlandı. Ek olarak grup 1'deki hastalar "Uluslararası Kronik Migren Sınıflamasına"⁷ göre kronik migren tanımına uyan hastalardan oluşmaktaydı.

Oftalmolojik Muayene: En iyi görme keskinliği, yarı lamba biyomikroskopi, Goldmann applanasyon tonometrisi, üç aynalı kontakt lens ile gonyoskopi ve fundoskopiyi içeren tam oftalmolojik değerlendirme yapıldı. RNFL ve GHK değerleri OCT RTVue versiyon 4.0 (Optovue®, USA) cihazı kullanılarak ölçüldü. OKT ölçümü pupil dilate edilmeden alındı. En az ≥ 6 sinyal gücüne ulaşan, yüksek kalite taramayı gerektiren ölçümler analiz için kabul edildi.

Tüm gruplardaki katılımcılarda koroid kalınlığındaki diurnal varyasyonlar dikkate alınarak saat 10.00 ile saat 12.00 arasında RNFL, GHK ölçümü yapıldı. RNFL ve GHK horizontal ve vertikal planda optik sinir çevresi 3,45 mm genişlikte bir alanı kapsayacak şekilde yapıldı. Cihazın kullandığı tarama patterni 1024 A-scan içeren 2 adet ortogonal yönelimli 6mm'lik doğrulardan oluşan retina "çapraz hat" patternidir. Görüntünün otomatik olarak ters çevrilmesi ile koryoretinal ara yüzey "sıfır gecikme" ile bitişik hale gelir. Retina "çapraz hat" tarama yönteminde göz takibi olmadan 16 doğrultuda ortalama 32 pattern bulunmaktadır.⁴ Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, verilerin analizi için İstatistik Paket Programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların normal dağılımının incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi, parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0.01$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Kasım 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümüne başvuran hastalar değerlendirildi. Yaş ortalaması grup 1, ve kontrol grubunda sırasıyla 34.4 ± 8.3 (25-42) ve 33.6 ± 6.7 (25-40) olarak saptandı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Grup 1'de migren hastalığı teşhis süresi ortalama 88 ± 10.2 ay (66-114) idi. Toplam, temporal, superior, nazal ve inferior kadransların RNFL kalınlığı grup 1'de sırasıyla 106.07 ± 7.2 μm , 82.1 ± 7.1 μm , 125.4 ± 6.6 μm , 72.07 ± 6.3 μm , and 138.2 ± 6.5 μm idi. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 119.3 ± 10.5 μm , 88.9 ± 8.9 μm , 136.2 ± 8.9 μm , 78.7 ± 10.2 μm , ve 142.7 ± 9.2 μm idi.

Tüm kadranslarda RNFL değerlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı incelmeye tespit edildi. Ortalama RNFL değerleri kontrol grubuna (Grup 2) kıyasla grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı derecede ince bulundu ($p < 0.05$). Ortalama GHK kalınlığı grup 1'de superior kadranda 92.1 ± 3.8 μm ve inferior kadranda 95.3 ± 3.6 μm idi. Kontrol grubunda superior kadranda 98.5 ± 3.4 μm ve inferior kadranda 100.7 ± 4.1 μm idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Migren, etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmeyen, epizodik baş ağrısı ataklarıyla seyreden, kronik progresif bir nörolojik hastalıktır.³ Patogenezinde en yaygın olarak bilinen vasküler disregülasyondur. (vazospastik yatkınlık).¹¹ Nörovasküler sistem patolojiden en fazla etkilenen sistemdir. Çalışmalarda özellikle kronik migreni olan genç yaşta hastalarda beyinde subklinik iskemik lezyonlar saptanmış, iskemik inme riskinin artmış olduğu vurgulanmıştır.^{12,13} Ağrı öncesi ve sırasında oluşan vazospazmın eş zamanlı beyin dışı dokularda da oluşabileceği ve buna bağlı bölgesel enfarktaların doku düzeyinde histopatolojik ve işlevsel bozukluklara sebep olabileceği düşünülmüş son yıllarda vasküler teoriyle ilgili retina tabakasında değişiklikleri gösterebilmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır.^{5,6} Killer ve ark.,¹⁴ migren atağı sırasında sol gözünde görme alanı defekti oluşan bir hastada alt temporal arter düzeyinde kan akımında azalma olduğunu göstermişlerdir. Diğer bir hipotez migren atağı sırasında sistemik dolaşıma katılan vazokonstriktif metabolitlerin retrobulber akım dolayısıyla retina düzeyindeki etkileri sonucu bölgesel kan akımındaki azalmadır.¹⁵ Kara ve ark.,¹⁶ migren hastalarında yaptıkları renkli doppler ultrasonografide santral retinal arter ve posterior silier arter düzeyinde sağlıklı bireylere oranla kan akımında azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Kronik migren

hastalarında vazospazm sonucu gelişen hipoperfüzyona bağlı olarak RNFL ve GHK kalınlığında incelmeye olabileceği düşünülmüştür. Tan ve ark.,² kronik migreni olan 15 ve aurasız migreni olan 24 hastada lazer polarimetri tarama cihazı kullanarak RNFL ölçümü yapmışlar ve sağlıklı bireylere kıyasla migrenli hastalarda RNFL'de bir azalma tespit edememişlerdir. Diğer taraftan, Martinez ve ark.,¹ sadece temporal kadranda RNFL kalınlığında, kontrol grubuyla kıyaslandığında incelmeye tespit ederken, ortalama RNFL kalınlığının sağlıklı bireyler ile hastalar arasında benzer olduğunu bulmuşlardır. Gipponi ve ark.,¹⁹ yalnızca kadın hastaları dahil ettikleri çalışmalarında sağlıklı bireylere kıyasla migren hastalarında foveal kalınlık ve maküler hacim açısından bir fark bulamamalarına rağmen, migren hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla üst kadranda RNFL kalınlığında belirgin bir incelmeye tespit etmişlerdir. Bu çalışmamızda kronik migren hastalarımızda RNFL ve GHK kalınlığında kontrol grubuna kıyasla azalmaya tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da Martinez ve ark.,¹ ve Gipponi ve ark.,¹⁹ çalışmalarına benzer şekilde ortalama RNFL değerlerinde belirgin bir incelmeye tespit edilmiştir. Tan ve ark.,² farklı sonuçlar elde etmesi lazer polarimetri tarama cihazı kullanmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Kronik migreni olan hastaların atak döneminde genellikle iki hemisferden birinin posterior bölgesinde serebral hipoperfüzyonun meydana geldiği,¹ bu hastalarda iskemik inme, kardiyak hastalıkların, intraserebral hemoraji ve mortalite riskinin arttığı¹⁷ ve potansiyel patojenik mekanizmanın endotelial ve vasküler düz kas disfonksiyonu ve hiperkoagülabilité olabileceği vurgulanmış¹⁸, hipoperfüzyon sonucunda oluşan subklinik iskemik lezyonlar sonrasında nörodejeneratif değişikliklerin meydana geldiği çalışmalarda gösterilmiştir.^{12,13} Multiple Skleroz, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda RNFL kalınlığında azalmaya olduğu pek çok çalışmada rapor edilmiştir.^{21,22} Çalışmamızda tespit edilen RNFL kalınlığındaki incelmeye migrene bağlı merkezi sinir sistemindeki nörodejeneratif değişikliklere ve kronik vazospazma sekonder oluşan iskemiye bağlı geliştiğine inanıyoruz.

Sonuç olarak yapısal ve fonksiyonel normal retina ve koroid damarlanması retina fonksiyonu için esas teşkil etmektedir. Anormal koroid kan hacmi ve/veya azalmış santral retinal arter kan akımı fotoreseptör fonksiyonlarında bozulmaya, gangliyon hücre kompleksi ve sinir lifi tabakasında incelmeye neden olarak görme fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir.²⁰ Kronik migren hastalarında RNFL ve GHK kalınlığı ölçümleri tanıya katkı sağlayabilecek objektif bir yöntem olarak gelecek vaat etmektedir. Fakat daha geniş serilerle elde edilecek destekleyici veriler gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1069-75.
2. Tan FU, Akarsu C, Güllü R. Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients. *Acta Neurol Scand* 2005;112:19-23.
3. Marmor MF, Zrenner E. Standart for clinical electroretinography 1994 update: *Doc Ophtalmol* 1995;89:199-210.
4. Totan Y, Çekiç O. Görme ile ilgili elektrofizyolojik testler ve klinik uygulamaları. *MN Oftalmol* 1996;3:195-8.
5. Odom JV, Hobson R, Chao GM, et al. Visually evoked potentials predict postcataract extraction visual acuity. *Doc Ophtalmol* 1987;66:291-9.
6. Foerster MH, Li XX. Evaluation of the central retina and optic nerve function in media opasites. *Doc Ophtalmol* 1986;63:101-6.
7. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, et al. Chronic-migraine-classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol* 2012;8:162-71.
8. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, et al. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus-HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010;150:325-9.
9. Christensen GS, Kylstra JA. A Comparative study of the predicted postoperative visual acuity using the PAM and the Heine retinometer. *ARVO Abstract Book* 1993.
10. Xu W, Yao K, Shentu X. The comprasion of two methods to predict the postoperative visual acuity of cataractous patients. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2001;37:121-4.
11. Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:319-49.
12. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1020-6.
13. MacClellan LR, Mitchell BD, Cole JW, et al. Familial aggregation of ischemic stroke in young women: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Genet Epidemiol* 2006;30:602-8.
14. Killer HE, Forrer A, Flammer J. Retinal vasospasm during an attack of migraine. *Retina* 2003;23:253-4.
15. Hu K, Lei B, Kiljstra A, et al. Male sex, erytema nodosum, and electroretinography as predictors of visual prognosis after cataract surgery in patients with Behçet disease. *J Cactract Refract Surgery* 2012;38:1382-8.
16. Kara SA, Erdemoğlu AK, Karadeniz MY, et al. Color Doppler sonography of orbital and vertebral arteries in migraineurs without aura. *J Clin Ultrasound* 2003;31:308-14.
17. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia* 2012;32:785-95.
18. Larrosa-Campo D, Ramón-Carbajo C, Para-Prieto M, et al. Migraine as a vascular risk factor. *Rev Neurol* 2012;55:349-58.
19. Gipponi S, Scaroni N, Venturelli E. Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients. *Neurol Sci* 2013;34:841-5.
20. Shiragami C, Shiraga F, Matsuo T, et al. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients withndiabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:436-42.
21. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, et al. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics* 2011;8:117-32.
22. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2013;33:58-61.