






## Migren Hastalarında Parasempatik Sistemin Pupiller Cevaptaki Etkinliği

### A Shift of the Pupillary Balance Towards the Parasympathetic System in Migraine Patients with Aura

Sevim KUYUMCU KAVUNCU<sup>1</sup> , Pınar NALÇACIOĞLU<sup>2</sup> , Nalan H. GÜNEŞ<sup>3</sup> , Dilara ÖZKOYUNCU<sup>1</sup> , Caner KARA<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Bölümü, Ankara Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Zübeyde Hanım Kadın Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Auralı migren hastalarındaki dinamik ve statik pupillometrik ölçümlerin yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı bireylerle karşılaştırılması ve analiz edilmesi.

**Yöntem:** Bu kesitsel çalışmaya 34 migren ve 37 kontrol grubu dahil edilmiştir. Statik pupillometri ölçümleri skotopik, mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik pupil çapları (PÇ) nı içermektedir. Dinamik pupillometri ölçümleri ise dinlenme çapı, pupil kontraksiyon amplitüdü, pupil kontraksiyon latansı, pupil kontraksiyon süresi, pupil kontraksiyon hızı, pupil dilatasyon latansı, pupil dilatasyon süresi ve pupil dilatasyon hızından oluşmaktaydı. Tüm olgular, ataksız dönemde değerlendirildi. Pupillometrik ölçümler otomatik, kantitatif pupillometri cihazı kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Ataksız dönemde, migren grubu ile sağlıklı grup arasında statik

ve dinamik pupillometrik parametresi değerlerinden, pupil kontraksiyon latansı dışında belirgin farklılık yoktu. Pupil kontraksiyon latansı, migrenli grupta sağlıklı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Ayrıca, migren grubunda, iki göz arasındaki skotopik PÇ istatistiksel olarak farklı idi ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Ağrısız dönemdeki auralı migren hastalarında, iki göz arasında skotopik PÇ' nda fark olması ve pupil kontraksiyon latansının düşük olmasının, pupil ışık refleksindeki cevabın parasempatik sisteme doğru kaydığını göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Dinamik pupillometri parametreleri, migren hastaları, pupil kontraksiyon latansı, skotopik pupil çapı, statik pupillometri parametreleri.

#### ABSTRACT

**Introduction:** To analyze the static and dynamic pupillometrics in migraine patients with aura and compare these parameters to those in age- and sex-matched healthy participants.

**Methods:** This cross-sectional study included 34 patients with migraine and 37 healthy participants as a control group. The static pupillometrics consisted of scotopic pupil diameter (PD), mesopic PD, and low and high photopic PD. The dynamic pupillometrics were as follows: the initial diameter, amplitude of pupil contraction, latency of pupil contraction, duration of pupil contraction, velocity of pupil contraction, latency of pupil dilation, duration of pupil dilation, and velocity of pupil dilation. All participants were evaluated during a headache-free period. An automatic quantitative infrared pupillometry system was used to examine the pupillary characteristics of the eyes.

**Results:** The static and dynamic pupillary parameters except the latency of pupil contraction did not significantly differ between the migraine patients during an attack-free period and the healthy participants. The latency of pupil contraction was significantly lower in migraine group than healthy subjects. Also, the scotopic PD differed significantly in the inter-eye comparison within migraine patients ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** A significant inter-eye difference in scotopic PD values and the lower latency of pupil contraction in migraine patients with aura in the headache-free period might be attributed to a shift of the pupillary balance towards the parasympathetic system.

**Keywords:** Dynamic pupillary parameters, latency of pupil contraction, migraine patients, scotopic pupil diameter, static pupillary parameters

**Cite this article as:** Kuyumcu Kavuncu S, Nalçacıoğlu P, Güneş NH, Özkoyuncu D, Kara C. Migren Hastalarında Parasempatik Sistemin Pupiller Cevaptaki Etkinliği. Arch Neuropsychiatry 2022; 59:268–273.

#### GİRİŞ

Migren sık rastlanan, ataklarla gelen baş ağrıları ile karakterize çeşitli klinik özelliklere sahip, kronik nörovasküler bir hastalık olup, alta yatan mekanizması tam anlaşılamamıştır. Literatürde, migren hastalarında otonom sinir sistemi aktivasyonunu araştıran farklı sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttur. Klinik bulguların çeşitliliği ve objektif tanılabilir veriler, migren hastalarında sempatik sinir sistemi fonksiyon bozukluğunu

göstermektedir (1–3). Bremner (4), migren hastalarında parasempatik sinir sistemi düzenlenerek migren ataklarının engellenebileceğini savunmaktadır.

Pupilla çapının (PÇ) değerlendirilmesi, otonom sinir sistemini (OSS) analiz etmenin pratik, kullanışlı ve girişimsel olmayan bir yöntemidir

## Öne Çıkan Noktalar

- Migrende pupilla farklılığı otonom sistem dengesindeki kaymadan kaynaklanabilir.
- Migren grubunda gözler arasında skotopik pupilla çapı daha düşük bulundu.
- Skotopik PÇ değeri hariç, migrende tüm parametreler benzerdi

(1). Pupillometrik değerler üzerinde migrenin etkisini incelemek için farklı cihazlarla, çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ortamdaki ışık miktarını standardize eden, kantitatif ölçüm veren, girişimsel olmayan, yeni jenerasyon pupillometri cihazları objektif ve tekrarlanabilir ölçümlerle, statik ve dinamik pupilla parametrelerini ölçülebilmektedir (5–7).

Bu çalışmanın amacı; auralı migren hastalarında baş ağrısı olmayan dönemde yeni geliştirilmiş, otomatik pupillometri cihazı kullanılarak, elde edilen verileri sağlıklı grup ile karşılaştırmak ve migren hastalarında sempatik veya parasempatik sistem bozukluğunun rolünü değerlendirerek altta yatan olası mekanizmayı anlamaya çalışmaktır.

## YÖNTEM

Bu ileriye dönük, kesitsel çalışmada Ocak-Eylül 2019 tarihleri arasında Ankara Ulucanlar Göz Eğitim Araştırma Hastanesi Nöro-oftalmoloji Bölümünde yapılmıştır. Çalışmaya, nöroloji bölümünden migren tanısı ile takipli kliniğimize yönlendirilen 37 migren hastası dahil edildi. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş herhangi bir sistemik ya da göz hastalığı olmayan 37 sağlıklı bireyden oluşmaktaydı. Çalışmanın protokolü Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Numara: 15/1766, Tarih: 26.12.2018). Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak düzenlendi. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hem çalışma hem kontrol grubundaki katılımcıların; Snellen eşeliyle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), refraksiyon değerleri, pnömotometre ya da Goldman aplanasyon tonometresiyle yapılan göz içi basıncı (GİB) ölçümü, biyomikroskopik ve Goldman üç aynalı lensiyle yapılan gonyoskopik muayeneleri, dilate edilmeden göz dibi değerlendirilmesini içeren kapsamlı göz muayeneleri yapıldı. Kıırma kusuru değerleri kaydedildi. Sferik değere, varsa silindirik refraksiyon değerinin yarısı eklenerek hesaplandı. Renkli görme, Ishahara kartları ile ölçüldü. Göz hareketleri tüm bakış yönlerinde değerlendirildi. Afferent Pupilla reaksiyonu, ışık kalemi kaynağıyla yapılan sallanan fener testiyle belirlendi. Migren grubundaki hastalar, Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu tarafından belirtilen kriterlere (8) uymakta ve Nöroloji kliniğinde en az 12 aydır takipteydi. Hastaların tüm demografik ve klinik özellikleri kayıt altına alındı. Migren tipi, eşlik eden belirtiler (bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi), hastalık süresi, 3 aylık dönemde geçirilen atak sayısı ve atakların süresi değerlendirildi. Kıırma kusuru olarak 3 diyoptriye (D) kadar miyopi ya da hipermetropi ile 1D'ye kadar olan astigmatizma çalışmaya dahil edildi (9).

De Marinis ve ark. (10) nın çalışması refrans alınarak, migren atakları sonrası etkinin devam etmesi nedeniyle ölçümler, en son migren atağından en erken bir hafta sonra olacak şekilde planlandı. Hem migren hem de kontrol grubu sigara ve alkol kullanmamaktaydı. Ambliyopisi olanlar, daha önce göz içi cerrahisi geçirmiş olanlar, kafa ve orbita travması geçirmiş olanlar, sistemik hastalığı veya uyku bozukluğu olanlar, migren ya da kronik ağrı için profilaktik ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, iris ve pupilla anomalileri (sineşi, sfinkter yırtığı, anizokori ya da kolobomlar) ya da pupiller yanıtı etkileyebilecek tropikamid,

siklopentolat, pilokarpin, antidepresan ve narkotik ilaç alanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, son dört saat içinde kafein almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Lens opasitesi sınıflandırma sistemi III'e (11) göre Evre 2'den daha yoğun kataraktı olan hastaları da çalışmaya dahil etmedik. Migren hastalarını, intermitan açılı kapanması glokomundan ayırt etmek için Goldman 3 aynalı lensle açılı muayenesi yapıldı. Tüm ölçümler; aynı tecrübeli teknisyen tarafından otomatik kantitatif pupillometri cihazıyla yapıldı (MonPack One, Vision Monitor System, Metrovision, Perenchies, Fransa). Cihaz, yakın kızılötesi aydınlatma ile yüksek çözünürlüklü bir kamera (880 nm) sistemine sahip olup, tamamen karanlık bir ortamda her iki gözden eş zamanlı ölçüm alabilmektedir. Mavi (465 nm), yeşil (523 nm) ve kırmızı (632 nm) ışık yayan diyot kaynaklarını birleştiren tam alanlı bir arka ışıktan elde edilen beyaz ışık uyarısı pupillometri ölçümleri için kullanıldı. Bu pupillometri sistemi hem statik hem dinamik pupillometri ölçümlerinin yüksek doğruluk düzeyi ile ölçülebilmesine imkân sağlamaktadır (doğruluk=0,1 mm) (12, 13).

Tüm katılımcılara ölçümler ardışık olarak yapılarak veri analizi için ortalama değerler alındı. Ölçüm yapan kişiden kaynaklanacak hataları en aza indirmek için; ölçümler cihazın otomatik algılama modunda yapıldı ve yalnızca yüksek kaliteli ölçümler kaydedildi. Pupiller cevaptaki diurnal değişimin etkisini (14) önlemek amacıyla tüm ölçümler günün aynı saatinde ( öğleden sonra 12.00-15.00 arasında) ve aynı ortam koşullarında gerçekleştirildi. Her hastaya test sırasında, pupilla fiksasyonunun stabil korunabilmesi için test alanının ortasındaki hedefe odaklanmaları istendi (Şekil 1A). Ayrıca, gözler optik sistemin fiksasyon aksı ve infrared kamera ile 5 derecelik açı içinde odaklanmışken alınan ölçümlerden elde edilen veriler istatistiksel analiz için kullanıldı. Cihazın otomatik analiz yazılım programı ile statik ve dinamik pupillometri ölçümleri yapıldı. Uygun ışık şartlarında doğru ölçüm yapmak için kişinin pupilla konturları, görüntülerde otomatik olarak işaretlendi (Şekil 1B).

Ardından, aşağıda belirtilen parametreler, etkili görsel uyarana verilen geçici ve ortalama cevapları takiben otomatik kantitatif yazılım ile analiz edildi: Kontraksiyon amplitüdü (mm); kontraksiyon ve dilatasyon hızı (mm/s); kontraksiyon ve dilatasyon latansı (ms); minimum, maximum, başlangıç ve ortalama PÇ (mm). İlk olarak statik perimetri testleri; belli aydınlatma seviyesinde pupilla büyüklüğünü ölçmek üzere uygulandı: Statik pupillometri ölçümleri ile skotopik (0,1 cd/m<sup>2</sup>), mezopik (1 cd/m<sup>2</sup>), düşük fotopik (10 cd/m<sup>2</sup>) ve yüksek fotopik (100 cd/m<sup>2</sup>) aydınlatma ortamlarında PÇ ölçülerek kaydedildi.

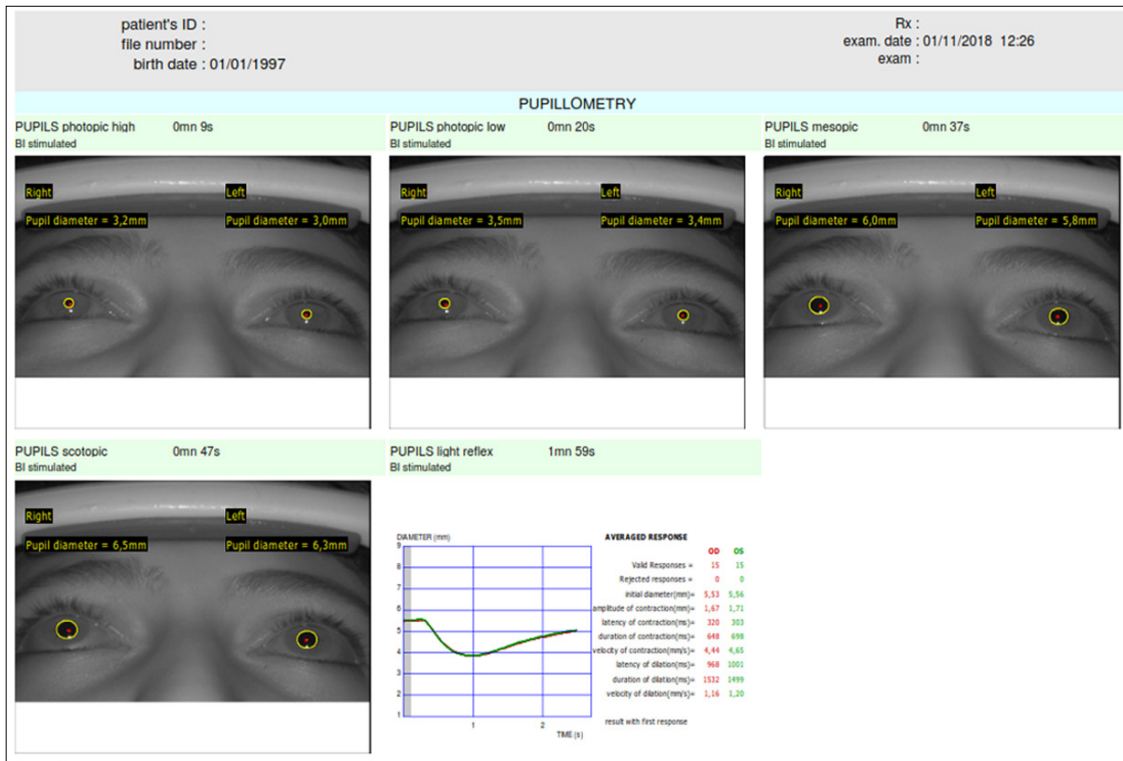
Beş dakikalık bir karanlık adaptasyonundan sonra, karanlık ortamda beyaz ışık flaş uyarısı verilerek 90 sn boyunca dinamik pupillometri ölçümleri yapıldı. Ölçümler, beyaz ışık flaş uyarısını takiben (stimülasyon AÇIK süresi: 200 ms; stimülasyon KAPALI süresi: 3.300 ms; toplam parlaklık: 100 cd/m<sup>2</sup>; toplam yoğunluk: 20 lüks) yapıldı. Her iki gözden gelen görüntüler gerçek zamanlı olarak (saniyede 30 görüntü) Minolta LS100 luminance meter (Vision Monitor System, Metrovision, Perenchies, Fransa) ile ölçülen aydınlatma altında alındı. Uygun görsel uyarılara (ışığın yanıp sönmelerine) verilen ortalama cevap, aşağıdaki parametreler kullanılarak ölçülmüştür: Dinlenme PÇ, pupil kontraksiyon latansı, pupil kontraksiyon amplitüdü, pupil kontraksiyon süresi, pupil kontraksiyon hızı, pupil dilatasyon latansı, pupil dilatasyon süresi ve pupil dilatasyon hızıdır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için; SPSS Windows için 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Örneklem büyüklüğü t testine dayanan PS 3.1.2 (Dupont ve Plummer, 1997) versiyonu kullanılarak hesaplandı. Pupilla çapında 0,1 mm'lik farkın tespit edilmesi için %80 güç ve  $\alpha$  değeri: 0,05 ile her bir grup için katılımcı sayısı 24 olarak hesaplandı. Sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sağ ve sol göz arasındaki korelasyonun belirlenmesinde, normal dağılıma uyan parametreler için Pearson korelasyonu ve normal



**Şekil 1. A, B.** Resimde otomatik kantitatif pupilla ölçüm sistemi gösterilmektedir (A). Otomatik sayısal pupillometri ölçüm sistemi ile yapılan statik ve dinamik pupillometri çıktısı görülmektedir (B).



dağılıma uymayan parametreler için Spearman korelasyon testi yapıldı ve istatistiksel verilerin kaybindan kaçınmak için, grup karşılaştırmalarında her bir göz için tüm ölçümlerin ortalaması kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile bakıldı. Pupillometrik parametrelerin, gruplar arasında karşılaştırılmasında, yaş, cinsiyet, refraksiyon değerlerinin etkisini kontrol edebilmek için kovaryans analizi (ANCOVA) kullanıldı. Gözler arasında kıyaslama için normal dağılıma uyan parametreler için Paired sample t testi, normal dağılıma uymayan parametreler için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Migren hastalarının 26 (%76,5)'sı kadın ve 8 (%23,5)'i erkek olup ortalama yaş  $36,7 \pm 9,4$  yıl (20–63 yıl) idi. Kontrol grubunun 25 (%67,6)'i kadın, 12 (%32,4)'si erkek olup yaş ortalaması  $35,2 \pm 10,3$  yıl (18–55 yıl) idi. Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlendi.

Skopik PÇ, mezopik PÇ, düşük ve yüksek fotopik PÇ'ni içeren tüm statik parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı. Statik pupillometrik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (ANCOVA test,  $p > 0,05$ ). Migren ve sağlıklı grupların statik pupillometri değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Pupil kontraksiyon latansı dışındaki dinamik pupillometri parametreleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (ANCOVA test,  $p > 0,05$ ) ve pupil kontraksiyon latansı migren grubunda kontrol grubundan daha düşük olarak tespit edildi (ANCOVA test,  $p = 0,001$ ).

Migrenli ve sağlıklı olgulardaki pupil kontraksiyon latansının kutu grafiği diaframı Şekil 2'de gösterilmiştir. Her iki grubun dinamik pupillometri özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tüm statik ve dinamik pupillometri parametreleri, hem migrenli hem de sağlıklı kontrol grubunda her iki göz için ayrı ayrı kıyaslandı. Statik

**Tablo 1.** Migren ve sağlıklı grubun demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Migren grup (n=34) (min-max)	Sağlıklı grup (n=37) (min-max)	p değeri
Yaş, yıl (ort±SS)	36,7±9,4 (20-63)	35,2±10,3 (18-55)	0,527 <sup>1</sup>
Kadın/Erkek (n,%)	26 (%76,5)/8 (%23,5)	25(%67,6)/12(%32,4)	0,405 <sup>1</sup>
Kırma kusuru (D) (ort±SS)	-0,2±1,1 (-3-1)	-0,4±1,2 (-3,0-2)	0,173 <sup>s</sup>

<sup>1</sup>Independent testi; <sup>k</sup>Ki-kare testi; <sup>s</sup>Mann-Whitney U testi, (D): Diyoptri.

**Tablo 2.** Migren hastalarının klinik özellikleri (n=34)

Parametreler	Migren grubu (min-max)
Hastalık süresi (yıl) (ort±SS)	9,3±6,2 (2-23)
Atak sayısı <sup>¶</sup> (ort±SS)	3,9±1,7 (1-8)
Aura, n (%) <sup>*</sup>	34 (%100)
Fotofobi	18 (%53)
Kulak çınlaması	12 (%35,3)
Görsel semptomlar	10 (%29,4)

<sup>¶</sup> : Üç ayda bir.

**Tablo 3.** Migren ve sağlıklı grupların statik pupillometri değerleri

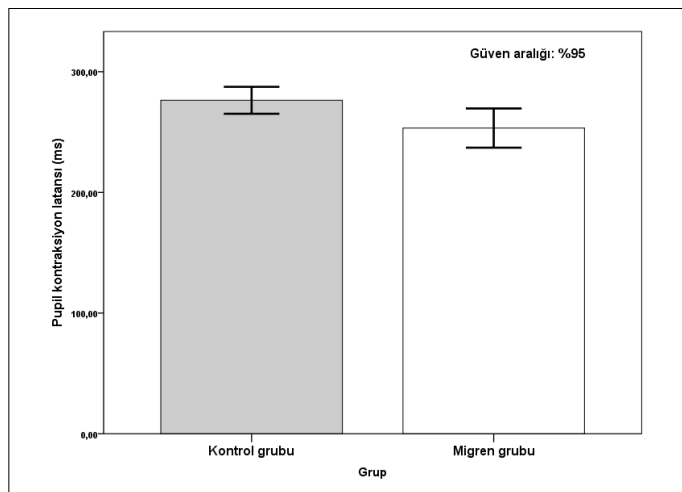
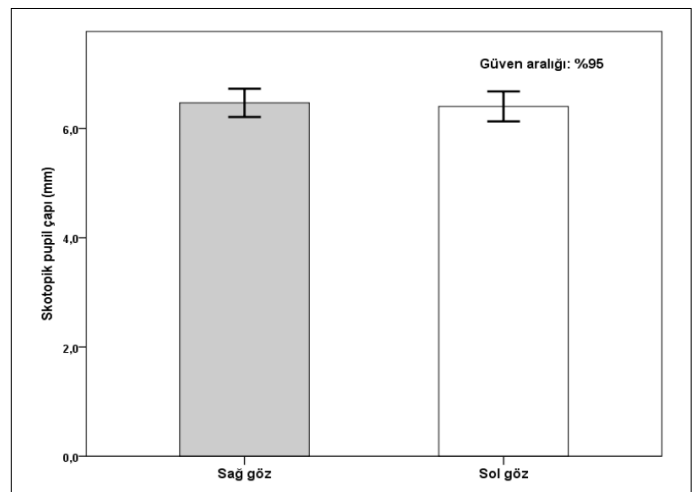
Parametreler (mm)/ (ort±SS)	Migren grubu (n=34) (min-max)	Sağlıklı grup (n=37) (min-max)	p*
Ort. Skotopik PÇ	6,4±0,8 (4,3-8,1)	6,4±1,1 (3,1-8,5)	0,406
Ort. Mezopik PÇ	4,7±0,7 (3,4-6,3)	5,0±0,9 (3,5-6,8)	0,596
Ort. Düşük Fotopik PÇ	3,8±0,6 (2,6-4,8)	3,6±0,6 (2,7-5,3)	0,470
Ort. Yüksek Fotopik PÇ	3,1±0,4 (2,4-4,2)	3,0±0,4 (2,2-3,7)	0,124

Ort: Ortalama, PÇ: Pupil çapı , <sup>\*</sup>Kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılarak yaş, cinsiyet ve kırma kusuru için düzeltme yapıldıktan sonraki p değerleri.

**Tablo 4.** Migren ve sağlıklı grupların dinamik pupillometri ölçümleri

Parameterler ort±SS (min-max)	Migren grup (n=34)	Sağlıklı grup (n=37)	P değeri*
Dinlenme çapı (mm)	5,8±0,7 (3,8-7,3)	5,8±0,8 (4,2-7,5)	0,650
Pupil çapı amplitüdü (mm)	1,8±0,3 (1,2-2,4)	1,9±0,3 (1,5-2,7)	0,211
Pupil kontraksiyon latansı (ms)	253,3±46,5 (105-333)	276,3±33,5 (177-331)	<b>0,001</b>
Pupil kontraksiyon süresi (ms)	637,7±78,5 (528,5-919)	609,4±56,3 (540-766)	0,296
Pupil kontraksiyon hızı (mm/s)	5,7±1,0 (3,7-7,6)	5,9±0,9 (4,3 to 8,2)	0,597
Pupil dilatasyon latansı (ms)	889±55 (817-1012)	885±71 (799-1083)	0,448
Pupil dilatasyon süresi (ms)	1571±55 (1448-1682)	1595±69 (1415-1699)	0,554
Pupil dilatasyon hızı (mm/s)	2,2±0,5 (1,5-3,6)	2±0,5 (1,5-3,6)	0,202

<sup>\*</sup>Kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılarak yaş, cinsiyet ve kırma kusuru için düzeltme yapıldıktan sonraki p değerleri

**Şekil 2.** Migrenli ve sağlıklı olgulardaki pupil kontraksiyon latansının kutu grafiği diaframı.**Şekil 3.** Migren hastalarında, skotopik pupillometri değerlerinin kutu grafiği diaframı.

**Tablo 5.** Migren ve sağlıklı grupların sağ ve sol gözünün statik pupillometri değerleri

Parametreler, ort±SS (range)	Migren grup (n=34)			Kontrol grup (n=37)		
	Sağ göz	Sol göz	p*	Sağ göz	Sol göz	p*
Skotopik PÇ (mm)	6,5±0,7 (4,3-8)	6,4±0,8 (4,2-8,1)	<b>0,041</b>	6,3±1,1 (3,1 to 8,5)	6,4 ± 1,1 (3,1 to 8,4)	0,09
Mezopik PÇ (mm)	4,7±0,7 (3,4-6,4)	4,7±0,7 (3,3-6,2)	1,0	5,0±0,9 (3,5-6,7)	5,0±1,0 (3,4-6,9)	0,599
Düşük Fotopik PÇ (mm)	3,8±0,6 (2,6-4,9)	3,8±0,6 (2,6-4,8)	0,474	3,6±0,6 (2,7-5,3)	3,6±0,6 (2,7-5,2)	0,413
Yüksek Fotopik PÇ (mm)	3,1±0,4 (2,4-4,1)	3,2±0,4 (2,4-4,2)	0,203	3,0 ± 0,4 (2,2-3,8)	3,0±0,4 (2,2-3,6)	0,442

\*Paired sample t testi

**Tablo 6.** Migren ve kontrol gruplarının sağ ve sol gözünün dinamik pupillometri değerleri

Parametreler, ort±SS	Migren grup (n=34)			Sağlıklı grup (n=37)		
	Sağ göz	Sol göz	p*	Sağ göz	Sol göz	p*
Dinlenme çapı (mm)	5,8±0,7 (7,4-3,9)	5,8±0,8 (7,2-3,7)	0,905*	5,7±0,8 (4,2-7,5)	5,8±0,8 (4,2-7,4)	0,057*
Pupil kontraksiyon latansı (ms)	250±61(69-330)	258±52 (79-336)	0,768*	277±31 (188-331)	275±38 (166-338)	0,884*
Pupil kontraksiyon amplitüdü (mm)	1,8±0,3 (1,2-2,1)	1,8±0,3(1,2-2,2)	0,516*	1,9±0,3 (1,2-2,5)	1,9±0,3 (1,4-2,6)	0,895**
Pupil kontraksiyon süresi (ms)	630±107 (507-919)	644±77 (534-827)	0,214*	604±55 (515-778)	615±70 (507-800)	0,33**
Pupil kontraksiyon hızı (mm/s)	5,8±1,1 (3,6-7,8)	5,7±1,1 (3,7-8,4)	0,878*	5,9±0,9 (4,2-8,1)	5,9±1 (4,2-8,3)	0,925*
Pupil dilatasyon latansı (ms)	885±72 (769-1034)	892,7±53 (804-1004)	0,388*	882±70 (766-1099)	888±80 (769-1131)	0,370**
Pupil dilatasyon süresi (ms)	1576±81 (1334-1699)	1566±74 (1336-1699)	0,754*	1599±72 (1401-1734)	1591±97 (1245-1697)	0,856**
Pupil dilatasyon hızı (mm/s)	2,3±0,5 (1,6-3,6)	2,2±0,6 (1,3-3,6)	0,060*	2±0,6 (1,1-3,7)	2±0,5 (1,1-3,5)	0,330**

\*Paired sample t-testi , \*\*Wilcoxon signed rank testi

pupillometri parametreleri açısından skotopik PÇ, sadece migrenli grupta her iki göz arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklıydı (eşleştirilmiş t testi, p=0,041). Migren hastalarında, sağ ve sol gözdeki skotopik pupillometri değerleri kutu grafiği Şekil 3'te gösterilmektedir. Tablo 5'te sağ ve sol gözde migren ve kontrol grubunun statik pupillometri parametrelerinin değerleri sunulmuştur. Dinamik pupillometri parametreleri için, sağ ve sol gözler kendi aralarında kıyaslandığında hem migren hem sağlıklı grupta, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05). Migren ve kontrol grupların dinamik pupillometri parametreleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Son zamanlarda yapılan toplumsal ve popülasyon tabanlı çalışmalar değerlendirildiğinde, migrenin tüm toplumda görülme sıklığı %11,6' dır (15). Migren patofizyolojisini belirlemek için pek çok çalışma düzenlenmiş, ancak altta yatan mekanizma tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Literatürdeki çalışmalar, migren hastalarında atak sırasında ve ataksız dönemde PÇ ve pupilla ışık cevabındaki anormallikleri göstermektedir (2, 3, 16, 17). Ancak, migren hastalarında OSS' nin etkisi tartışmalıdır.

Farklı infrared pupillometri cihazları ile pupillometrik parametreleri araştıran sınırlı sayıda çalışma planlanmıştır. Ancak, farklı yöntem ve gereçlere dayanan bu çalışmalar, farklı sonuçlar ortaya koymuş ve bu çalışmaların sonuçlarını birbiriyle kıyaslamayı zorlaştırmaktadır. Ortam aydınlatması, ışık uyarının yoğunluğundaki farklılıklar ve testi yapana bağlı hatalar pupilla parametrelerinin değerlendirilmesinde önemli farklılıklara yol açabilmektedir (18).

Dinlenme PÇ'ı sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge ile oluşmaktadır (18). Dinlenme PÇ ve pupil dilatasyon hızı sempatik sistem aktivasyonunun etkisinden dolayı (19, 20), pupil kontraksiyon latansı, hızı ve amplitüdü parasempatik sistem aktivasyonunu göstermektedir (19).

Hemen hemen yapılan tüm çalışmalarda ortak sonuç; migren hastalarındaki OSS düzensizliklerinden kaynaklanan pupilla cevabındaki farklılıkların baş ağrısı atağından sonraki ilk hafta içerisinde olduğunu göstermektedir. Ancak biz çalışmamızda, migren hasta grubunda

düşük pupil kontraksiyon latansının ve iki göz arasındaki skotopik PÇ farkının, baş ağrısı atağının etkisinden bağımsız olduğunu gözlemledik. Çalışmamıza, en az 7 gün ataksız dönemi olan auralı migren hastalarını dahil ederek, dinamik ve statik pupillometrik parametreleri inceledik. Takiben, bu testlerden elde edilen parametrelerin verileri, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı grup ile karşılaştırıldı. Sağlıklı grup ile karşılaştırılan migren hastalarında düşük pupil kontraksiyon latansı tespit edildi. Aynı zamanda, çalışmamızda migren hastalarının her bir gözünün statik ve dinamik pupillometri ölçümlerini karşılaştırdık.

Skotopik PÇ değeri hariç, migren grubunda her iki göz arası karşılaştırmada tüm statik ve dinamik pupilla parametreleri farklı değildi. Skotopik PÇ değerleri, sol gözde, sağ göze göre daha düşük iken; migren grubundaki hastaların her bir gözünde dinlenme PÇ açısından fark yoktu. Bu sonuç; karanlıkta migren hastalarında, gözler arasındaki pupilla dilatasyonunun eşit olmamasından kaynaklanmış olabileceğini düşündürdü. Dolayısıyla, bu bulgu bize, migren hastalarında, kısmi bir sempatik fonksiyon kaybının olabileceğini göstermektedir. Yıldız ve ark. (21)'nin yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, auralı hastalarda, ataklı dönemde, ataksız döneme göre, ortalama dinlenme PÇ'nin daha küçük olduğu, böylelikle okülosemptomatik aktivitenin azaldığını göstermişlerdir. Diğer yandan Cambran ve ark. (3), aproklonidin testi ile, migren hastalarında pupil kontraksiyon latansında uzama tespit etmiş, bu durumu kısmi sempatik pupiller fonksiyon kaybı olarak raporlamışlardır. Pupil dilatatör kasındaki artmış  $\alpha$ -1 reseptör duyarlılığının, kısmi otonom sempatik sistem hipofonksiyonu nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir (3). Bundan dolayı, migren hastalarında, semptomatik ajanların kullanılması, migreni olmayan hastalarda gözlenmeyen farklı otonom cevapları ortaya çıkarabilmektedir (16, 22).

Ancak, dinlenme PÇ ve pupilla dilatasyonu parametrelerinde esas olarak kontrolün sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesinde olması (19, 20), altta yatan mekanizmanın, sadece sempatik işlev bozukluğu olarak açıklanmasını zorlaştırmaktadır. Cambran ve ark. (3) çalışmasının aksine, biz çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migren grubunda daha düşük pupil kontraksiyon latansını, hipersensitivite testi kullanmadan ortaya çıkardık. Bilindiği üzere; pupil kontraksiyon latansı, ışıkla uyarım cevabını takiben pupil kontraksiyonunun başlangıcı arasındaki süredir.

Bu sürenin kısalması artmış parasempatik aktivite olarak değerlendirilir. Elde ettiğimiz bu sonuç; migren hastalarında pupil fonksiyonlarında artmış parasempatik innervasyon aktivitesi olabileceğini düşündürdü. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, migren hastalarında artmış parasempatik aktivite tespit edilmiştir. Bu çalışmada migren hastalarında fizyolojik stress testi olarak soğuk buz kompresyonu uygulanarak periferik OSS'nin uyarılması amaçlanmıştır (23). Migren hastalarında sempatik uyarımı takiben 5 dak. sonra pupil kontraksiyon hızında belirgin bir artış tespit edilmiş ve bunun sonucunda ataksız dönemde, sempatik uyarıyı takiben artmış bir parasempatik aktivite ortaya koyulmuştur (23). Ancak bu çalışmaya, ölçümden önce veya sonra en az 48 saatlik baş ağrısız bir dönemde olan migrenli hastalar dahil edilmiştir. Ek olarak, bu çalışmada ölçümler, monooküler pupillometri cihazı kullanılarak yapılmıştır (23).

Çalışmamızda, hem gruplar arası hem de migren grubunda her bir göz arasında pupil dilatasyon süresi açısından fark yoktu. Bu sonuçla birlikte, migren grubunda gözler arası düşük skotopik PC' nin tespit edilmesini sempatik fonksiyonda azalma olarak değerlendirmekteyiz. Ancak, migren hastalarındaki benzer diğer tip baş ağrısı olan hastalarda, olası azalmış sempatik fonksiyona bağlı, atipik pupillometrik kayıtlar skotopik şartlarda elde edilebilir. Ayrıca migren grubunda, dinlenme PC' nda fark olmaksızın, düşük skotopik PC'nin varlığı ve düşük pupil kontraksiyon latansı dikkate alındığında pupilla ışık cevabında, parasempatik sistem yönüne doğru dengeyin kayma eğiliminde olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın bazı eksikliklerini de belirtmememiz gerekiyor. Öncelikle hastalar migren atağı sırasında değerlendirilememiştir. Bunun sebebi; atak sırasında, hastaların etik açıdan ölçümlerini yapmanın uygun olmayacağı düşünülmüştür. Ayrıca, tipik olarak 30 dakikadan az süren atak süresinde hastalara test yapılması güç olacaktır. İkinci olarak, mevcut artmış duyarlılığı gösterebilmek için sempatik ya da parasempatik sistemi uyuracak herhangi bir uyarıcı test uygulanmamıştır. Ayrıca, pupillometrik ölçümler; yaş, cinsiyet ve diurnal ritm etkisini sınırlandırmak amacıyla, birbirine benzer gruplarda belirli zaman aralığında (öğleden sonra 12.00-15.00) alınmıştır (13,18).

Literatürdeki diğer çalışmaların aksine, çalışmamızda belirlenmiş, standart aydınlatma koşullarında yapılan, kantitatif pupillometrik parametreler elde edilmiştir. Ek olarak, tüm dinamik pupillometrik parametreler, otonom denge kaybındaki küçük değişikliklere duyarlı otomatik binoküler infrared pupillometri cihazıyla tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, migrenle ilişkili pupil ışık cevabındaki bozukluğun patofizyolojisinde SSS ve parasempatik sinir sistemi (PSS) aktivitenin ötesinde alta yatan daha farklı mekanizmaları ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

**Etik Komite Onayı:** Çalışmamızın protokolü Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Numara: 15/1766, Tarih: 26.12.2018).

**Hasta Onamı:** Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak düzenlendi. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- SKK, NHG; Tasarım- SKK, NHG; Denetleme- (-); Kaynaklar- (-); Malzemeler- (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- DÖ, NHG; Analiz ve/veya Yorum- SKK, PN; Literatür Taraması- SKK, PN, DÖ; Yazıyı Yazan- SKK, PN; Eleştirel İnceleme - SKK, PN, CK.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu makale için herhangi bir ticari destek almamışlardır.

## KAYNAKLAR

1. Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache* 2004;44:53-64. [Crossref]
2. Drummond PD. Disturbances in ocular sympathetic function and facial blood flow in unilateral migraine headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:121-125. [Crossref]
3. Cambron M, Maertens H, Paemeleire K, Crevits L. Autonomic function in migraine patients: ictal and interictal pupillometry. *Headache* 2014;54:655-662. [Crossref]
4. Bremner F. Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clin Auton Res* 2009;19:88-101. [Crossref]
5. Zafar SF, Suarez JI. Automated pupillometer for monitoring the critically ill patient: a critical appraisal. *J Crit Care* 2014;29:599-603. [Crossref]
6. Hsieh YT, Hu FR. The correlation of pupil size measured by Colvard pupillometer and Orbscan II. *J Refract Surg* 2007;23:789-795. [Crossref]
7. Bootsma S, Tahzib N, Eggink F, de Brabander J, Nuijts R. Comparison of two pupillometers in determining pupil size for refractive surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:324-328. [Crossref]
8. Headache Classification Committee of The International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211. [Crossref]
9. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Yetkin E, Doguizi S, Yilmazbas P. Static and Dynamic Pupillary Characteristics in Clinically Unilateral Pseudoexfoliation Syndrome. *J Glaucoma* 2018;27:552-557. [Crossref]
10. De Marinis M, Assenza S, Carletto F. Oculosympathetic alterations in migraine patients. *Cephalalgia* 1998;18:77-84. [Crossref]
11. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL ve ark. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-836. [Crossref]
12. Marcuti A, Cesaro M, Napoli D, Sorge RP, Ricci F, Mancino R ve ark. Evaluation of pupillary response to light in patients with glaucoma: a study using computerized pupillometry. *Int Ophthalmol* 2014;34:1241-1247. [Crossref]
13. Aydogmus Y, Uzun S, Gundogan FC, Ulas UH, Ebiloglu T, Goktas MT. Is overactive bladder a nervous or bladder disorder? Autonomic imaging in patients with overactive bladder via dynamic pupillometry. *World J Urol* 2017;35:467-472. [Crossref]
14. Zele AJ, Feigl B, Smith SS, Markwell EL. The circadian response of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *PLoS One* 2011;6:e17860. [Crossref]
15. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci* 2017;372:307-315. [Crossref]
16. Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, Gomi S. Noradrenergic nervous activity in migraine. *Arch Neurol* 1984;41:951-955. [Crossref]
17. Mylius V, Braune HJ, Schepelmann K. Dysfunction of the pupillary light reflex following migraine headache. *Clin Auton Res* 2003;13:16-21. [Crossref]
18. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Doguizi S, Inanc M, Yilmazbas P. Static and dynamic pupillometry data of healthy individuals. *Clin Exp Optom* 2018;101:659-665. [Crossref]
19. Micieli G, Tassorelli C, Martignoni E, Marcheselli S, Rossi F, Nappi G. Further characterization of autonomic involvement in multiple system atrophy: a pupillometric study. *Funct Neurol* 1995;10:273-280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8837991/>
20. Smith SA, Smith SE. Bilateral Horner's syndrome: detection and occurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:48-51. [Crossref]
21. Yıldız MB, Yıldız E, Balci S, Hasirci Bayir BR, Çetinkaya Y. Effect of migraine attack on pupil size, accommodation and ocular aberrations. *Eur J Ophthalmol* 2020;1120672120975334. [Crossref]
22. Boccuni M, Alessandri M, Fusco BM, Cangi F. The pressor hyperresponsiveness to phenylephrine unmasks sympathetic hypofunction in migraine. *Cephalalgia* 1989;9:239-245. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1046/j.1468-2982.1989.0904239.x>
23. Eren OE, Ruscheweyh R, Schankin C, Schöberl F, Straube A. The cold pressor test in interictal migraine patients - different parasymphathetic pupillary response indicates dysbalance of the cranial autonomic nervous system. *BMC Neurol* 2018;18:41. [Crossref]