



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**MİGREN TANISI ALAN KADINLARDA VARSAYILAN
MOD AĞI (DEFAULT MODE NETWORK=DMN)
YAPILARININ HACMİ İLE 2D:4D PARMAK ORANI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

RAMAZAN ÇETİN

Anatomi Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1005



BALIKESİR
2025

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİGREN TANISI ALAN KADINLARDA VARSAYILAN MOD
AĞI (DEFAULT MODE NETWORK=DMN)YAPILARININ
HACMI İLE 2D:4D PARMAK ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

RAMAZAN ÇETİN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖMÜR KARACA

Anatomi Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1005

Proje No: 2023/113 Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2025



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Anatomi Anabilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde **Ramazan ÇETİN** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

“Migren Tanısı Alan Kadınlarda Varsayılan Mod Ağrı (Default Mode Network=Dmn)Yapılarının Hacmi İle 2d:4d Parmak Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi”

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından

DOKTORA TEZİ

olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13 /02 / 2025

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. İltar KUŞ
Balıkesir Üniversitesi
(**Başkan**)

Doç. Dr. Ömür KARACA
Balıkesir Üniversitesi
Üye (**Danışman**)

Doç. Dr. Muhammet Bora UZUNER
Bandırma Onyedli Eylül Üniversitesi
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Asım NALBANT
Bakırçay Üniversitesi
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Burak GÜLCEN
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Doktora Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 26 /02/2025 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

26/02/2025

İmza

Ramazan ÇETİN

İTHAF

Küçük Meleşimiz Kaan Atlas ÖZCAN'a...

TEŞEKKÜR

En başta tezimin yürütülmesinde ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, fikir ve tecrübeleriyle büyük destek olan, değerli danışman hocam **Sayın Doç. Dr. Ömür KARACA'ya**,

Doktora eğitimi almama vesile olan ve her türlü bilgi ve desteğini esirgemeyen Anatomi Anabilim Dalı Başkanı **Sayın Prof. Dr. İlter KUŞ'a**, lisansüstü eğitimimin ilk gününden bugüne, maddive manevi her türlü desteğini her an hissettiğim, fikirleri, sabrı ve desteğiyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, ayrıca tezin istatistiksel çalışmalarına yapmış olduğu özverili katkılarından dolayı **Sayın Doç. Dr. Emrah ÖZCAN'a**, çalışmamın yürütülmesinde, iyi niyeti, sabrı, bilgi ve tecrübeleriyle yardımlarını ve desteğini her an hissettiğim **Sayın Doç. Dr. Nermin TEPE'ye**, neşesi, enerjisi ve her daim güler yüzüyle bana büyük destek olan, bilgi birikimi ve tecrübelerinden yararlandığım **Sayın Dr. Öğr. Üyesi Burak GÜLCEN'e**, tezimin biyokimya çalışmalarımı büyük bir titizlikle yürüten, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım **Sayın Dr. Öğr. Üyesi Merve AKIŞ'a**,

Tez verilerinin toplanmasında gece gündüz demeden büyük sabır ve özen gösteren **Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı ve Biyokimya Laboratuvarı Personellerine**, çalışma süresince güler yüzleri, dua ve sabırları için **tüm katılımcılarımıza**,

Her an duaları ve destekleriyle yanımda olan **anneme, babama**, uzun yıllar akademik çalışmalarımın yoğunluklarından dolayı çoğu zaman birlikte vakit geçiremediğim, belki zamanlarından çaldığım güzel kızlarım **Gülce ve Yağmur'a**, yaşadığım tüm zorluklara rağmen sevgi ve desteğiyle hayallerime ulaşmama yardımcı olan **eşime**,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Ramazan ÇETİN

Şubat 2025

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Migren Tanımı ve Tarihçesi.....	4
2.2. Migrenin Epidemiyolojisi.....	5
2.3. Migrenin Sınıflandırılması.....	9
2.4. Migrenin Patofizyolojisi.....	11
2.5. Migren ve Steroid Seks Hormonları.....	14
2.6. Migren ve Varsayılan Mod Ağı (Default Mode Network).....	20
2.7. Migren ve 2D:4D ilişkisi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	32
4.1. Hormon Analiz Sonuçları.....	32
4.2. Hacimsel Verilere Ait Bulgular.....	33
4.3. 2D:4D Oranına Ait Bulgular.....	35
4.4. Yaş ile Hormon Düzeyleri Korelasyon Analizleri	36
4.5. Yaş ile Beyin Yapıları Korelasyon Analizleri	37
4.6. Beyin Yapıları ve Hormon Düzeyleri Korelasyon Analizleri.....	43
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	76
EKLER	77
Ek-1. Etik Kurulu Raporu	78
Ek- 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği	80

Ek-3. Parmak Uzunlukları Ölçüm Ve Kayıt Formu.....	83
---	-----------

ÖZET

MİGREN TANISI ALAN KADINLARDA VARSAYILAN MOD AĞI (DEFAULT MODE NETWORK=DMN) YAPILARININ HACMİ İLE 2D:4D PARMAK ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırma, migren tanısı alan kadınlarda beyin varsayılan mod ağı anatomik yapılarının hacimsel değerlendirilmesi ile 2D:4D parmak oranları, testosteron ve östrojen hormonu düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmaya, Kasım 2022 – Haziran 2024 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve migren tanısı alan 18-50 yaş arası 33 hasta ve 26 sağlıklı kadın katılımcı dahil edildi. Katılımcıların üç boyutlu, T1 ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiş, varsayılan mod ağı'na ait yapıların hacimleri volBrain yazılımı kullanılarak analiz edildi. Parmak uzunluk ölçümleri 0.01 mm'ye duyarlı dijital kumpas ile ölçülüp kaydedildi. Kan numuneleri enzime bağlı immünosorbent analiz yöntemiyle çalışıldı. Elde edilen veriler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı (SPSS) kullanılarak analiz edildi.

Araştırmada, kan östrojen ve testosteron hormon seviyesi, migren grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Ayrıca migren grubundaki katılımcıların her iki el 2D:4D parmak oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü ve eril tip parmak özelliği gösteriyordu ($p<0,01$). Çalışmamızda, migren hastalarında, sol polus frontalis ve sağ gyrus supramarginalis hacminde kontrol grubuna göre anlamlı derecede hacimsel azalma olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç olarak, düşük (eril tip) 2D:4D parmak oranı, birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıkta bir biyobelirteç olarak kabul görmektedir. Migren hastalarında görülen bu düşük oran ve beyin varsayılan mod ağı yapılarındaki hacimsel değişiklikler klinik anlamda hastalığın teşhisi ve tıropatik yaklaşımı anlamında faydalar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: 2D:4D, dmn, migren, östrojen, testosteron.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE VOLUME OF DEFAULT MODE NETWORK (DMN) STRUCTURES AND THE 2D:4D FINGER RATIO IN WOMEN DIAGNOSED WITH MIGRAINE

The study was conducted to investigate the relationship between volumetric assessment of brain default mode network anatomical structures and 2D:4D finger ratios, testosterone and estrogen hormone levels in women diagnosed with migraine.

The study included 33 patients aged 18-50 years with migraine and 26 healthy female participants between the ages of 18-50 years who were admitted to Balikesir University Health Practice and Research Hospital Neurology Outpatient Clinic between November 2022 and June 2024. Three-dimensional, T1-weighted brain magnetic resonance images of the participants were retrospectively evaluated and the volumes of the structures belonging to the default mode network were analyzed using volBrain software. Finger length measurements were measured with a digital caliper sensitive to 0.01 mm and recorded. Blood samples were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay. The data obtained were analyzed using Statistical Program for Social Sciences (SPSS).

In the study, blood estrogen and testosterone hormone levels were significantly lower in the migraine group compared to the control group ($p < 0.05$). In addition, both hand 2D:4D finger ratio of the participants in the migraine group was lower than in the control group and showed masculine type finger characteristics ($p < 0.01$). In our study, the volume of the left polus frontalis and right gyrus supramarginalis was significantly reduced in migraine patients compared to the control group ($p < 0.05$).

In conclusion, the low (masculine type) 2D:4D finger ratio has been recognized as a biomarker in many neurological and neuropsychiatric disorders. This low ratio in migraine patients and the volumetric changes in the brain's putative mode network structures may provide clinical benefits in terms of disease diagnosis and therapeutic approach.

Keywords: 2D:4D, dmn, migraine, estrogen, testosterone.

SİMGELER ve KISALTAMALAR DİZİNİ

IHS /ICHD-3	: Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu
GBD	: Küresel Hastalık, Yaralanma ve Risk Faktörleri Yükü Çalışması
CSD	: Kortikal Yayılan Depresyon
VIP	: Vazoaktifintestinal Peptid
NO	: Nitrik Oksit
PACAP	: Pituiterenilatsiklaz Aktive edici Peptid
CGRP	: Kalsitonin Gen Bağımlı Peptid
ER	: Östrojen Reseptörü
RSN	: Dinlenme Durumu Ağları
DMN	: Varsayılan Mod Ağı
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
PFC	: Prefrontal Korteks
IPL	: İnférieur Parietal Lobül
LTC	: Lateral Temporal Korteks
pCC/Rsp	: Arka Singulat / Retrospleniyal Korteks
HF+	: Genişletilmiş Hipokampal Oluşum
dMPFC	: Dorsal Medial Prefrontal Korteks
dIPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
vMPFC	: Ventral Medial Prefrontal Korteks
SN	: Belirginlik Ağı
CEN	: Merkezi Yürütme Ağı
TPK	: Temporo-parietal Kavşak
MTL	: Medial Temporal Lob
PT	: Polus Temporalis

IPC	: İnferior Parietal Korteks
MFC	: Medial Frontal Korteks
PCU	: Precuneus
PCC	: Posterior Singulat Korteks
MTC	: Medial Temporal Korteks
MPFC	: Medial Prefrontal Korteks
ELISA	: Enzime bağlı immünosorbent analiz
HRP	: Streptavidin-horseradish Peroksidaz
DICOM	: Dijital Görüntüleme ve İletişim
FSL	: Yazılım Kütüphanesi
NifTI	: Dört Boyutlu Nörogörüntüleme Bilişim Teknolojisi Girişimi
FT	: Fetal Testosteron
2D	: İşaret parmağı
4D	: Yüzük Parmağı
BA	: Brodmann Alanı
PBO	: Premenapozal Bilateral Ooferektomi
GSM	: Gyrus Supramarginalis
GFS	: Gyrus Frontalis Superior
ACC	: Anterior Singulat Korteks
dACC	: Dorsal Anterior Singulat Korteks
PT / PÖ	: Prenatal Testosteron / Prenatal Östrojen
TK	: Temporal Korteks

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Her iki cinsiyet için yerleşime göre 100.000 kişi başına migrenin prevalansı.....	6
Şekil 2.2. Yaşa ve cinsiyete göre (A) migren, (B) gerilim tipi baş ağrısının küresel yaygınlığı.....	6
Şekil 2.3. Adet döngüsü sırasında hormonal değişiklikler ve migren görülme sıklığı.....	16
Şekil 2.4. Beynin varsayılan mod ağı.....	21
Şekil 2.5. Prenatal testosteron (PT), Prenatal östrojen (PE) ve 2D:4D arasındaki ilişki.....	24
Şekil 3.1. Dijital sürmeli kumpaslar kullanılarak parmak uzunluklarının ölçümü... 31	
Şekil 4.1. Migren ve kontrol grubunun östrojen ve testosteron seviyeleri ile yaş arasındaki ilişki.....	36
Şekil 4.2. Migren ve kontrol grubunun polus frontalis hacmi ile yaş arasındaki ilişki.....	38
Şekil 4.3. Migren ve kontrol grubunun gyrus supramarginalis hacmi ile yaş arasındaki ilişki.....	39
Şekil 4.4. Migren ve kontrol grubunun precuneus hacmi ile yaş arasındaki ilişki..	41
Şekil 4.5. Migren ve kontrol grubunun gyrus frontalis superior medial segment hacmi ile yaş arasındaki ilişki.....	42
Şekil 4.6. Migren ve kontrol grubunun polus frontalis hacmi ile östrojen hormonu arasındaki ilişki.....	43
Şekil 4.7. Migren ve kontrol grubunun polus frontalis hacmi ile testosteron hormonu arasındaki ilişki.....	45
Şekil 4.8. Migren ve kontrol grubunun gyrus frontalis superior medial segment hacmi ile östrojen hormonu arasındaki ilişki.....	46
Şekil 4.9. Migren ve kontrol grubunun gyrus frontalis superior medial segment hacmi ile testosteron hormonu arasındaki ilişki.....	48

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 4.1. Katılımcıların Yaş Ortalaması.....	32
Tablo 4.2. Serum östrojen ve testosteron düzeylerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.3. Polus frontalis hacimlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.4. Gyrus supramarginalis hacimlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.5. Precuneus hacimlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.6. Gyrus cinguli anterior ve posterior hacimlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.7. Medial frontal korteks hacimlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.8. Gyrus frontalis superior medial segment hacimlerinin karşılaştırılması..	35
Tablo 4.9. Katılımcıların parmak uzunluk oranlarının karşılaştırılması.....	36

1. GİRİŞ

Migren, tekrarlayıcı ve genellikle tek taraflı baş ağrısı ataklarıyla karakterize, bulantı, fotofobi, fonofobi ve kusmanın eşlik ettiği, motor ve somatosensoriyel bozukluk içeren nörolojik bir hastalıktır (Charles, 2018). Dünya genelinde özellikle 50 yaş altı bireylerde engelliliğin önde gelen nedenlerinden biridir ve neredeyse üç milyar kişinin migren veya gerilim tipi baş ağrısından etkilendiği tahmin edilmektedir (Nichols ve ark., 2018). Yetişkinlerin yaklaşık %12'sini etkileyen migrenin prevalansı kadınlarda erkeklerin üç katıdır (Stovner ve ark., 2007). Migren prevalansı ırklara göre de değişiklik göstermektedir. Türk toplumunda migrenin en çok görüldüğü yaş aralığı 30 ila 39'dur. Bölgesel olarak değerlendirildiğinde ise prevalans, Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde %11,4 - 14,7 iken, Ege, Akdeniz, Doğu-Güney Anadolu'da % 20,6 - 24 aralığında tespit edilmiştir (Ertaş ve ark., 2012). Ayrıca bu prevalans, migren hastalığında kadın erkek oranının 3-4 kat olduğunu göstermektedir (Özge ve ark., 2002). Yapılan çeşitli araştırmalarda migren patogenezinin nöroenflamatuvar durumlar, sitokinler, bazı nöropeptitler ve vazomotor değişiklikler sorumlu tutulmuştur (Edvinsson ve ark., 2019). Ancak bugüne kadar yapılan birçok araştırmaya ve öne sürülen teorilere rağmen migrenin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Nörogörüntüleme yöntemleri, migren patofizyolojisinde yer alan merkezi sinir sistemi mekanizmalarının anlaşılmasına büyük katkıda bulunmuş ve bozukluğun çeşitli beyin alanlarındaki makro ve mikroyapısal, nörokimyasal ve fonksiyonel değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (Sprenger ve Borsook, 2012). Dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (RS-fMRI) yöntemleri sayesinde dinlenme durumu ağları (RSN'ler) olarak adlandırılan ve işlevsel olarak birbiri ile bağlantılı kortikal beyin bölgeleri arasındaki ilişkinin araştırılması sağlanmıştır (Mantini ve ark., 2007). En tutarlı şekilde bildirilen RSN, bilişsel, duygusal ve dikkat süreçleri dışında uyarlanabilir davranışlarda da önemli bir rol oynayan "varsayılan mod ağı (DMN)'dır" (May, 2013). DMN, beynin pasif anlarında ve dikkat gerektirmeyen görevler sırasında daha fazla etkin olan belirli bölgelerin bir topluluğunu ifade eder, aynı zamanda, bireylerin geçmiş olayları

hatırlamalarını veya yaklaşan olayları hayal etmelerini gerektiren yönlendirilmiş görevler sırasında da aktivasyon gösteren bir alandır (Buckner, 2013). Migrende DMN ile ilişkili bölge, inferior parietal korteks (IPC), medial frontal korteks (MFC), precuneus (PCU), posterior singulat korteks (PCC), medial temporal korteks (MTC) ve lateral temporal korteks (LTC) dahil olmak üzere çeşitli kortikal merkezlerden oluşur (Buckner ve ark., 2008; Greicius ve ark., 2003). Farklı kronik ağrı bozuklukları olan hastaların DMN dinamiklerinin bozulduğu ya da uyumsuz çalıştığı yapılan RS-fMRI çalışmaları ile gösterilmiştir (Kuner ve Flor 2017). Yapılan başka bir fMRI çalışmasında, aurasız spontan migren atakları sırasında DMN içindeki fonksiyonel bağlantının azaldığı gösterilmiştir (PCU, ventral medial prefrontal korteks (vMPFC) ve gyrus angularis bağlantıları) (Afridi ve ark., 2005) . Tessitore ve ark., (2013) başka bir nörogörüntüleme çalışmasında interiktal dönemdeki aurasız migren hastalarında DMN içindeki prefrontal ve temporal bölgelerde bağlantının azaldığını bulmuşlardır (Tessitore ve ark., 2013).

Beyin, doğadaki en karmaşık yapılardan biridir ve yapısı, işlevi ve bağlantılarını düzenleyen çeşitli faktörlerden etkilenebilir ve şekillendirilebilir. Steroid hormon grubu için önemli bir hedef olan beynin, kortikal ve subkortikal yapılarının şekillendirilmesinde steroid seks hormonlarının önemli bir gelişimsel rol oynadığı düşünülmektedir (Nguyen ve ark., 2017). Östrojen ve progesteronun spesifik yapısal etkileri arasında nörit büyümesi ve sinaptogenez (Haraguchi ve ark., 2012), dentritik dallanma (Cooke ve Woolley, 2005) ve miyelinasyon (Garcia-Segura ve Melcangi, 2006) yer alırken, testosteronun ise sağ hemisferin homolog alanlarının büyümesini teşvik ettiği, sol hemisferin ise belirli alanlarının büyümesini yavaşlattığı gösterilmiştir (Geschwind ve Galaburda, 1985). Steroid seks hormonlarının beyindeki bu organizasyonel etkileri, hem menstrual dönemdeki endojen dalgalanmaları hem de östrojen, testosteron veya progesteronun (ekzojen) manipülasyonları ile oluşturulabilir (Hines, 2006; McCarthy, 2009). İnsan beyni görüntüleme ve hayvan modeli çalışmaları, testosteron ve östrojenlerin korteks kalınlığı üzerinde iyi karakterize edilmiş bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Bramen ve ark., 2012; Nguyen ve ark., 2013; Stewart ve Kolb, 1988). Bununla birlikte, beklenen seviyelerde olması gereken bir steroid seks hormonun yüksekliği ya da yokluğu, beynin fizyolojisi üzerinde dönüştürücü etkilere sahiptir (McCarthy ve Nugent, 2013; McCarthy, 2008). Bu etkiler, hayvan çalışmalarında, intrauterin

gelişim sırasında beynin yüksek testosteron ve estradiole maruz kalmasının sinir sisteminde geri döndürülemez değişikliklere yol açtığı bilgisi ile açıklığa kavuşmuştur (McCarthy ve ark., 2012). Ayrıca yapılan çalışmalarda, steroid grubu hormon sınıfının tümünün düzensizliğinin normal ve patolojik beyin fonksiyonlarını etkilediği, stres, otizm spektrum bozuklukları, migren, şizofreni ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere bir dizi bozuklukta rol oynadığı öne sürülmüştür (Brinton, 2013; Gillies ve McArthur, 2010; Hines, 2010; McEwen ve ark., 2012; Srivastava ve Penzes, 2011; Torrey ve Davis, 2012).

İntrauterin hayatta androjene maruz kalmanın potansiyel bir göstergesi olan el parmak oranları, özellikle 2D:4D oranı, cinsel dimorfizmi gösterir. 2D:4D oranının fetüsteki testosteronla negatif, östrojenle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Manning ve ark., 1998). Genellikle erkeklerde 2D:4D oranı kadınlara göre daha düşüktür ve eril tip parmak oranı olarak ifade edilir. Doğum öncesi androjen maruziyeti, 2D:4D oranı ve mekânsal beceriler, el kullanımı, bilişsel yetenekler, akademik performans, sperm sayıları, kişilikler ve obezite, migren, yeme bozuklukları, depresyon, miyopi, otizm gibi birçok durumun ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Jeevanandam ve Muthu, 2016). İntrauterin hormonal ortam muhtemelen yetişkinlik döneminde birçok hastalıkla ilişkilidir ve migren de bunlardan biri olarak kabul edilmektedir. Cinsel dimorfizmin migren prevalansı üzerindeki etkisi muhtemelen çok faktörlüdür, ancak birçok araştırmacı steroid seks hormonlarının önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (Chaie ve ark., 2014; Vetvik ve MacGregor, 2021).

Bu çalışmada, epizodik migren tanısı alan kadınların beyin DMN ağı anatomik yapılarının interiktal dönemde volümetrik olarak incelenmesi ve elde edilen hacimsel verilerin, son zamanlarda birçok hastalığın teşhisinde bir biyobelirteç olarak görülen 2D:4D parmak oranları ve steroid hormonlarla ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren Tanımı ve Tarihçesi

Migren, tekrarlayıcı ve genellikle tek taraflı baş ağrısı ataklarıyla karakterize, bulantı, fotofobi, fonofobi ve kusmanın eşlik ettiği, motor ve somatosensoriyel bozukluk içeren nörolojik bir hastalıktır (Charles, 2018). Migren terimi Yunanca kökenlidir ve M.S. 2. yy' de ilk olarak Galen tarafından Yunanca "hemicrania" kelimesinden türetilmiştir. "Hemicrania", "hemigranea", "emigrania", "megrane" ve "megrim" gibi terimler olarak kullanılan migren, son olarak Fransızca 'migraine' kelimesi olarak ifade edilmiştir. Terim olarak hemicrania, "başın yarısı" anlamına gelmektedir. Bu, hastalığın tipik bir özelliğidir ve çoğu kişi, başın bir yarısında ağrı hisseder. Ancak başın ön ve arka kısmında meydana gelen iki taraflı ağrı da yaygındır. Ağrının en belirgin karakteri zonklamadır ve efor veya hareketle daha şiddetli hale gelir. Migren atakları ise genellikle orta veya şiddetlidir (Khan ve ark., 2021).

Baş ağrısı ile ilgili elde edilen ilk bilgiler, M.Ö. 3000 yıllarında karşımıza çıkmaktadır. M.Ö.400 yılında hem migren tipi baş ağrısına öncülük eden vizüel aura hem de ağrının kusma ile rahatladığı bilgisi Hipokrat tarafından belirtilmiştir (Sprenger ve Borsook, 2012). İnsan kafataslarında trepanasyon işleminin bulgularına ise milattan önce neolitik dönemde rastlanılmıştır. Kenya'da Kisii kabilesinde baş ağrısı yaşayanlara trepanasyon uygulamasının yapıldığı tespit edilmiştir. M.Ö. 3700'lü yıllara ait ilk kaynaklar olan Mısır papirüslerindeki bilgilere bakıldığında ise baş ağrısı ve migrenin tarihinin o yıllara kadar uzandığı düşünülmektedir. Sümer epik şiirinin yazılı bulunduğu tablet ise baş ağrısını anlatan en eski kaynaktır. Bunun yanında M.Ö. 2500 yılına ait olduğu düşünülen 'Eper Papirusu' nevrالjiyi ve migreni tanımlamasını yapmaktadır. M.S. 2. yy.da yaşamış Aretaeus, genellikle başı unilateral tutan, bulantı ile karakterize olan ve ardından ağrısız dönemlerin yaşandığı baş ağrısı tanımını yapmıştır. Aretaeus bu tanımlamayla migrenin kâşifi olarak kabul görmüştür. İlk kez "fortifikasyon spektrumu" terimini kullanan Fothergill, 1778

yılında migrenin tipik aurasını veya migren rahatsızlığını tanımlamıştır (Silberstein ve ark., 2004). 1783'te Tissot ise, migrenin sık rastlanan diğer baş ağrılarından farkını ilk kez ortaya koymuştur. Liveing, 1873'de migrenin nöral teorisini açıklamış, Deyl ise, 1900 yılında, migrenin hipofizde zaman zaman ortaya çıkan şişme ve buna bağlı trigeminal sinir kompresyonundan kaynaklandığını ortaya atmıştır. 1901 yılında baş ağrısının tekrarlanan interventriküler foramen blokajı ve sonrasında lateral ventriküllerin genişlemesi sonucunda geliştiğini ileri süren ise Spitzer olmuştur (Sprenger ve Borsook, 2012). Rothlin, 1925' te ergotaminin intradermal enjeksiyonu ile ciddi ve dirençli bir migren hastasını tedavi etmiştir (Van de Ven ve ark., 2007). Vasküler teori, 1930 yılında Wolff ve Graham tarafından tanımlanmıştır. Bu teoriye göre aura belirtileri, intrakranial damarlarda kasılma, ağrı ise ekstrakranial ve karotid arterde aşırı pulsasyon ve vazodilatasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. 1938 yılında ergotaminin vazokonstrüksiyon ile etkili olduğu ve bu etkisini migrenin damarsal teorisine bir ispat olarak gösterilmiştir (Edmeads, 1990). Nörojenik teori ise ilk olarak 1944 yılında Leao tarafından, daha sonra ise Lauritzen ve Olesen tarafından öne sürülmüştür. Bu teoriye göre, aura döneminde locus coeruleus'da ve nucleus raphe'de başlayan deşarjlar bölgesel kan akımını azaltmakta bunun sonucunda meydana gelen nöronal depresyonun ön tarafa yayıldığı tespit edilmiştir. Böylelikle spreading depresyon dalgasının meydana geldiğini belirtmişlerdir (Adams ve Victor, 2001). Migren tedavisinde ilk modern yaklaşımlar Pat Humphrey ve arkadaşları tarafından sumatriptanın geliştirilmesi ile başlamıştır. 1962 yılında baş ağrısı tanısı için evrensel kabul edilen kriterler 'Ad Hoc Komitesince' geliştirilmiştir. 1988 yılında ise migren ve diğer baş ağrıları bozuklukları tanı kriterleri Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (IHS) tarafından yayınlanmıştır (Silberstein ve ark., 2004). 1988 IHS sınıflandırmasının yetersiz kalması sonucunda yine IHS tarafından 2004 yılında yeni bir tanı ve sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Migren epidemiyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarla önemli bilgilere ulaşılmıştır.

2.2. Migrenin Epidemiyolojisi

Küresel Hastalık, Yaralanma ve Risk Faktörleri Yüğü Çalışması (GBD) raporlarına göre, baş ağrısı bozuklukları dünya çapında en yaygın ve sakatlığa neden olan hastalıklardır. Aktif baş ağrısı bozukluklarının küresel prevalansı %52,0 olup, bu vakaların %14,0'ını migren oluşturmaktadır (Stovner ve ark., 2022). Yetişkinlerin

2019' daki GBD raporlarında ise migren, tüm yaş gruplarındaki erkek ve kadınlar arasında ikinci önde gelen engellilik nedeni olarak gösterilmiş ve 50 yaş altı kadınlarda ise ilk sırada yer aldığı belirtilmiştir (Steiner ve ark.,2020). Migren prevalansı ırklara göre de değişiklik göstermektedir. Örneğin beyaz Amerikalılarda migren prevalansı %20,4, Afrika kökenli Amerikalılarda %16,2 ve asya kökenli Amerikalılarda %9,2 olarak bulunmuştur (Lipton ve ark.,2001). Ülkemizde migren sıklığı 15-55 yaş grubunda %16,4 olarak bulunmuştur. Bu oran kadınlar için %21,8, erkekler için %10,9 olarak rapor edilmiştir. Migrenin en sık görüldüğü yaş aralığı ise 30-39 olarak bildirilmiştir. Migren prevalansı Marmara, Orta Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde %11,4-14,7 arasında iken, Ege, Akdeniz, Doğu-Güney Anadolu'da ise %20,6-24 aralığında tespit edilmiştir (Ertaş ve ark., 2005). Migrenin en çok görüldüğü 30-39 yaş aralığı, toplumumuzda ve batı toplumlarında aynıdır. Bu yaş aralığında hastalığın kadınlarda görülme oranı erkeklere göre 3-4 kat daha fazla seviyelerdedir (Özge ve ark.,2002). Çocukluk dönemlerinde migren sıklığında bir fark yok iken ergenlik dönemi sonrasında kadınlar ve erkekler arasındaki oran 2/1' e ulaşmaktadır. Asya ve Afrika ülkelerindeki migren oranları batı ülkelerine kıyasla daha düşük seviyelerdedir (Bigal ve Lipton, 2009).

Batı toplumlarındaki modernleşme, sosyal hayat ve iş hayatı gibi unsurların Asya ve Afrika ülkelerine göre daha yoğun yaşanması, bu toplumlarda migrenin özellikle mesleki yaşamlarının ortasında olan 36 ila 46 yaş arasındaki kişiler arasında daha yüksek yaygınlıkta görülmesini beraberinde getirmektedir (DSÖ, 2016). Bu durum, kaybedilen üretkenlik, işgücü kaybı ve neden olan maliyetle açıklanmaktadır. Örneğin; Avrupa'da migrenin tahmini yıllık ortalama kişi başına maliyeti 1222 €'dur (Linde ve ark., 2012). ABD sağlık sistemi taramalarında ise migren, 22 yaygın sağlık durumu (astım, sırt ağrısı, anksiyete, felç, kalp hastalığı, hipertansiyon, metabolik hastalıklar, kanser gibi) arasında alerjiden sonra ikinci en maliyetli durum olmuştur. Bu sonuçlar ile migrenin ABD iş gücündeki devamsızlığın %16'sına neden olduğu ve yıllık maliyetinin 240 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (Allen ve ark., 2018). Japonya genelinde ise işyerinde bulunmama ile ilişkili tahmini verimlilik kaybı maliyeti, 21,3 milyar ABD doları/yıl olarak hesaplanmıştır (Shimizu ve ark., 2021).

Baş ağrısı sıklığı arttıkça migrenle ilişkili üretkenlik kaybı da artmaktadır. Türkiye'deki bir otomobil üretim fabrikasında 5916 çalışan üzerinde yapılan bir araştırma, ayda 10-14 baş ağrısı günü olan çalışanların yılda ortalama 2 gün

devamsızlık ve migrenle ilişkili bozulmuş üretkenlik kaybının 46 gün olduğu, ayda en az 15 gün baş ağrısı çekenlerde ise 3,5 gün devamsızlık ve 87 gün azalmış üretkenlik olduğunu göstermiştir. Ayrıca baş ağrısı sıklığı ve kaybedilen üretkenlik kadınlarda erkeklerden daha yüksekti (Selekler ve ark., 2015).

Modernleşme, farklı iş olanakları, yüksek eğitim durumları ile gelişen batılı toplumlarda, iş hayatına daha çok dahil olan kadınlarda migren ile ilgili sakatlık ve engellilik durumu daha çok bildirilmeye başlanmıştır. 2019 GBD raporlarında migren hastası kadınların %34'ü ve erkeklerin %25'i nadiren iş veya okul saatlerini kaybettiklerini belirtmiştir. Ayrıca kadınlar bir ataktan sonra 3 ila 6 gün boyunca günlük aktivitelerine devam edemediklerini bildirirken, erkekler ataktan sonraki ikinci günde aktivitelerine devam ettiklerini belirtmişlerdir. ABD de kadınların migren tedavisiyle doğrudan ilişkili tıbbi maliyetlerin yaklaşık %80'ini oluşturduğu ve kaybedilen üretkenlikle ilişkili dolaylı maliyetlerin kadınlar için erkeklerden %50 daha fazla olduğu bildirilmiştir (Hu ve ark., 1999).

Migrenin kadınlardaki yaygınlığının erkeklere oranla daha fazla olması elbette genetik ve fizyolojik faktörlerle açıklanabilir. Ancak artan modernleşme ve endüstri alanları, migren tetikleyicileri açısından toplumlar arası farklılıklar meydana getirmektedir. Bu farklılıklar Doğu Asya ülkelerinde yorgunluk ve hava durumu iken, Batı Asya'da oruç tutma (Iba ve ark., 2023), batılı toplumlarda ise çalışma hayatının getirmiş olduğu stres, işyerinin fiziksel ve ergonomik şartları, işyeri ortamındaki gürültü, ışık ve koku gibi çevresel faktörler olarak bildirilmiştir (Kelman, 2007). İş ve eğitim hayatının daha çok içerisinde yer alan kadınlar, daha çok migren tetikleyicisinin etkisi altında kalırlar ve işgücü kaybına neden olabilecek daha sık ve yoğun migren atakları yaşarlar. Modern toplumlarda işgücü kayıpları, hastalık maliyetleri, doktora başvuru sayıları ve ilaç kullanım miktarları (Brusa ve ark., 2015) göz önüne alındığında, migren; kadınların hayat kalitesini olumsuz etkileyen, yüksek insidansa sahip bir hastalık olarak görülmeye devam etmektedir.

2.3. Migrenin Sınıflandırılması

Klinik olarak migren genellikle aurasız migren ve auralı migren olarak değerlendirilir.

Aurasız migren

Aurasız migren, 4-72 saat süren ve tekrarlayan baş ağrısı ataklarıyla karakterizedir. Bir atağın tipik özellikleri arasında tek taraflı bir konum, orta veya şiddetli ağrı yoğunluğu ve rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenme yer alır. Ancak iki taraflı ağrı da nadir değildir; nüfusa dayalı veriler, migrenli bireylerin ~%40'ının ataklar sırasında iki taraflı ağrı bildirdiğini göstermektedir. En yaygın ilişkili semptomlar fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusmadır. Ağrının başlangıcından önce, prodromal semptomlar depresif ruh hali, esneme, yorgunluk ve belirli yiyeceklere karşı aşırı istek duymayı içerebilir. Baş ağrısının geçmesinden sonra postdromal semptomlar 48 saate kadar sürebilir ve sıklıkla yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü ve ense sertliğini içerir (Eigenbrodt ve ark., 2021)

Auralı migren

Migrenli bireylerin yaklaşık üçte biri ya her atakta ya da bazı ataklarda aura yaşar. Aura, genellikle migren atağının baş ağrısı evresinden önce gelen, ancak bazen ona eşlik eden geçici fokal nörolojik semptomlar olarak tanımlanır. Etkilenen bireylerin %90'ından fazlasında, aura görsel olarak ortaya çıkar. Etkilenen bireylerin ~%31'inde duyuşal semptomlar ortaya çıkar ve genellikle yüze veya kola yavaş yavaş yayılan ağırlıklı olarak tek taraflı parestezi (iğne batması ve/veya uyuşukluk) şeklinde yaşanır. Daha az görülen aura semptomları arasında afazik konuşma bozukluğu, beyin sapı semptomları (dizartri ve vertigo gibi), motor zayıflığı (hemiplejik migrende) ve retina semptomları (örneğin tekrarlanan monoküler görme bozuklukları) yer alır (Eigenbrodt ark., 2021).

Migren tek ya da birkaç semptomdan oluşan ve sadece başın bir yerinde görülen bir sorun değildir ve her zaman aynı şekilde oluşmaz. Aralıklı seyirli ve ilerleyici de olabilir (Taylor, 2009). Bu semptomlardan şiddetli ağrı migrenin sadece tek bir evresidir halbuki migren, çeşitli klinik semptomların görüldüğü 4 evreden oluşmaktadır:

- 1. Prodrom evresi:** Bu evre, duyarlılık artışı, depresif duygudurum hali, mental durgunluk, nadir de olsa hiperaktivite, konsantrasyon güçlüğü ve azalması, küntlük, ışık, ses, koku hassasiyeti, ense sertliği, halsizlik, uykuya meyil, tatlı yiyecekler yeme isteği, iştah kaybı, konstipasyon, abdominal distansiyon semptomlarının görülebildiği ağrının ortaya çıkmasından hemen önceki dönemdir. (Baykan ve ark.,2015).
- 2. Aura evresi:** 5–20 dakika içinde kendini göstermeye başlar, süre 60 dakikadan kısadır; ağrının başlayacağına dair uyarı dönemi olarak nitelendirilebilir. Bu dönemde görülen tipik aura semptomları nöronal disfonksiyon, homonim görsel semptomlar, tek taraflı parestezi, güç kaybı, tek taraflı pareziler ile kelime seçme ve konuşmada zorluklar sınıflandırılmayan diğer konuşma bozuklukları olarak gösterilebilir. Bunlara ek olarak mevcut olmayan farklı sesleri duyma, halüsinasyon görme, nesnelere olduğundan daha büyük yada küçük olarak algılama gibi bozukluklar olabilmektedir. Oksipital lobta bulunan görme korteksinin fonksiyon bozukluğu ile görsel aura semptomlarının oluştuğu düşünülmektedir. Sonrasında ise ağrı başlar (Silberstein ve ark., 2006)
- 3. Ağrı evresi:** Ağrının başlangıcından bitişine kadar olan dönemi ifade eder. Ense bölgesinden, başın tek tarafından yavaşça başlayan ağırlık hissi şeklinde görülen ağrı bu dönemde karakterizedir. Bireyler migren ağrısının yakın zamanda oluşacağını hissederler. Atağı ve ağrıyı tedavi edebilmek için en uygun zaman bu evredir. Oldukça şiddetli, çoğunlukla zonklayıcı, acı verici bir basınç olarak tarif edilen ağrı, saatler ve günler sürebilir. Ağrıyla birlikte çoğunlukla mide bulantısı, kusma, fotofobi ve fonofobi, anksiyete, konsantrasyon bozukluğu gibi semptomlar görülür. Başın çeşitli hareketleri, yürüme gibi günlük hayatın içerisinde yapılan aktivitelerle ağrı şiddeti artar. Bu yüzden bireyler sessiz, ışısız bir ortamda hareketsiz şekilde kendilerini izole ederek ve yatarak ağrılarının azalmasını veya geçmesini bekler (Martelletti ve Steiner, 2011).
- 4. Postdrom evresi:** Ağrı sonrasında meydana gelen kusma ile rahatlama, uykuya geçme, zonklayıcı ağrının künt ağrıya dönüşmesi, yorgunluk halsizlik hissi ve giderek rahatlama, iştahta açılmanın olduğu dönemdir. Bu evre saatler veya günler sürebilir. Baş ağrısının bitmesiyle çoğu kez

atak sonlanmaz. Bu evredeki belirtiler sebebiyle hastanın hala normal günlük aktivitelerinde kayıplar olabilir (Marcus ve ark., 1998).

2.4. Migrenin Patofizyolojisi

Migren, genetik yatkınlığı olan bireylerde biyolojik ve çevresel uyarıcı faktörlerin oluşturduğu atakların görüldüğü, multifaktöryel özellikte nörovasküler bir sendromdur (Bolay, 2013). Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS)'nin yapmış olduğu sınıflandırmaya göre birincil baş ağrıları arasında gösterilen migren, genel olarak, nörojenik enflamasyon, kraniyal vasküler yapıların kontraktıl disfonksiyonları ve serebral korteksten başlayarak yayılım gösteren depresyon mekanizmalarının rol oynadığı, gastrointestinal ve/veya otonomik rahatsızlıkların eşlik ettiği epizodik bir baş ağrısı ile karakterize olan yaygın bir kronik hastalıktır (Bulboaca ve ark., 2020). Yapılan çeşitli çalışmalarda migren patogenezinden nöroenflamatuvar durumlar, sitokinler, bazı nöropeptitler ve vazomotor değişiklikler sorumlu tutulmuştur (Edvinsson ve ark.,2019). Ancak bugüne kadar yapılan birçok araştırmaya rağmen migrenin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Tarih boyunca bilinen en eski hastalıklardan olan migrenin patogenezini açıklamaya yönelik ilk kuram 1938'de Graham ve Wolff tarafından ortaya atılan "vasküler teori"dir. Bu teoriye göre, bir migren atağı aurasından sorumlu olan intrakraniyal arterlerdeki vazokonstriksiyon ile başlar ve bunu takip eden ve uzun süren vazodilatasyon döneminde tipik zonklayıcı başağrısı olur (Balkan, 2000). Migren prodromunda veya aura döneminde temel fizyopatoloji, intrakraniyal arterioller bir daralma, yani intrakraniyal vazokonstriksiyondur. Bu durum genellikle unilateraldir. Vazokonstriksiyon serebral kan akışında bölgesel bir azalmayı da birlikte getirir. Bunu takiben beyinde meydana gelen iskemi aura fazındaki fokal nörolojik belirtileri açıklar. İskemi beyinde karbondioksit birikimini arttırır, bunun sonucunda arteriollerde genişlemeyle birlikte prodrom dönemi sonlanır ve eşlik eden nörolojik belirtiler kaybolur. İntrakraniyal vazodilatasyonun başlamasıyla beraber ekstrakraniyal vazodilatasyon gelişir ve ağrı dönemine girilmiş olur. Bu dönemin başlamasından hemen önce ekstrakraniyal arteriollerde de kısa süreli bir vazokonstriksiyon olur. Arterioller vazokonstriksiyon sonucunda, derinin kan akımında azalma ve sonucunda doku iskemisi gelişir. Diğer taraftan, deriden daha

derin dokularda arteriovenöz şantların oluştuğu ve bunun ekstrakraniyal kan akımını hızlandırdığı düşünülmektedir. Daha sonra deri ve deri altı dokuda kısa süreli iskemi meydana gelir. Böylece doku iskemisiyle birlikte dokudan ve damardan dışarıya ağrıya neden olan maddeler serbestleşir. Ağrıya neden olan maddeler ve arterlerde daralmanın yarattığı mekanik tıkanma, daha geniş arter ve arteriollerde vazodilatasyona neden olur. Ağrıya neden olan maddelere ek olarak, gerilme ve vazodilatasyon da ağrı oluşturur. Sonuç olarak serbest kalan maddeler damarlarda ve damar çevresinde ödem ve yangı meydana getirmiş olur. Her arter atımı ile damar içi kan basıncı değişimleri ağrıyı şiddetlendirir ve ağrıya zonklayıcı bir nitelik kazandırır (Lüleci, 2004).

Migrenin patofizyolojisi, daha sonraları bölgesel serebral kan akışında azalma neticesinde yayılan oligemi sonucu meydana geldiği düşünülen “nöralteori” ile açıklanmaya çalışılmıştır. 1940’larda bir nörofizyolog olan Aristides Leao’nun kortikalyayılan depresyon (cortical spreading depression; CSD) kavramını tanımlaması sonrasında yapılan çalışmalarla daha iyi aydınlatılmıştır. CSD, bir odaktan başlayıp aynı hemisfer boyunca yayılan geçici nöronal depolarizasyon ve takiben gelişen uzun süreli baskılanmış nöronal aktivitedir. Başlangıç bölgesinden 2-5mm/dk hızla tüm ipsilateral hemisfer korteksine yayılır (Alemdar ve Selekler, 2015; Olesen J, 2006). CSD, bölgesel serebral kan akımının kısa süreli artışına, ardından da uzun süren hipoperfüzyona neden olur. Sıçan çalışmaları, CSD sonrası bir saat boyunca kortekste serebral kan akımının %30 civarında azaldığını, ancak bazal gangliyonlar ve cerebellum’da kan akımında değişim gözlenmediğini göstermiştir. Ancak serebral perfüzyon normal ise bu azalma kortekste iskemik hasara neden olmaz. Hatta yine sıçanlardaki deneysel çalışmalar, ardışık CSD indüksiyonun serebral iskemiye tolerans gelişimini sağladığını ve iskemik hasarlanmaları azalttığını göstermiştir (Lauritzen, 1984). Yayılan oligeminin, migren skotomunun ve yayılan depresyonun ilerleme hızları benzerdir; bu da bu olayların ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Zaman içerisinde yapılan çalışmalarla baş ağrısının aktive olan trigeminovasküler sistem üzerinden ortaya çıktığı fikri sonucu, “nörovasküler teori” ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre kraniyal sinirler ile trigeminal sinirlerden oluşan işlevsel ağ, korteks, talamus, limbik sistem, periakvaduktal gri madde ve beyin sapı gibi yapılarla bağlantılıdır. Nörovasküler teori; ilk olarak nöral aktivasyon, bunu

izleyen dönemde vasküler aktivasyon oluşmasıyla migren tipi baş ağrısının ortaya çıktığını savunur (Dalkara ve ark., 2006). Trigemino-vasküler sistemi aktive eden aslında nörojenik inflamasyondur ve migren ağrısının sebebidir. Ekstrakraniyal arterlerde görülen vazodilatasyon sonucu sinir lifleri aktive olur, ganglion trigeminalden vazoadaktifintestinal peptid (VIP), P maddesi, nörokinin A, nitrik oksit (NO), pituiteradenilatsiklaz aktive edici peptid (PACAP), serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT) ve kalsitonin gen bağımlı peptid (CGRP) salgılanır. Bu maddeler damar duvarı ile etkileşerek damarda genişlemeye, plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve platelet aktivasyonuna sebep olur. Plazma proteinlerinin duraya ekstrevasyonu ile sinir uçlarındaki duyarlılık normalden daha da fazlalaşır ve ağrı hissedilmemesi gereken vasküler pulsasyonda dahi ağrı hissedilir (Goadsby ve ark., 2002).

Mevcut bilgiler ışığında migren, damar ve noziseptif afferens aktivasyonunun genişlemesi ile sonuçlanan bir nörovasküler baş ağrısı formudur. Migren baş ağrısına sebep olan yapının üç temel unsuru olduğu görülmektedir. Bunlar: Kraniyal damarlar, damarların trigeminal inervasyonu ve trigeminal sistem ile kraniyal parasempatik sistemlerin refleks bağlantılarıdır (Silberstein ve ark.,2005). Poligenik yani çevresel faktörler ve genlerin birbiriyle etkileştiği bir hastalık kompleksi olan migren taşıdığı kalıtsal özelliklerle de ön plana çıkmaktadır. Ebeveynlerden birisinin migren hastası olması halinde çocuklardan her birinin aynı hastalığa sahip olma olasılığı %40 iken, her ikisinin migren hastası olması halinde bu oran en az %75 olabilmektedir (Rapoport ve ark., 2003). Ayrıca migren hastaları baş ağrısının ilk periyodunu 6 ila 25 yaşları arasında tecrübe etmektedirler. 11-12 yaşları altında erkek çocuklarda daha sık rastlanırken, menstrüasyon ile birlikte ergenlik dönemine giren kız çocuklarında görülme sıklığı artmaktadır. Bu durum özellikle kadınlarda hormonların migren ataklarını daha sıklıkla tetiklediğini göstermektedir.

Son dönemlerde migren patofizyolojisinin araştırılmasında en çok kullanılan yöntem şüphesiz fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleri (fMRI)'dir. fMRI kullanımı ile birlikte migren hastalarında atak ve ataklar arası dönemlerde beyin yapıları ve birbirleri ile olan bağlantıları görüntülenebilmektedir. RS-fMRI yöntemi, RSN'ler olarak adlandırılan işlevsel olarak bağlantılı kortikal bölgeler arasındaki beyin ağ bağlantılarının araştırılmasına olanak sağlamıştır. Migren patofizyolojisinde en çok etkilenen beyin ağı DMN'dir. DMN'nin çekirdek alanları arasında medial

posterior korteks (özellikle PCC ve PCU'nun bazı kısımları), medial prefrontal korteks (MPFC) ve ayrıca posterior temporal alanlara doğru genişleyen iki taraflı inferior parietal lobül (IPL) ve temporo-parietal kavşak (TPK) bulunur. (Andrews-Hanna ve ark., 2010b; Buckner ve ark., 2008; Shulman ve ark., 1997). DMN'ye dahil olan bu yapılar migrende kiritik görevler üstlenir. Bu yapılardan prefrontal korteks (PFC) ve temporal korteks (TC), nörolimbik ağrı ağrı içindeki duyusal-ayırta edici, bilişsel ve bütünleştirici ağrı işlevlerinde önemli bir rol oynar. Ayrıntılı olarak, PFC, bilişsel kontrol mekanizmaları aracılığıyla ağrı algısının azaltılmasında belirli bir rol oynarken; TC ise, ağrı deneyimine karşı duyusal tepkide yer alır ve hem ağrı deneyimi hem de migren atakları sırasında aktivasyonu görülür. Ayrıca, migren hastalarında hem kortikal anormallikler hem de bu bölgelerde mikro yapısal değişiklikler bildirilirken, RS-fMRI çalışmaları ile aurasız migren hastalarında interiktal dönemde DMN'nin prefrontal ve temporal kortekslerinde azalmış işlevsel bağlantı olduğu da rapor edilmiştir (Afridi ve ark., 2005; Aderjan ve ark., 2010; Lorenz ve ark., 2003).

2.5. Migren ve Steroid Seks Hormonları

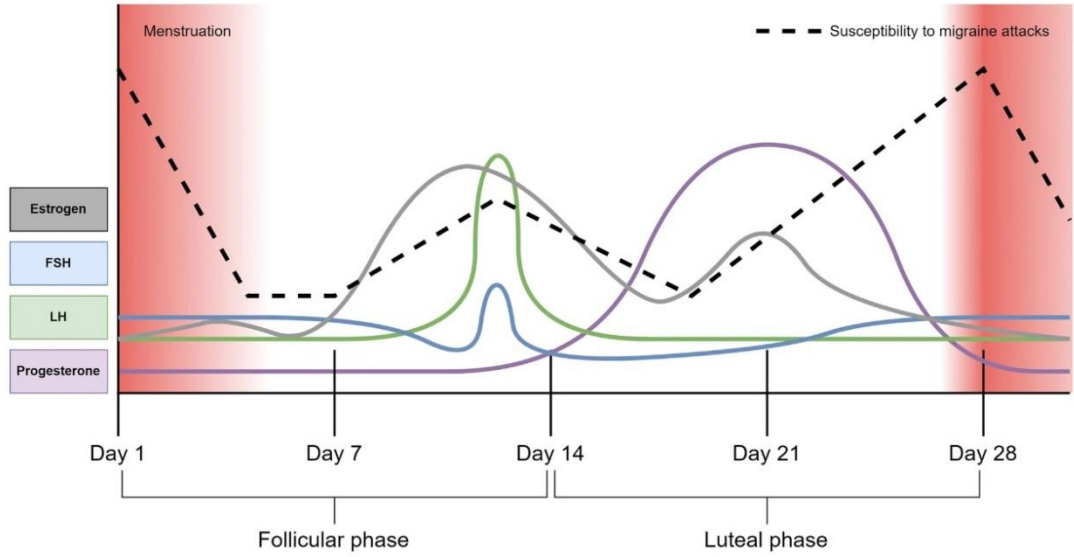
Steroid seks hormonları, üç sınıfa ayrılan steroidal hormon ailesidir: östrojenler, progestinler ve androjenler. Bu hormonlar üreme döngüsü ve fizyolojisi ve de yardımcı üreme organlarının gelişimi gibi cinsel işlevlerin ana düzenleyicileridir (Simerley, 2005). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar neticesinde bu hormonların işlevlerine ilişkin bakış açısı genişlemiştir, çünkü bu hormonlar yalnızca cinsel davranışı düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda hafıza (Frick ve ark., 2015), kaygıyla ilişkili davranış (Maeng ve Milad, 2015) ve beynin hücresele düzeyde işlevlerini de etkiler (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2017).

Hormonlar beyindeki ağrı hissini etkileyen kimyasalları kontrol eder, dolayısıyla herhangi bir hormonal dengesizlik beyindeki ağrı işleme ağlarını etkileyebilir. Hormonların migren patofizyolojisi ile potansiyel bir bağlantısı bulunurken, migren atakları da sıklıkla dalgalanan hormon seviyeleriyle ilişkilidir. Araştırılan hormonlardan en çok dikkat çeken, steroid seks hormonlarının düzeyi ve dalgalanmalarıdır (Rodrigues ve ark., 2018). Steroid hormon grubu için önemli bir hedef olan beynin kortikal ve subkortikal yapılarının şekillendirilmesinde steroid

seks hormonlarının önemli bir gelişimsel rol oynadığı düşünülmektedir (Nguyen ve ark., 2017). Östrojen ve progesteronun spesifik yapısal etkileri arasında nörit büyümesi ve sinaptogenez (Haraguchi ve ark., 2012), dentritik dallanma (Cooke ve Woolley, 2005) ve miyelinasyon (Garcia-Segura ve Melcangi, 2006) yer alırken, testosteronun ise sağ hemisferin homolog alanlarının büyümesini teşvik ettiği, sol hemisferin ise belirli alanlarının büyümesini yavaşlattığı gösterilmiştir (Geschwind ve Galaburda, 1985). Steroid seks hormonlarının, hem menstrual dönemdeki endojen dalgalanmaları hem de östrojen, testosteron veya progesteronun ekzojen takviyeleri beyin yapı ve fonksiyonlarını etkilemektedir (Hines, 2006; McCarthy, 2009). Örneğin progesteron, oligodendrosit sayısını, miyelin kılıflarının oluşumunu ve miyelin proteinlerinin sentezini artırırken (Baulieu ve Schumacher, 2000), artan estradiol, progesteron ve testosteron Schwann hücre proliferasyonunu artırır (Fex Svenningsen ve Kanje, 1999; Jordan ve Williams, 2001). Steroid seks hormonlarının bu yapısal etkilerinin yanında, intaruterin dönemdeki yüksek maruziyetleri beynin cinsel farklılaşmasında da çok önemli roller üstlenir. Beynin cinsel farklılaşması, erken gelişim sırasında gonadal hormonların, özellikle androjenlerin kontrolü altında gerçekleşir (De Vries ve Simerly, 2002; Ehrhardt ve Meyer-Bahlburg, 1981). Androjenlerin doğum öncesi veya yenidoğanda manipüle edilmesi, cinsiyet farklılıkları gösteren beyin bölgelerini ve davranışları kalıcı olarak değiştirir (De Vries ve Simerly, 2002; Goy ve McEwen, 1980). Örneğin, kemirgenlerde ve insan olmayan primatlarda, gelişmekte olan dişilere testosteron veya diğer androjenler verilmesi, erkek tipi oyunu artırırken, gelişmekte olan erkeklerde androjenlerin azaltılması bunu azaltır (Goy ve McEwen, 1980). Androjenler, cinsiyete göre belirlenmiş üreme davranışları ve sinirsel cinsiyet farklılıkları üzerinde benzer etkiler göstermektedir (De Vries ve Simerly, 2002). İnsanlarda da fetal yaşamın kritik dönemlerinde yüksek testosteron seviyelerine maruz kalma, davranışsal erkekleşmeyi teşvik eder (Hines, 2011).

Hormonların beynin hücrel, yapısal ve fonksiyonel gelişimi üzerindeki olumlu etkilerinin yanı sıra hormon düzeyindeki meydana gelen değişiklikler nörogelişimsel olarak patolojik durumların ortaya çıkmasına da neden olmaktadır. Steroid seks hormonları ve migren birbiriyle yakından bağlantılıdır. Kadınlar, özellikle ergenlik, hamilelik ve perimenopoz gibi steroid seks hormonları dalgalanması dönemlerinde daha yüksek düzeyde migren semptomları

bildirmektedir. Östrojen ve progesteron gibi yumurtalık steroidleri, periferik ve merkezi sinir sistemleri üzerinde, ağrı, çeşitli özel duyuşsal ve otonomik işlevler ve duyuşlanım süreçleri dahil olmak üzere karmaşık etkiler gösterir. Bir hastalık olarak migrenin davranışındaki bu cinsiyet farklılığı, migrenin patofizyolojisinde seks hormonlarının rolünü vurgulamaktadır. Migren, bir kadının hayatı boyunca, steroid seks hormonları dalgalanmalarına karşılık gelen menstrual döngüyü takip etme eğilimindedir (Şekil 2.3), (Godley ve ark., 2024). Ergenlik, seks hormonu seviyelerinde önemli değişikliklerin olduğu önemli bir dönemdir. İlginçtir ki, çocuklarda ve ergenlerde migren baş ağrılarının prevalansı erkek ve kızlarda neredeyse eşittir (Szperka, 2021), ancak ergenlik döneminde migren prevalansı erkeklerle kadınlar arasında farklılık gösterir ve kadınlarda erkeklere kıyasla 3-4 kat daha yüksektir (Tonini, 2018; Vetvik ve MacGregor, 2017). Bu cinsiyet farklılığı menarşın başlangıcına ve menopozdan sonra düşmesine karşılık gelir. Migren semptomları adet döngüsü değişiklikleriyle bağlantılı olabilir ve migren hastası kadınların %18-25'i adet sırasında migren veya baş ağrısı yaşar (MacGregor ve ark., 2006).



Şekil 2.3. Adet döngüsü sırasında hormonal değişiklikler ve migren görülme sıklığı (Raffaelli ve ark., 2023).

Östrojen migren hastalığında karmaşık bir rol oynar. Östrojendeki hem düşüş hem de dalgalanmalar migren semptomlarıyla ilişkilidir, ancak farklı reseptörler, metabolitler ve diğer hormonlarla etkileşimler nedeniyle etkisi kişiden kişiye değişir. Östrojenin bireyleri migren semptomlarından korumada ne kadar önemli olduğuna

dair hakim anlayış, östrojen seviyeleri düştüğünde beyinde hangi etkileri yarattığıdır ve bu anlayışa “östrojen yoksunluğu hipotezi” denir. Bu hipotez, plazma östrojenindeki düşüşlerin migren ataklarını ve nöroinflamasyonu tetiklediğini ve sonuçta kronik duyarlılaşmaya yol açtığını teorileştirir (Sarajari ve Oblinger, 2010). Teoriyi açıklamak adına birkaç olası mekanizma vardır. Bir açıklama, östrojenin, öncelikle trigeminal ganglionlardaki hücre çekirdekleriyle ilişkili olan östrojen reseptörü alfa (ER alfa) ve östrojen reseptörü beta'ya (ER beta) bağlanarak ağrıyı bastırmasıdır. Bu nükleer reseptörlerin aktivasyonu, sonuçta hücre uyarılabilirliğini baskılayan inflamatuvar genleri düzenler (Welch ve ark., 2006). Ayrıca bu hipotez, östrojendeki düşüşlerin kalsitonin geni ile ilişkili peptit'in (CGRP) daha yüksek seviyelerde görülmesine yol açmasıyla açıklanabilir (İbrahimi ve ark., 2014). CGRP'nin, migren atağıyla ilişkili zonklayan ağrıdan ve belki de kronik merkezi duyarlılaşmasındaki nöroinflamasyondan sorumlu kritik nöropeptitler arasında olduğu düşünülmektedir (Wattiez ve ark., 2020). Spesifik olarak östrojen, nörojenik vazodilatasyonu ve gen regülasyonunu da artırabilir. Östrojen yoksunluğu hipotezi öncelikle trigeminal sinirlere odaklanırken, östrojenin vücudun ve beyin diğer kısımlarındaki daha geniş kapsamlı etkilerini tanımak önemlidir. Östrojen yoksunluğu teorisini açıklayan ikinci bir mekanizma, azalan östrojen seviyelerinin kortikal yayılan depresyonların sıklığını arttırdığı gösterilen bir hayvan modelinde gösterilmiştir; bu elektrofizyolojik olayın, trigeminal sistem ve baş ağrılarının yanı sıra auraların tetiklenmesinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Kudo ve ark., 2023). Östrojenlerin hücre uyarılabilirliğe veya serebral arterlere müdahale etme kapasitesi, östrojen yoksunluğu dönemleri dışında meydana gelen migren ataklarını açıklayabilir. Pasif difüzyon ile steroid hormonların kan-beyin bariyerini geçmesine izin verilir ve yüksek östrojen seviyeleri kortikal uyarılabilirliği artırır. Östrojen ve progesteron, migren patogenezinde rol oynayan ağrı işleme ağlarını ve endoteli etkileyebilir, ayrıca serotonin, dopamin, norepinefrin ve endorfinler gibi beyin nörotransmitterlerini etkiler. Bu etki çok sayıda mekanizma (sentez, salınım, dönüşüm ve bozunma, pre ve postsinaptik reseptörler, taşıyıcılar gibi) yoluyla gerçekleşir. Steroid seks hormonlarının dopaminerjik nörotransmisyon üzerinde uyarıcı ve inhibe edici etkileri de bulunur. Özellikle nörotransmisyon üzerinde kolaylaştırıcı bir etkiye sahiptir. Dopaminin motor kontrolde (Dluzen ve Horstink, 2003; Sealfon ve Olanow, 2000), öğrenme (Daniel ve ark., 2006) ve motivasyonda (Becker, 2009), ödül (Hikosaka ve ark., 2014), karar verme ve çalışma belleğindeki

(Jacobs ve D'Esposito, 2011; Uban ve ark., 2012) önemli fonksiyonları göz önüne alındığında, östrojen dalgalanmaları durumunda bu önemli nörotransmitterin beyin yapıları ve fonksiyonları üzerindeki etkilerini anlamak zor olmayacaktır. Östrojen-dopamin etkileşimleri, optimal sinyalleme ve optimal performans için orta aralıkta dopamin ve en iyi şekilde etkileşime girecek östrojen seviyelerine bağlıdır. Serotonerjik sistem de birçok rol üstlenir, en önemlisi ruh halini dengelemektir (Martinowich ve Lu, 2008). Cinsel davranış veya stres tepkisi gibi serotonerjik olarak aracılık edilen birkaç fizyolojik işlev, steroid hormonlarıyla sıkı bir şekilde bağlantılıdır (Biegon, 1990). Serotonin üretimi erkeklerde kadınlara göre %52 daha fazladır. Sakinleştirici bir nörotransmitter olan serotonin, ruh hali, uyku, ağrı ve diğer sorunlarda rol oynar. Düşük serotonin seviyeleri genellikle depresyon, anksiyete, ağrı sendromu ve takıntılı endişe yaşayan kişilerde görülür. Bu durum kadın ve erkek beyni arasındaki en büyük farklardan biridir (Nishizawa ve ark., 1997). Serotonerjik hücrelere bitişik nöronlardaki nucleus raphe dorsalis'te östradiol reseptörlerinin bol miktarda bulunduğunu ve serotoninin hem migrenin gelişiminde hem de hafifletilmesinde rol oynayabileceğini bildirilmiştir (Pfaff ve Keiner, 1973).

İkinci önemli steroid seks hormonu olan testosteron hakkındaki popüler bir inanış, testosteronun erkeklik hormonu, östrojenin ise kadınlık hormonu olduğu yönündedir. Ancak bu aşırı basitleştirme değildir, çünkü hem östrojen hem de testosteron her iki cinsiyetteki bireylerde de önemli rollere sahiptir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşam boyunca östrojen ve testosteron üretimi arasındaki denge, hem üreme hem de üreme dışı organların işlevini etkiler (Simpson, 2003). Hayvan çalışmalarında gonadektomi veya testosteron reseptörlerinin bloke edilmesinden sonra hayvanların nosiseptif uyarılara daha duyarlı olduğu görülmüştür (Aloisi ve ark., 2003). İnsanlarda yapılan az sayıda çalışma da, testosteronun analjezik etkisini desteklemektedir çünkü daha yüksek testosteron seviyeleri, daha düşük deneysel ağrı duyarlılığı ile ilişkilidir (Basaria ve ark.,2015). Testosteronun migrenle ilişkisini inceleyen çalışmalar azdır. Testosteron düzeyleri migreni olan yetişkinlerde migreni olmayanlara göre daha düşüktür ve migren şiddetiyle ilişkilidir. Testosteronun yayılan depresyonları baskılayarak, serotoninini artırarak, serebral kan akışını stabilize ederek ve hücre uyarılabilirliğini ve nöroinflamasyonunu azaltarak semptomları etkili bir şekilde azaltabildiği bilinmektedir (Ahmad ve İsmail, 2002). Bu metabolik etkiler, testosteron tedavisinin temporomandibular eklem ağrısı, fibromiyalji ve

migren hastaları da dahil olmak üzere kronik ağrılı hastalarda klinik ağrıyı ve deneysel ağrı duyarlılığını iyileştirebileceğine dair bulguları açıklayabilir ve subkütanöz implant ile uygulanan testosteron tedavisi migren yoğunluğunu önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle, testosteronun migrende nedensel bir rol oynadığı düşünülmese de muhtemelen ağrıyı modüle etmektedir. Bununla birlikte, sınırlı kanıt ve karmaşık etkiler, testosteronun migren yönetimi kılavuzlarına dahil edilmemesinin nedenleridir (Glaser ve ark.,2012).

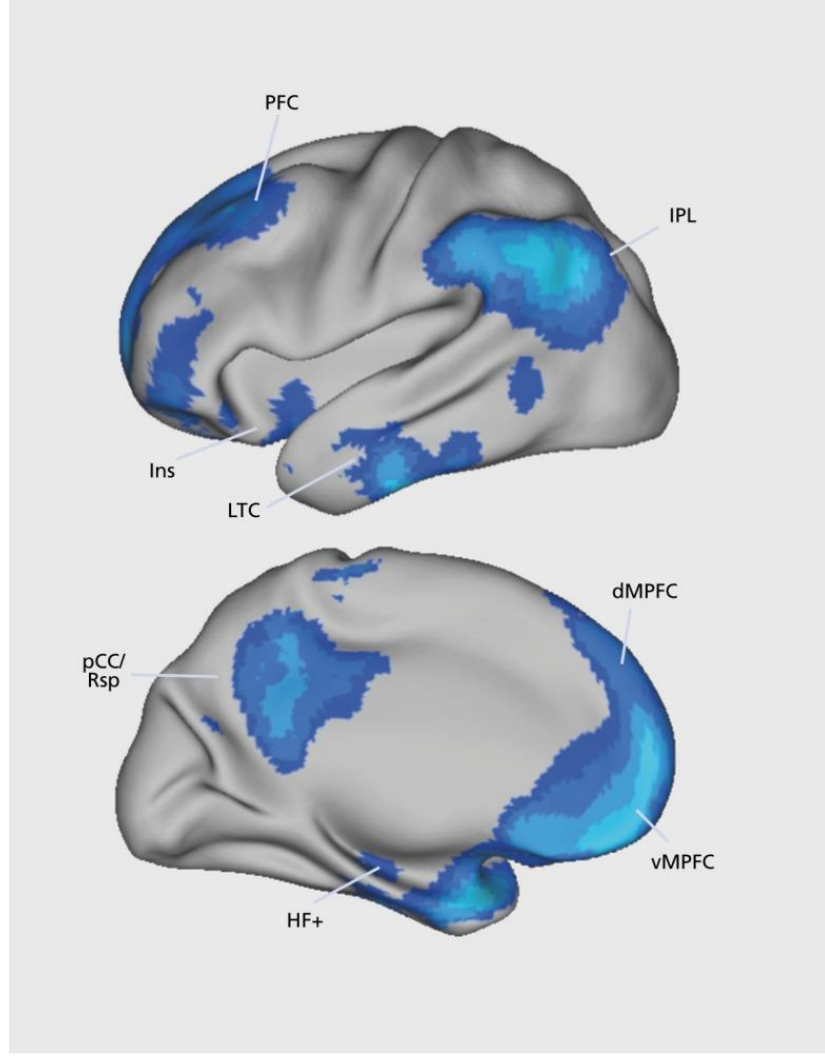
Ölüm sonrası çalışmalar ise hipokampus, claustrum, serebral korteks, amigdala, hipotalamus, subtalamik çekirdek ve talamusta östrojen reseptörleri bulmuştur (Osterlund ve ark., 2000; Syan ve ark., 2017;Weiser ve ark., 2008). Progesteronun ise, ölüm sonrası bir çalışmada amigdala, hipotalamus ve beyincikteki reseptörlerinin yüksek konsantrasyonları bildirmiştir (Bixo ve ark., 1997; Syan ve ark., 2017). Testosteron, diğer beyin yapılarına ek olarak hipotalamusun (Jacobson ve ark., 1981), serebral korteksin (Diamond, 1991) ve hipokampusun (Roof and Havens, 1992) gelişimi üzerinde erken bir organizasyonel etkiye sahiptir. Testosteron östradiole dönüştürüldükten sonra östrojen reseptörleriyle de etkileşime girebilir (Moffat, 2005). Bu iki hormon (testosteron ve östrojen) arasındaki ilişkinin damar sağlığını doğrudan etkilediği gösterilmiştir (Aggarwal ve ark., 2018; Raparelli ve ark., 2022). Testosteronun estradiole oranı da vasküler fonksiyon için önemlidir, bu da bu hormonların bağımsız hareket edemeyebileceğini düşündürmektedir (Raparelli ve ark., 2022; van Koeverden ve ark., 2019). Bu nedenle cinsiyet hormonları arasında oluşabilecek etkileşimlerin, yaşlanma süreçleriyle ilgili olarak birlikte rol alıp almadıklarının yanı sıra nöronal ağlardaki farklılıkların araştırılması da önemlidir (Syan ve ark.,2017). Testosteron, progesteron ve östrojenler hem erkeklerde hem de kadınlarda mevcuttur, ancak bunların seviyeleri ve üretimi esas olarak cinsiyete ve yaşa göre değişir, ancak östrojen ve progesterondaki dalgalanmalar kadınların adet döngüsü boyunca da meydana gelir (Sundström Poromaa ve Gingnell, 2014).

Steroid seks hormonlarının insan beyni fonksiyonu ve organizasyonundaki rolü giderek daha fazla vurgulanmaktadır. Bu organizasyon içerisinde, beyin birbirine bağlı ağlar vasıtasıyla çalışır ve beyin bölgeleri arasındaki bağlantılarda, miyelinasyonda kritik rol oynayan steroid seks hormonları önemli yer tutar ve çeşitli

nöropsikiyatrik bozuklukların altında yatan önemli bir patofizyolojik mekanizma bozulmuş bağlantının olmasıdır (Peper ve ark.,2011).

2.6. Migren ve Varsayılan Mod Ağı (Default Mode Network)

Son yıllardaki insan sinir bilimi çalışmaları, beynimizin işlevsel olarak birbirine bağlı ağlar yoluyla çalıştığını göstermiştir (Achard ve Bullmore, 2007, Catani ve Ffytche, 2005; Sporns ve ark., 2004). İşlevsel olarak ilişkilendirilmiş çok sayıdaki beyin ağlarından biri olan Varsayılan Mod Ağı, bu ağların en büyüğüdür (Şekil 2.4.). Varsayılan Mod Ağı diye dilimize çevrilen Default Mode Network (DMN), beynimiz spesifik bir iş yapmadığında, dikkat kesilmediğinde ya da odaklı olmadığında çalışır. DMN, beynin pasif anlarında ve dikkat gerektirmeyen görevler sırasında daha fazla etkin olan belirli bölgelerin bir topluluğunu ifade eder. Bu ağ, aynı zamanda bireylerin geçmiş olayları hatırlamalarını veya yaklaşan olayları hayal etmelerini gerektiren yönlendirilmiş görevler sırasında da aktiftir (Buckner, 2013).



Şekil 2.4. Beynin varsayılan mod ağı: PFC, prefrontal korteks; Ins, insula, IPL, inferior parietal lobül, LTC, lateral temporal korteks; pCC/Rsp, arka singulat/retrospleniyal korteks; HF+, genişletilmiş hipokampal oluşum; dMPFC, dorsal medial prefrontal korteks; vMPFC, ventral medial prefrontal korteks (Buckner ve ark., 2008).

DMN'nin çekirdek alanları arasında medial posterior korteks (özellikle PCC ve PCU'nun bazı kısımları), MPFC ve ayrıca posterior temporal alanlara doğru genişleyen iki taraflı IPL ve TPK bulunur. Bu çekirdek alanların dışında, hipokampus ve medial temporal lob'daki (MTL) ve polus temporalis'e (PT) doğru uzanan LTC'deki bitişik bölgeler de sıklıkla DMN'nin bir parçası olarak rapor edilmiştir (Andrews-Hanna ve ark., 2010b; Buckner ve ark., 2008; Shulman ve ark., 1997). DMN, beyin bölgelerinin bir takımı yıldızdır ve kendine has işleme, epizodik hafıza alımı ve iç ve dış çevre izleme dahil olmak üzere daha yüksek düzey bilişsel

işlevlerle meşgul olur (Raichle ve ark., 2001). Dinlenme sırasında dış uyaranlara maruz kaldığında, olduğundan daha aktiftir (Raichle, 2015). Farklı kronik ağrı bozuklukları olan hastaların DMN dinamiklerinin bozulduğu ya da uyumsuz çalıştığı yapılan RS-fMRI çalışmaları ile gösterilmiştir (Kuner ve Flor 2017). Migren hastalarında beyinde yaygın olarak incelenen ağrı alanları arasında iki taraflı primer ve sekonder somatosensoriyel korteks, insula, MFC, anterior singulat korteks (ACC), hipokampus, superior frontal girus, angular girus ve lingual girus yer alır (Hsiao ve ark., 2021). Migrende DMN ile ilişkili bölgeler, IPC, MFC, PCU, PCC, MTC ve LTC dahil olmak üzere çeşitli kortikal merkezlerden oluşur (Greicius ve ark., 2003). Yapılan bir fMRI çalışması, aurasız spontan migren atakları sırasında DMN içindeki fonksiyonel bağlantının azaldığını göstermiştir (örneğin, PCU, vmMPFC, angular girus). Bir başka nörogörüntüleme çalışması ile DMN içindeki prefrontal ve temporal bölgelerde bağlantının azaldığı bulunmuştur (Tessitore ve ark., 2013).

DMN'nin sağlıklı bir şekilde çalışması, zihinsel refah, öz bilinç ve bilişsel işlevlerle ilişkilendirilir. DMN sinir ağının bilişsel ve sosyal işleme alanlarında etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca DMN'nin, başkalarını anlama sürecinde vazgeçilmez olduğu gösterilmektedir. DMN'in bazı önemli bileşenlerinin, yani MPFC, temporoparietal kavşak, posterior cingulate korteks, amigdala ve insula gibi bölgelerin birbiriyle etkileşimde bulunması; kişinin kendi iç dünyası ile ilgili ya da geleceğine ilişkin düşünmesi, başkalarının duygusal ve düşünsel durumlarını anlama, ahlaki değerlendirme gibi sosyal süreçlerle ilgilidir (Li ve ark., 2014). Nöroanatomik bileşenleri dahilinde DMN, kişinin hem kendisinin psikolojik durumunu izlemeye hem de zihin kuramı denilen ve kişinin çevresindeki diğer insanların bilgi, duygu, inanç, niyet ve zihinsel durumlarını anlama becerisinde farklı ve etkileşimli roller oynar. Bu özellikleri ile DMN, beyindeki diğer iki önemli ağ olan dikkat ağı (Salience Network; SN) ve merkezi yürütme ağı (Central Executive Network; CEN) ile etkileşimde bulunur. Bu nedenle, DMN işlev bozukluğunun sonuçları muhtemelen diğer beyin sistemleri ile olan etkileşimlerinde de ortaya çıkar (Padmanabhan, 2018).

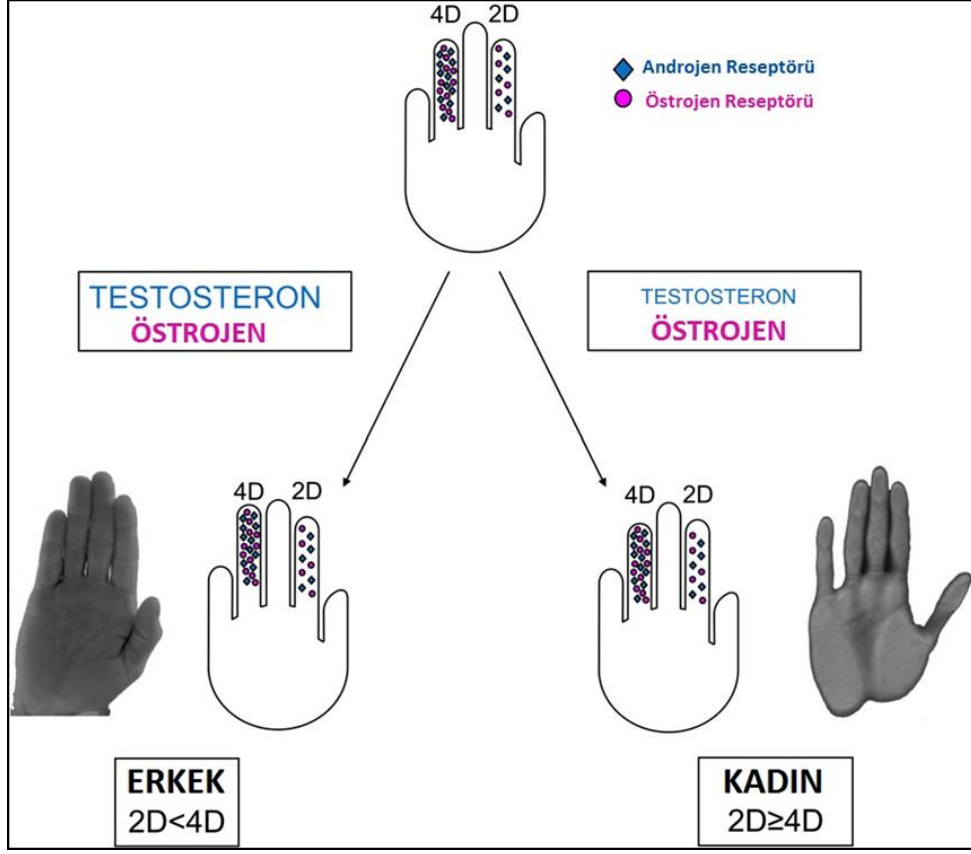
Beyin bölgelerini birbirine bağlayan bu ağlar arasındaki iletişim ve etkileşim, miyelinli aksonlardan oluşan beyaz madde demetleri aracılığıyla kurulur. Aksonun etrafındaki miyelin zarının varlığı sinyal iletimini iyileştirir (Sherman ve Brophy,

2005) ve davranışsal düzeyde gelişmiş bilişsel ve sosyal işlevsellik ile ilişkilendirilmiştir (Fornari ve ark., 2007; Paus, 2005).

2.7. Migren ve 2D:4D ilişkisi

Doğum öncesi androjene maruz kalmanın potansiyel bir göstergesi olan el parmak oranları, özellikle 2D:4D oranı, cinsel dimorfizmi gösterir. Genellikle erkeklerde 2D:4D oranı kadınlara göre daha düşüktür. İntrauterin androjen maruziyeti, 2D:4D oranı ve mekansal beceriler, el kullanımı, bilişsel yetenekler, akademik performans, sperm sayıları, kişilikler ve obezite, migren, yeme bozuklukları, depresyon, miyopi, otizm gibi birçok durumun ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Jeevanandam ve Muthu, 2016). Parmak uzunlukları, tipik olarak parmakların eller ile birleştiği alt kıvrımın orta noktasından parmakların ucuna kadar ölçülen mesafe olarak tanımlanır ve ölçülen parmakların uzunluklarının birbirine oranlarını verir. Burada en yaygın kullanılan oran 2D (işaret parmağı):4D (yüzük parmağı)'dır (Mayhew ve ark., 2007).

Parmak oranının, fetusun doğum öncesi androjen maruziyetinden etkilendiği bildirilmektedir. Amniyosentez numunelerinin analizi, parmak oranının doğum öncesi testosteron ile negatif, östrojen maruziyeti ile pozitif korelasyona sahip olduğunu göstermiştir (Lutchmaya ve ark., 2004). Başka bir deyişle, testosterona daha fazla maruz kalan bir fetüsün daha düşük (eril) parmak oranına sahip olması beklenir. Genellikle erkek fetüslerin testosteron maruziyeti daha yüksektir ve bu nedenle erkeklerin dişilere kıyasla her zaman daha düşük parmak oranları vardır. Benzer şekilde, dişilerin testosteron maruziyeti daha azdır ve dolayısıyla daha yüksek (kadınsı) oranlara sahiptir (Şekil 2.5.), (Rebecca ve Benson, 2006).



Şekil 2.5. Prenatal testosteron (PT), prenatal östrojen (PE) ve 2D:4D arasındaki ilişki (Manning, 2011).

Cinsel dimorfizm ve çeşitli insan fenotipik özellikleriyle ilişki gösteren diğer rakam oranlarına 3D:5D rağmen, 2D:4D oranının daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (Trivers ve ark., 2006). Elin ikinci ve dördüncü parmak uzunluk oranlarının intrauterin hayat boyunca maruz kalınan testosteron ve östrojen düzeylerinin etkisi ile belirlendiğine dair yapılan ilk gözlemler, çeşitli araştırmacılar tarafından 1998’de ortaya konmaya başlanmıştır (Manning ve ark.,1998). Bu çalışmalar neticesinde testosteron hormonunun dördüncü parmağın gelişimi üzerine etkisi, östrojen hormonunun ise ikinci parmak üzerine etkisi vardır. İkinci parmağın uzunluğunun dördüncü parmak uzunluğuna oranı(2D:4D) erkek bireylerde düşük (<0,98), kadın bireylerde ise yüksektir (>0,98) (Manning ve ark., 1998).

Kadınlarda daha yüksek oranlar veya erkeklerde dişil parmak oranları, yeme bozuklukları, anksiyete ve depresyon ile korelasyon göstermiştir (Manning ve ark.,2013). Düşük 2D:4D, erkeklerde saldırganlık ve kadınlarda atılganlık gibi belirli özelliklerle ilişkilidir (Hampson ve Sankar, 2012). İntrauterin testosteronun striatal

bazlı dopaminergic devreleri modüle edebileceği ve erkek çocukları yıkıcı davranış bozuklukları açısından daha büyük risk altına sokabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca ergenlik dönemindeki östrojenin serotoninergic yollar üzerinde belirli etkilerinin olabileceği ve kızları duygudurum bozuklukları açısından daha büyük risk altında bırakabileceği belirtilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda daha düşük (eril) 2D:4D oranlarına sahip erkekler daha düşük saldırganlık puanları gösterirken, daha yüksek (kadınsı) oranlara sahip erkekler depresyon testinde daha yüksek puanlar almışlardır (Bailey Allison ve Hurd, 2005; Coyne ve ark., 2007).

Müzikal yetenekler, sayısal ve mekânsal beceriler ve spor yetenekleri gibi çeşitli özelliklerin, farklı popülasyonlardaki parmak oranlarıyla ilişkili olduğu ve daha düşük veya erilleştirilmiş 2D:4D oranları, daha iyi aritmetik, görsel ve uzaysal becerilerle ilişki gösterdiği belirtilmiştir (Luxen ve Buunk, 2005). Daha yüksek veya dişil parmak oranına sahip erkeklerde düşük sperm sayısı, artan kalp hastalığı, obezite ve metabolik sendrom riski daha fazlayken, intrauterin testosteron düzeylerinin migren, otizm, disleksi, kısırlık ve meme kanseriyle de ilişkilendirildiği görülmüştür (Oyeyemi ve ark.,2014).

2D:4D oranı insanlarda cinsel açıdan dimorfiktir ve intrauterin hayatta steroid seks hormonları oranlarını değerlendirmek için iyi bilinen bir biyobelirteçtir (Manning ve ark., 2014). 2D:4D oranının, intrauterin testosteronun negatif bir korelasyonu ve östrojenin pozitif bir korelasyonu olduğu düşünülmektedir (Manning ve Bundred, 2000). İntrauterin hayattaki yüksek testosteron maruziyetinin beyin sol hemisferinin belirli alanlarının büyümesini yavaşlattığı ve sağ hemisferinin homolog alanlarının büyümesini teşvik ettiği ve de yüksek prenatal testosteron düzeyinin otizm ve migren gibi hastalıklarla ilişkilendirildiği belirtilmiştir (Geschwind ve Galaburda, 1985).

İntrauterin hormonal ortam muhtemelen yetişkinlik döneminde de birçok hastalıkla ilişkilidir ve migren de bunlardan biri olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra erilleştirilmiş 2D:4D, kadınlarda meme kanseri (Muller ve ark.,2012), akciğer kanseri (Kasielska-Trojan ve ark., 2020) ve karpal tünel sendromu (Kasielska-Trojan ve ark., 2019) ve erkeklerde prostat kanseri (Rahman ve ark., 2011) ile ilişkilendirilmiştir. Dişileştirilmiş 2D:4D, erkeklerde kalp hastalığıyla (Kyriakidis ve ark, 2010) ve kadınlarda daha fazla ağrı direnciyle (Kasielska-Trojan

ve ark., 2017) ilişkilendirilmiştir. Cinsel dimorfizmin migren prevalansı üzerindeki etkisi muhtemelen çok faktörlüdür, ancak birçok araştırmacı steroid seks hormonlarının önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (Chaie ve ark., 2014; Vetvik ve MacGregor, 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2022 – Mayıs 2024 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve epizodik migren tanısı alan 18-50 yaş arası kadınlar ile aynı yaş aralığında herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlığı olmayan sağlıklı kadınlar dâhil edildi. Tüm katılımcılara çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı ve yazılı onamları alındı. Sunulan çalışma, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı 16.11.2022 tarih ve 2022/138 sayılı izni ile gönüllülük esasına uygun yürütüldü.

Migren tanısı alan katılımcıların dahil edilme kriterleri:

- 1- 18-50 yaş aralığında olan,
- 2- Bir nörolog tarafından Uluslararası Baş Ağrısı Derneği kriterlerine göre migren tanısı alan,
- 3- Düzenli adet döngüsü olan,
- 4- Steroid hormonları etkileyecek bir kadın hastalıkları ameliyat öyküsü olmayan,
- 5- Migren dışında herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik ilaç kullanmayan,
- 6- Herhangi bir hormon ilacı kullanmayan,
- 7- Konjenital ya da sonradan gelişen ve parmak uzunluklarını etkileyecek rahatsızlığı ya sakatlığı olmayan kadınlar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı katılımcıların dahil edilme kriterleri;

- 1- 18-50 yaş aralığında olan,
- 2- Nörolojik hastalık geçmişi olmayan migren ve baş ağrısından şikâyetçi olmayan,
- 3- Düzenli adet döngüsü olan,

- 4- Steroid hormonları etkileyecek bir kadın hastalıkları ameliyat öyküsü olmayan,
- 5- Herhangi bir hormon ilacı kullanmayan,
- 6- Herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanmayan,
- 7- Konjenital ya da sonradan gelişen ve parmak uzunluklarını etkileyecek rahatsızlığı ya sakatlığı olmayan kadınlar çalışmaya dahil edildi.

Migren grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri ise;

- 1- 50 yaş üstü ve 18 yaş altı olmak,
- 2- Daha önceden tanı alınmış herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlığı olmak ve ilaç kullanmak,
- 3- Sağlıklı adet döngüsünü etkileyen jinekolojik bir ameliyat geçirmiş olmak,
- 4- Tiroid hormon ilacı ya da hormonal kontraseptif kullanmak,
- 5- Menapoz, emzirme ya da hamilelik gibi dönemde olmak,
- 6- Anormal el ve parmak yapısına sahip olmak olarak belirlendi.

Nöroloji polikliniğine başvuran ve migren tanısı alan katılımcıların kullandıkları ilaç bilgileri, daha önce kadın hastalıklarından ameliyat olup olmadıkları, doğum kontrol yöntemi kullanıp kullanmadıkları, migren öyküsü ve atak sıklıklarını değerlendirmek için anemnezleri alındı. Katılımcılardan rutin poliklinik kontrolleri sırasında kontrastsız beyin manyetik rezonans (MR) tetkiki ve kan tahlilleri istendi. Kan örneklerinin alındığı gün katılımcılardan adet döngüsünün gününü belirtmeleri istendi. Böylelikle analiz edilecek olan hormonların menstrual siklusun fazlarına göre (Folliküler Faz, Luteal Faz ve Midsiklus) değerlendirilmesi planlandı. Çalışmamızın bütçesi Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2023/113 nolu araştırma projesi ile karşılandı.

Hormon Analizlerinin Yapılması

Kan numuneleri için ELISA (Enzime bağlı immünosorbent analiz) yöntemi kullanılarak serum östrojen ve testosteron düzeyleri analiz edildi. Serumda östrojen ve testosteron düzeyleri çift antikor sandviç ELISA yöntemiyle belirlendi. Östrojen ve testosteron ölçümü için sırasıyla 201-12-1009 ve SRB-T-86332 katalog numaralı

SunRedmarka (ShanghaiSunredBiologicalTechnologyCo., Çin) ELISA kiti kullanıldı. Çalışma hazırlığı ve basamakları kit prosedürüne göre gerçekleştirildi. ELISA analizi için çoklu plaka okuyucu cihazı (Varioskan Flash, ThermoScientific, Finlandiya) ve mikropalakaların yıkanması aşamasında otomatik ELISA yıkama cihazı (ELx50, BioTek Instruments, ABD) kullanıldı.

Östrojen için kitin duyarlılığı 2.757 pmol/L ve ölçüm aralığı 3-900 pmol/L, testosteron için kitin duyarlılığı 0.086 ng/mL ve ölçüm aralığı 0.1-30 ng/ml idi. Her iki kit içinde ölçüm içi ve ölçümler arası varyasyon katsayısı (CV) sırasıyla <math><10\%</math> ve <math><12\%</math> idi. Örnekler dilüsyonsuz olarak çalışıldı. Östrojen ve testosteronun serum konsantrasyonları standart absorbanslarına karşı çizilen konsantrasyon grafiğinden belirlendi.

ELISA yöntemi spesifik antikorların örnekteki hedef antijene bağlanması prensibine dayanır. Bu yöntemde östrojen ve testosterona spesifik monoklonal antikor ile kaplanmış hazır mikropalakalar kullanılır. Standart ve örneklerdeki östrojen ve testosteron mikropalaka tabanındaki antikorlara bağlandıktan sonra, biyotin ile işaretlenmiş ikinci bir antikor eklenerek sandviçlenir. Oluşan bu kompleks bir Streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı tarafından işaretlenir. Ortamda bağlanmamış durumda olan antikor ve enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Peroksidaz enzim substratı eklendikten sonra gözlemlenen mavi renk, reaksiyonun sonlandırılması ile sarı renge döner. Oluşan sarı rengin yoğunluğu östrojen ve testosteronun konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterir. Absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür.

Beyin MR Görüntüleri Üzerinde Hacim Ölçümlerinin Yapılması

Tüm katılımcıların (33 hasta – 26 kontrol) 3D T1 ağırlıklı Beyin MR görüntüleri üzerinde DMN ağına ait beyin bölgelerinin hacimleri ölçüldü. Migren hastaları MR çekimleri sırasında interiktal dönemdeydi. MR görüntüleri resim arşivleme ve iletişim sistemi kullanılarak bilgisayara aktarıldı. Hem hasta hem de kontrol grubunun rutin 3D T1 MR'ının işlenmesi ve Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (DICOM) formatındaki görüntülerin bilgisayarda ayrı bir klasöre aktarılıp kaydedilmesi için aşağıdaki adımlar uygulandı. MRICron yazılımını (www.nitrc.org

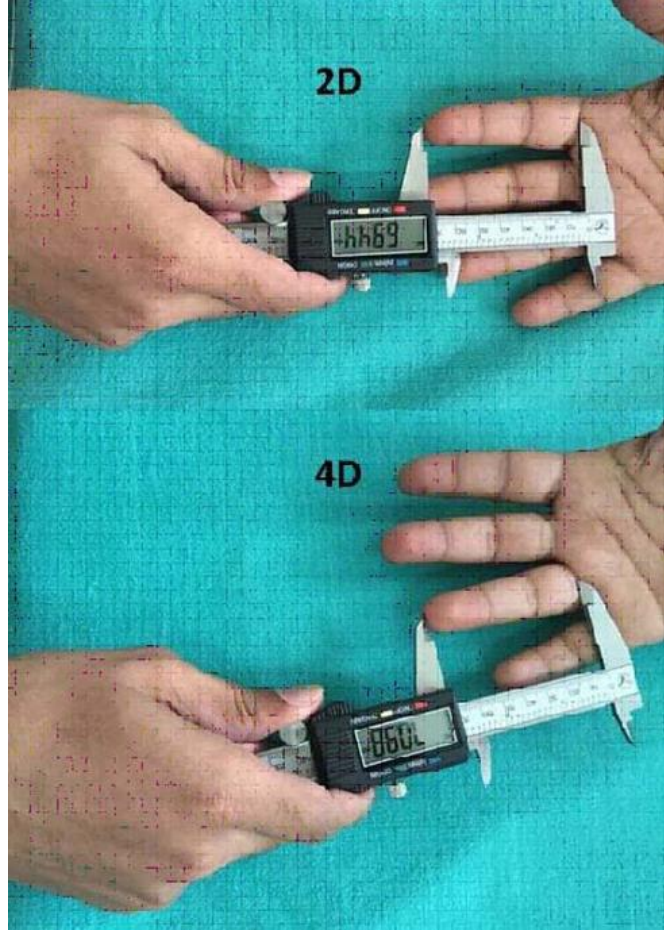
; Chris Rorden, McCausland Beyin Görüntüleme Merkezi, Güney Carolina Üniversitesi, Columbia, SC tarafından geliştirilmiştir) kullanarak dcm2nii dosyası açıldı ve DICOM görüntülerini içeren klasörü dcm2nii uygulamasına sürüklendi. Çıkış formatı, Beynin sıkıştırılmış si (FMRIB) Yazılım Kütüphanesi (FSL) dört boyutlu Nörogörüntüleme Bilişim Teknolojisi Girişimi (NifTI, .nii) olarak ayarlandı. DCM2nii yazılımı, DICOM görüntülerini beyin görüntüleme aracının kullandığı NifTI formatına dönüştürdü. Sonrasında NifTI dosyası WinRAR dosyasına dönüştürülüp arşive eklendi. Daha sonra bir arama motoru kullanılarak www.volbrain.net sitesine girerek burada çalışılacak olan beyin alanına ulaşıldı ve vol2brain linki üzerinden arşivlenen NifTI dosyaları yüklendi. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri girildikten sonra görüntüler volbrain.net sitesine yüklendi. Bireylere ait hacim ölçüm sonuçları PDF formatında bilgisayara kaydedildi.

MR protokolü

MR görüntü çekimleri 1,5 Tesla MR ünitesinde (Philips, Ingenia, 2013) yapıldı. Hacim ölçümleri için T1 ağırlıklı 3 boyutlu multiplanar turbo spin echo sekansında Voxel boyutu: 1x1x1 mm, Repetition time (TR): 7,0 ms, Echo time (TE): 3,4 ms, FoV: 256x240, Matrix: 256x216, kesit kalınlığı: 0,9 mm, GAP: 0 mm olan axial planda bulunan görüntüler alındı.

Parmak Uzunluk Oranının Hesaplanması

Hasta ve kontrol grubunun 2D:4D parmak oranını hesaplamak için poliklinik başvuruları sırasında işaret (2D) ve yüzük (4D) parmak uzunlukları 0.01 mm'ye duyarlı Torq marka dijital kumpas ile ölçüldü (Şekil 3.1.). Ölçümler; hata payını en aza indirmek amacıyla çalışma süresince, tek kişi tarafından yapıldı ve önceden hazırlanan veri formuna kaydedildi. Parmak uzunlukları, metakarpofalangeal eklemin volar yüzündeki proksimal kıvrımdan parmak ucuna kadar olan uzunluk olarak kabul edildi.



Şekil 3.1. Dijital sürmeli kumpaslar kullanılarak parmak uzunluklarının ölçümü (Jeevanandam ve Muthu, 2016).

İstatistiksel Analizin Yapılması

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programına aktarılarak gerekli istatistiksel analizler yapılmıştır. Elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistik değerleri hesaplanmıştır. Sürekli değişkenler Shapiro – Wilk normallik testi ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımının sağlanmaması nedeniyle, tek değişkenli analizlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla Spearman's Rho korelasyon analizi uygulanmıştır. Verilerin özeti; ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Uygulanan testte, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Yapılan çalışma, Aralık 2022 – Mayıs 2024 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve epizodik migren tanısı alan hastalar ile herhangi bir nörolojik ve sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kadın bireyler üzerinde gönüllülük esasına uygun yürütüldü. Çalışmaya, 33 migren tanısı almış hasta ve 26 sağlıklı kadın birey kabul edildi. Katılımcıların tamamı sağ elini kullanmaktaydı. Yaşları 18 ile 50 yaş arasında değişen katılımcılara ait bilgiler Tablo 4.1.'de gösterildi.

Tablo 4.1. Katılımcıların yaş ortalaması.

	Migren Grubu n=33 (Ort ± SS)	Kontrol Grubu n=26 (Ort ± SS)	p
<i>Yaş</i>	33.27 ± 7.95	32.12 ± 7.65	0.58

4.1. Hormon Analiz Sonuçları

Migren ve kontrol grubunun serum östrojen ve testosteron düzeyleri analiz edildi ve yapılan değerlendirmede migren grubunda östrojen ve testosteron hormon seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$), (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Serum östrojen ve testosteron düzeylerinin karşılaştırılması.

	Migren Grubu n=33 (Ort ± SS)	Kontrol Grubu n=26 (Ort ± SS)	p
<i>Östrojen (pmol/L)</i>	218.92 ± 210.68	276.96 ± 193.03	0.03
<i>Testosteron (ng/mL)</i>	6.06 ± 5.33	9.35 ± 6.92	0.01

4.2. Hacimsel Verilere Ait Bulgular

Katılımcıların beyin MR görüntüleri www.volBrain.net sitesi üzerinden analiz edilerek bazı beyin bölgelerinin hacimleri ve asimetrisi hesaplandı. DMN'ye dâhil anatomik yapılarından polus frontalis total hacmi ve sol polus frontalis hacminde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Elde edilen veriler Tablo 4.3.'te gösterildi.

Tablo 4.3. Polus frontalis hacimlerinin karşılaştırılması.

	Migren Grubu n=33 (Ort ± SS)	Kontrol Grubu n=26 (Ort ± SS)	p
<i>Polus Frontalis (Total)</i>	5.92 ± 1.02	6.47 ± 0.97	0.05
<i>Polus Frontalis (Sağ)</i>	2.94 ± 0.49	3.16 ± 0.49	0.18
<i>Polus Frontalis (Sol)</i>	2.98 ± 0.56	3.30 ± 0.52	0.03
<i>Polus Frontalis (Asimetri)</i>	(-)0.88 ± 9.48	(-)4.53 ± 9.25	0.19

Benzer şekilde migren grubunda, diğer bir DMN yapısı olan gyrus supramarginalis 'in total hacmi ve sağ gyrus supramarginalis hacminde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma bulundu ($p < 0.05$), (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Gyrus supramarginalis hacimlerinin karşılaştırılması.

	Migren Grubu n=33 , (Ort ± SS)	Kontrol Grubu n=26 (Ort ± SS)	p
<i>Gyrus supramarginalis (Total)</i>	14.61 ± 1.43	15.41 ± 1.56	0.03
<i>Gyrus supramarginalis (Sağ)</i>	7.21 ± 0.86	7.77 ± 0.99	0.01
<i>Gyrus supramarginalis (Sol)</i>	7.40 ± 0.88	7.64 ± 0.86	0.35
<i>Gyrus supramarginalis (Asimetri)</i>	(-)2.64 ± 13.19	1.42 ± 13.79	0.24

DMN'ye dahil olan precuneus, gyrus cinguli anterior, gyrus cinguli posterior, medial frontal korteks ve gyrus frontalis superior medial segment adı verilen diğer beyin yapıları da hacimsel olarak değerlendirildi ancak kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamadı ($p>0.05$), (Tablo 4.5.,Tablo 4.6., Tablo 4.7.,Tablo 4.8.).

Tablo 4.5. Precuneus hacimlerinin karşılaştırılması.

	Migren Grubu n=33 (Ort ± SS)	Kontrol Grubu n=26 (Ort ± SS)	p
<i>Precuneus (Total)</i>	19.61 ± 2.01	19.78 ± 2.20	0.98
<i>Precuneus (Sağ)</i>	9.84 ± 1.11	9.80 ± 1.19	0.77
<i>Precuneus (Sol)</i>	9.77 ± 1.06	9.98 ± 1.13	0.74
<i>Precuneus (Asimetri)</i>	0.61 ± 7.98	(-)1.94 ± 7.66	0.32

Tablo 4.6. Gyrus cinguli anterior ve posterior hacimlerinin karşılaştırılması.

	Migren Grubu (n=33) (Ort ± SS)	Kontrol Grubu n=26 (Ort ± SS)	p
<i>Gyrus Cinguli Anterior (Total)</i>	10.80 ± 1,41	10.92 ± 1.38	0.82
<i>Gyrus Cinguli Anterior (Sağ)</i>	5.18 ± 0.80	5.28 ± 0.81	0.59
<i>Gyrus Cinguli Anterior (Sol)</i>	5.62 ± 0.90	5.64 ± 0.78	0.78
<i>Gyrus Cinguli Anterior (Asimetri)</i>	(-)8.01 ± 17.68	(-)6.81 ± 14.44	0.94
<i>Gyrus Cinguli Posterior (Total)</i>	8.54 ± 0.90	8.48 ± 0.73	0.80
<i>Gyrus Cinguli Posterior (Sağ)</i>	4.22 ± 0.51	4.24 ± 0.45	0.78
<i>Gyrus Cinguli Posterior (Sol)</i>	4.31 ± 0.46	4.23 ± 0.39	0.38
<i>Gyrus Cinguli Posterior (Asimetri)</i>	(-)2.25 ± 8.17	0.16 ± 10.36	0.43

Tablo 4.7. Medial frontal korteks hacimlerinin karşılaştırılması.

	Migren Grubu n=33 (Ort ± SS)	Kontrol Grubu n=26 (Ort ± SS)	p
<i>Medial Frontal Cortex (Total)</i>	2.89 ± 0.51	2.79 ± 0.42	0.21
<i>Medial Frontal Cortex (Sağ)</i>	1.50 ± 0.29	1.38 ± 0.30	0.13
<i>Medial Frontal Cortex (Sol)</i>	1.38 ± 0.35	1.41 ± 0.24	0.51
<i>Medial Frontal Cortex (Asimetri)</i>	9.65 ± 26.22	-2.82 ± 26.11	0.07

Tablo 4.8. Gyrus frontalis superior medial segment hacimlerinin karşılaştırılması.

	Migren Grubu n=33 (Ort ± SS)	Kontrol Grubu n=26 (Ort ± SS)	p
<i>Gyrus Frontalis Superior Medial Segment (Total)</i>	11.81 ± 1.55	12.01 ± 1.49	0.67
<i>Gyrus Frontalis Superior Medial Segment (Sağ)</i>	6.18 ± 1.01	6.32 ± 0.99	0.52
<i>Gyrus Frontalis Superior Medial Segment (Sol)</i>	5.62 ± 0.78	5.69 ± 0.80	0.95
<i>Gyrus Frontalis Superior Medial Segment (Asimetri)</i>	9.01 ± 15.43	10.22 ± 16.67	0.53

4.3. 2D:4D Oranına Ait Bulgular

Çalışma gruplarında her iki elin ikinci ve dördüncü parmak uzunlukları hassas dijital kumpas aracılığıyla ölçüldü. Elde edilen verilere göre migren grubunda her iki elde de dördüncü parmakların uzunluğu ikinci parmaklara göre fazlaydı. Dolayısıyla migren grubunda her iki el 2D:4D parmak uzunluk oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p < 0.05$), (Tablo 4.9.).

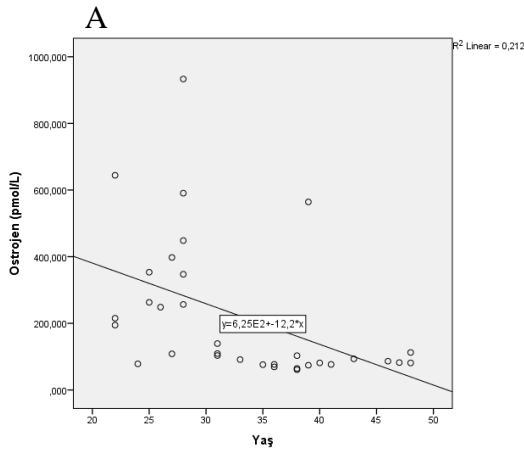
Tablo 4.9. Katılımcıların parmak uzunluk oranlarının karşılaştırılması.

	Migren Grubu n=33 (Ort ± SS)	Kontrol Grubu n=26 (Ort ± SS)	p
<i>Sağ 2.parmak uzunluğu (2D)</i>	66.50 ± 4.59	67.65 ± 3.50	0.33
<i>Sağ 4.parmak uzunluğu (4D)</i>	68.29 ± 4.28	67.42 ± 3.73	0.64
<i>Sağ 2/4D oranı</i>	0.97 ± 0.03	1.00 ± 0.04	0.01
<i>Sol 2.parmak uzunluğu (2D)</i>	65.93 ± 5.24	67.69 ± 3.07	0.13
<i>Sol 4.parmak uzunluğu (4D)</i>	67.80 ± 4.75	67.59 ± 3.23	0.87
<i>Sol 2/4D oranı</i>	0.97 ± 0.04	1.00 ± 0.04	0.01

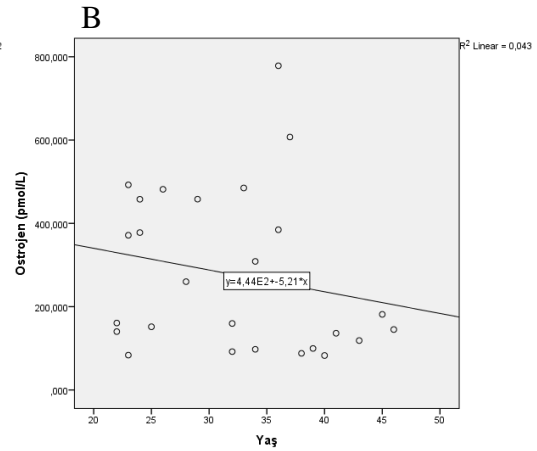
4.4. Yaş ile Hormon Düzeyleri Korelasyon Analizleri

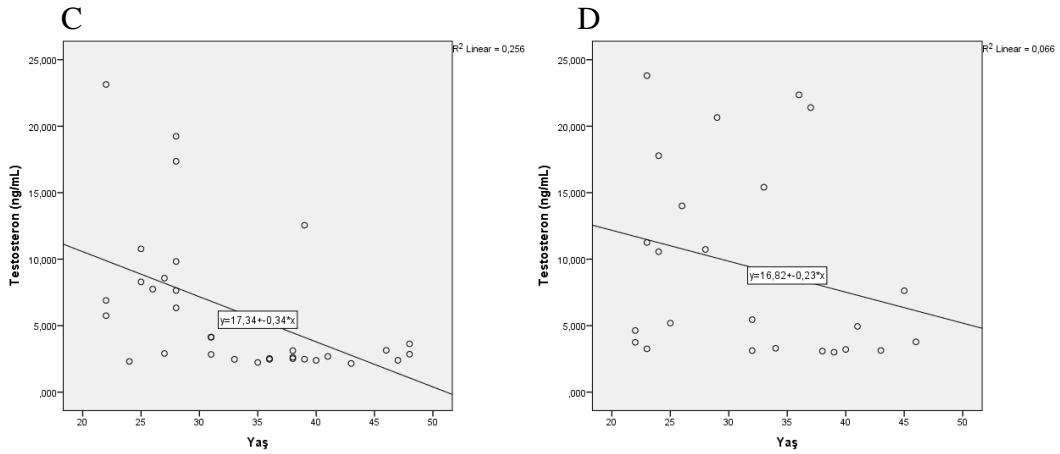
Çalışmamızda migren hastalarında azalmış hormon seviyeleri ile yaş arasında negatif korelasyon bulundu ($p < 0.05$). Migren grubunda artan yaş ile birlikte östrojen ve testosteron hormon seviyelerinde düşüş gözlemlenirken kontrol grubu için anlamlı bir korelasyon ortaya çıkmadı (Şekil 4.1.). Yapılan bu analizde yaşa bağlı steroid hormon değişimlerinin sağlık ve hastalıkla ilişkili olduğu ve sağlıklı yaşlanan kadınlarda yüksek steroid hormon düzeylerinin korunduğu görüldü.

MİGREN GRUBU



KONTROL GRUBU





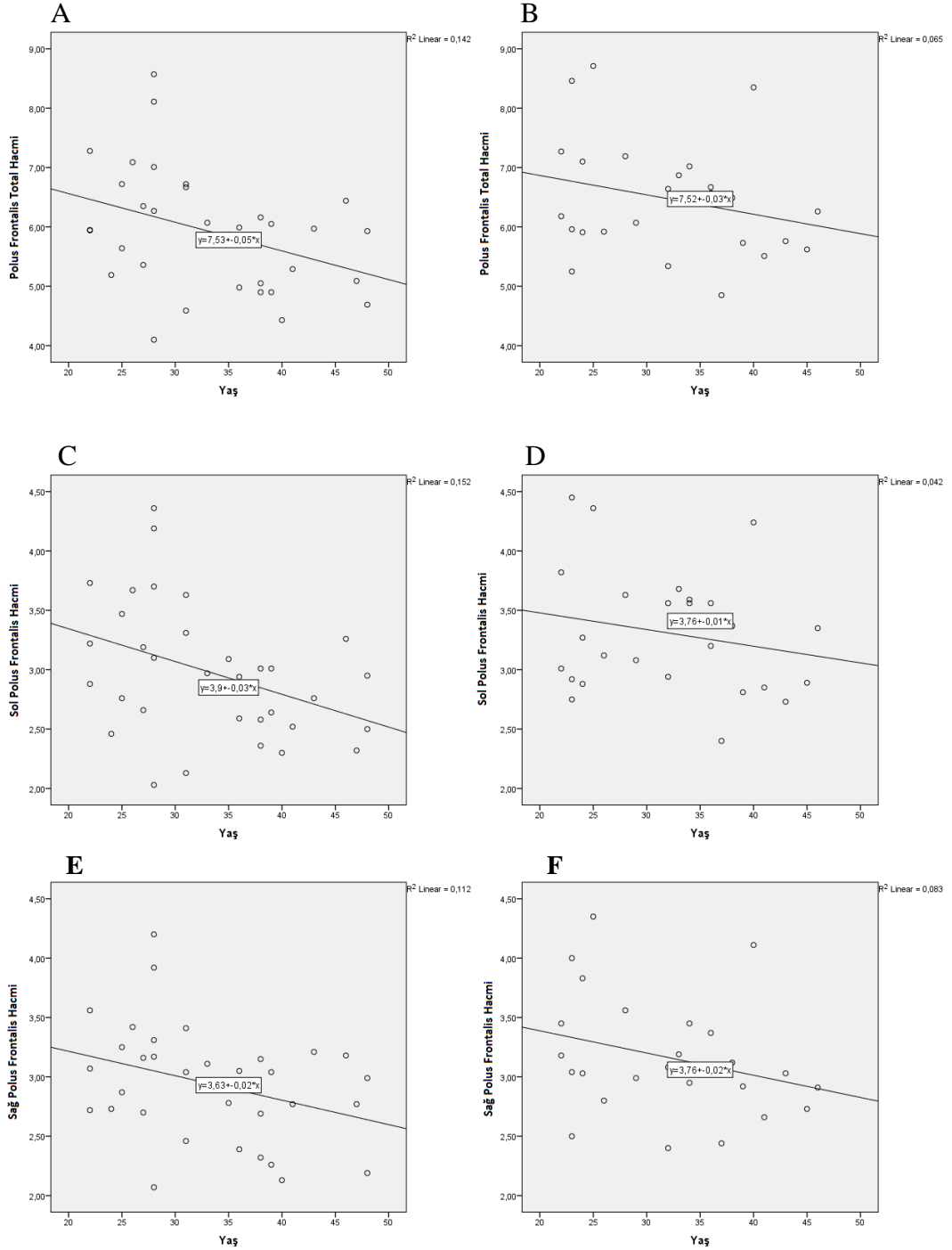
Şekil 4.1. Migren ve kontrol grubunun östrojen ve testosteron seviyeleri ile yaş arasındaki ilişki. **A:** Migren grubu östrojen/yaş grafiği (r: -0.559), (p: 0.001). **B:** Kontrol grubu östrojen/yaş grafiği (r: -0.232), (p:0.253). **C:** Migren grubu testosteron/yaş grafiği (r: -0.053), (p:0.001). **D:** Kontrol grubu testosteron/yaş grafiği (r: -0.296), (p: 0.142).

4.5. Yaş ile Beyin Yapıları Korelasyon Analizleri

Hacimsel ölçümler ile yaş arasındaki korelasyonu değerlendirdiğimizde; migren grubunda, polus frontalis total hacmi ile yaş arasında negatif korelasyon gözlenirken ($p < 0.05$), kontrol grubunda hacimsel değişiklikler ile yaş arasında korelasyon gözlenmedi. Benzer şekilde migren grubunda sol polus frontalis hacminde de yaş ile negatif korelasyon gözlendi ($p < 0.05$). Ancak kontrol grubunda yaş ile anlamlı korelasyon gözlenmedi. Volümetrik azalma gösteren bu veriler, migren hastalığının yaş artışı ile birlikte polus frontalis üzerinde hacimsel azalmaya neden olduğunu, özellikle sol polus frontalis'in kontrol grup ile karşılaştırıldığında belirgin atrofik yapıya sahip olduğunu düşündürmektedir. Sağ polus frontalis hacmi ile yaş arasında hem migren grubunda hem de kontrol grubunda anlamlı korelasyon gözlenmedi (Şekil 4. 2.).

MİGREN GRUBU

KONTROL GRUBU

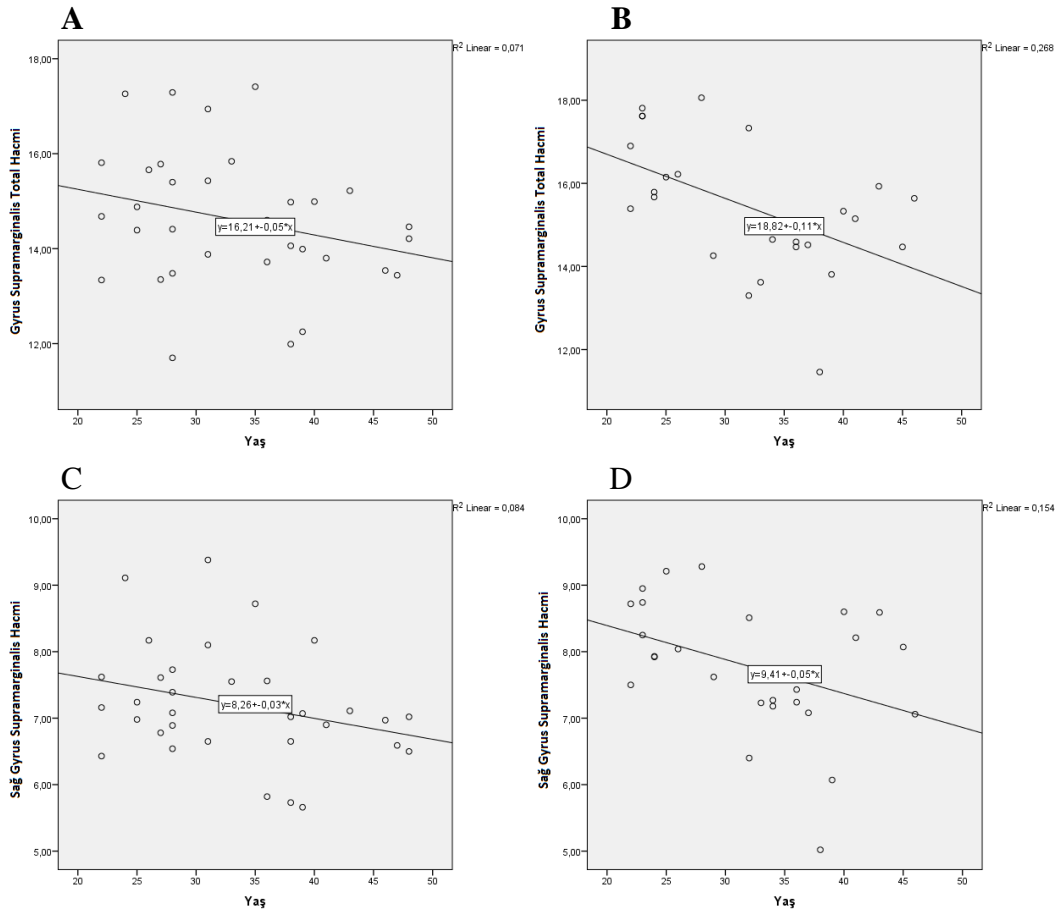


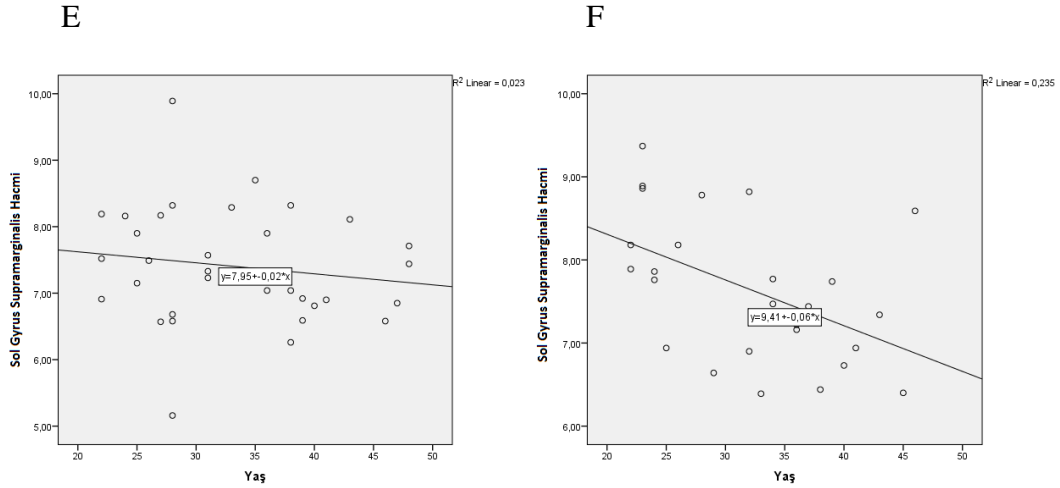
Şekil 4.2. Migren ve kontrol grubunun polus frontalis hacmi ile yaş arasındaki ilişki. **A:** Migren grubu polus frontalis total hacmi / yaş grafiği (r: -0.381), (p:0.029). **B:** Kontrol grubu polus frontalis total hacmi / yaş grafiği (r: -0.267), (p:0.187). **C:** Migren grubu sol polus frontalis hacmi / yaş grafiği (r: -0.397), (p:0.022). **D:** Kontrol grubu sol polus frontalis hacmi / yaş grafiği (r: -0.217), (p:0.288). **E:** Migren grubu sağ polus frontalis hacmi / yaş grafiği (r: -0.323), (p: 0.067). **F:** Kontrol grubu sağ polus frontalis hacmi / yaş grafiği (r: -0.317), (p:0.114).

Bir diğer DMN ağı anatomik yapısı olan gyrus supramarginalis'in total hacmi polus frontalis hacminden farklı olarak kontrol grubunda yaş ile negatif korelasyon gösterirken ($p<0.05$), migren grubunda total gyrus supramarginalis hacmi ile yaş arasında korelasyon gözlenmedi. Ayrıca her iki hemisfer gyrus supramarginalis hacmi ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubunda hem sağ hem de sol hemisfer gyrus supramarginalis hacimlerinde yaş ile negatif korelasyon gözlendi ($p<0.05$). Migren grubunda yaş ile sağ ve sol gyrus supramarginalis hacimleri arasında korelasyon gözlenmedi (Şekil 4.3.).

MİGREN GRUBU

KONTROL GRUBU





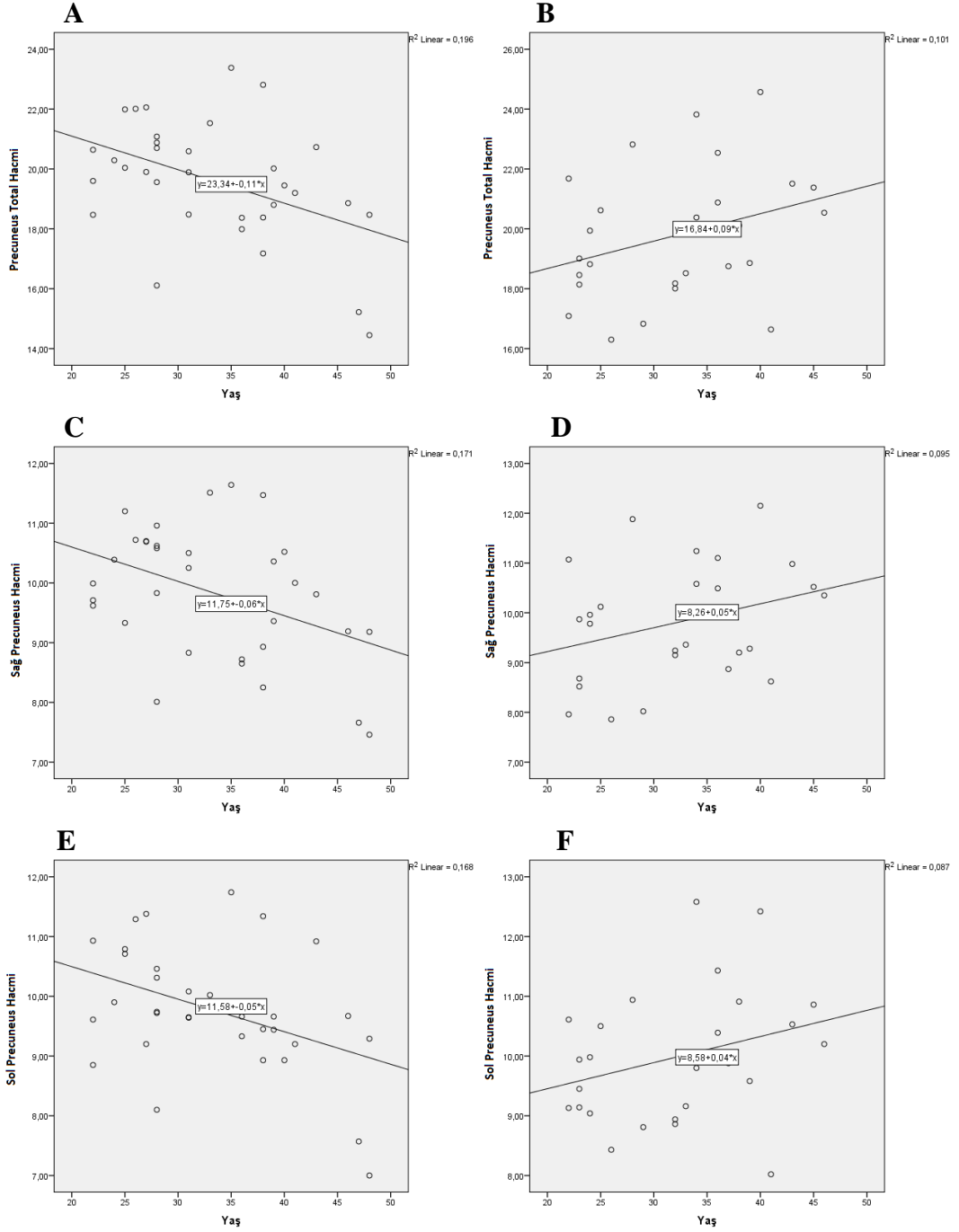
Şekil 4.3. Migren ve kontrol grubunun gyrus supramarginalis hacmi ile yaş arasındaki ilişki.

- A:** Migren grubu gyrus supramarginalis total hacim / yaş grafiği (r: -0.255), (p: 0.152). **B:** Kontrol grubu gyrus supramarginalis total hacim / yaş grafiği (r: -0.545), (p: 0.004). **C:** Migren grubu sağ gyrus supramarginalis hacmi / yaş grafiği (r: -0.309), (p: 0.080). **D:** Kontrol grubu sağ gyrus supramarginalis hacmi / yaş grafiği (r: -0.419), (p: 0.033). **E:** Migren grubu sol gyrus supramarginalis hacmi / yaş grafiği (r: -0.201), (p: 0.262). **F:** Kontrol grubu sol gyrus supramarginalis hacmi / yaş grafiği (r: -0.542), (p: 0.004).

Migren hastalarında yaş artışı ile birlikte hacimsel değişiklik gözlenen diğer bir önemli DMN yapısı precuneus'da da benzer şekilde negatif korelasyon gözlemlendi. Migren grubunda total precuneus hacmi ile sağ ve sol precuneus hacimlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi sonucu elde edilen veriler incelendiğinde total hacim ile yaş arasında negatif korelasyon bulundu ($p < 0.05$). Bu sonuçlar her iki hemisfer precuneus'larının ayrı ayrı değerlendirilmesinde de migren grubu için anlamlı iken ($p < 0.05$), kontrol grubu için anlamlı değildi (Şekil 4.4.).

MİGREN GRUBU

KONTROL GRUBU

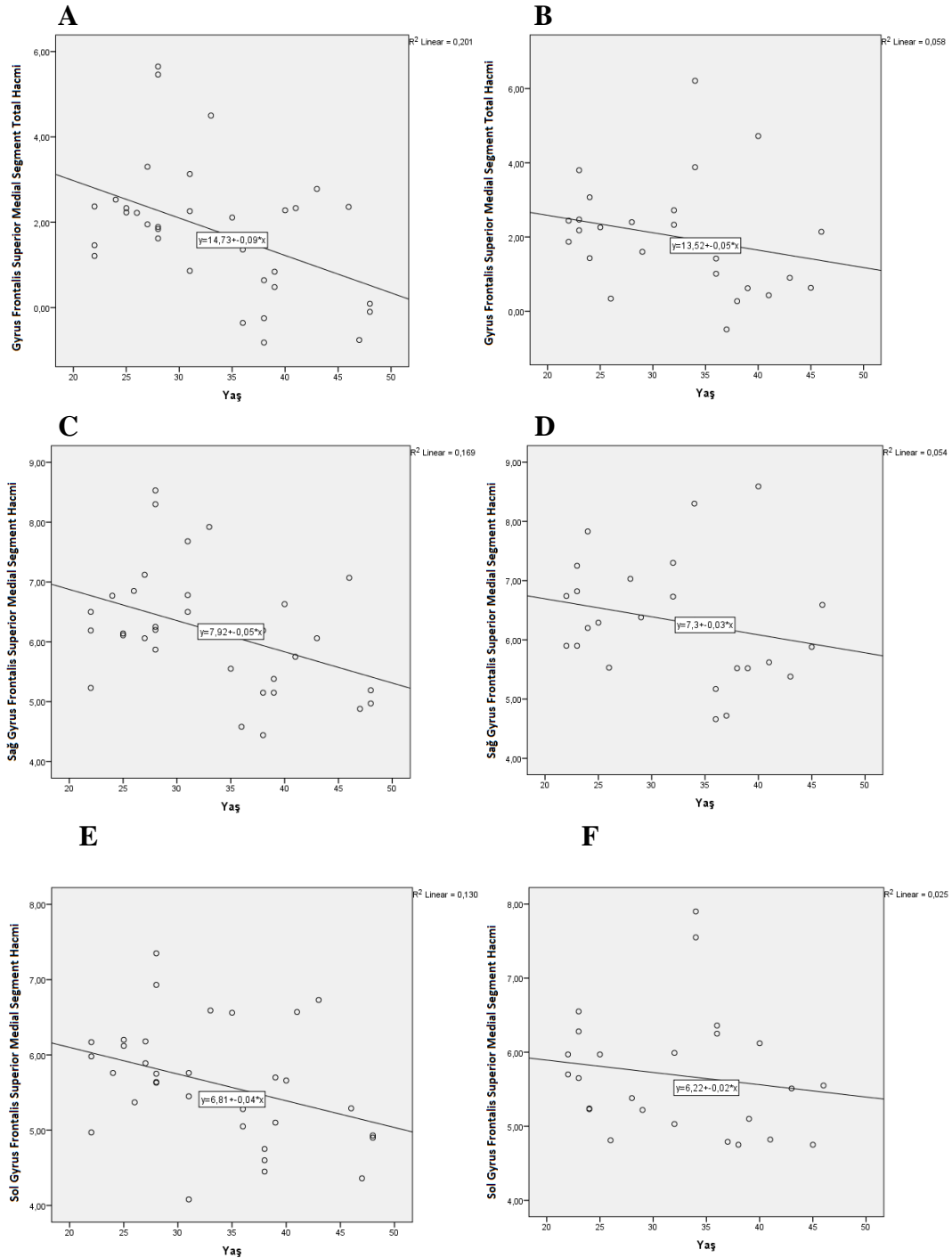


Şekil 4.4. Migren ve kontrol grubunun precuneus hacmi ile yaş arasındaki ilişki. **A:** Migren grubu precuneus total hacmi / yaş grafiği. (r: -0.412), (p: 0.017). **B:** Kontrol grubu precuneus total hacim / yaş grafiği (r: 0.308), (p: 0.126). **C:** Migren grubu sağ precuneus hacmi / yaş grafiği (r: -0.362), (p: 0.038). **D:** Kontrol grubu sağ precuneus hacmi / yaş grafiği (r: 0.301), (p: 0.135). **E:** Migren grubu sol precuneus hacmi / yaş grafiği (r: -0.375), (p: 0.031). **F:** Kontrol grubu sol precuneus hacmi / yaş grafiği (r: 0.291), (p: 0.150).

DMN'ye dahil diğer bir yapı olan gyrus frontalis süperior medial segmenti total hacmi ile yaş arasında migren hastalarında negatif korelasyon gözlemlendi ($p < 0.05$). Sağ ve sol hemisferdeki gyrus frontalis süperior medial segment alanları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de bu negatif korelasyon sadece migren grubunda anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Yaş artışı ile birlikte gözlemlenen bu hacimsel azalma kontrol grubunda anlamlı değildi (Şekil 4.5.).

MİGREN GRUBU

KONTROL GRUBU



Şekil 4.5. Migren ve kontrol grubunun gyrus frontalis superior medial segment hacmi ile yaş arasındaki ilişki. **A:** Migren grubu gyrus frontalis süperior medial segment total hacim / yaş grafiği (r: -0.379), (p: 0.030). **B:** Kontrol grubu gyrus frontalis süperior medial segment total hacim / yaş grafiği (r: -0.405), (p: 0.040). **C:** Migren grubu sağ gyrus frontalis süperior medial segment hacmi / yaş grafiği (r: -0.421), (p: 0.015). **D:** Kontrol grubu sağ gyrus frontalis süperior medial segment hacmi / yaş grafiği (r: -0.358), (p: 0.073). **E:** Migren grubu sol gyrus frontalis süperior medial segment hacmi / yaş grafiği (r: -0.379), (p: 0.030). **F:** Kontrol grubu sol gyrus frontalis süperior medial segment hacmi / yaş grafiği (r: -0.280), (p: 0.166).

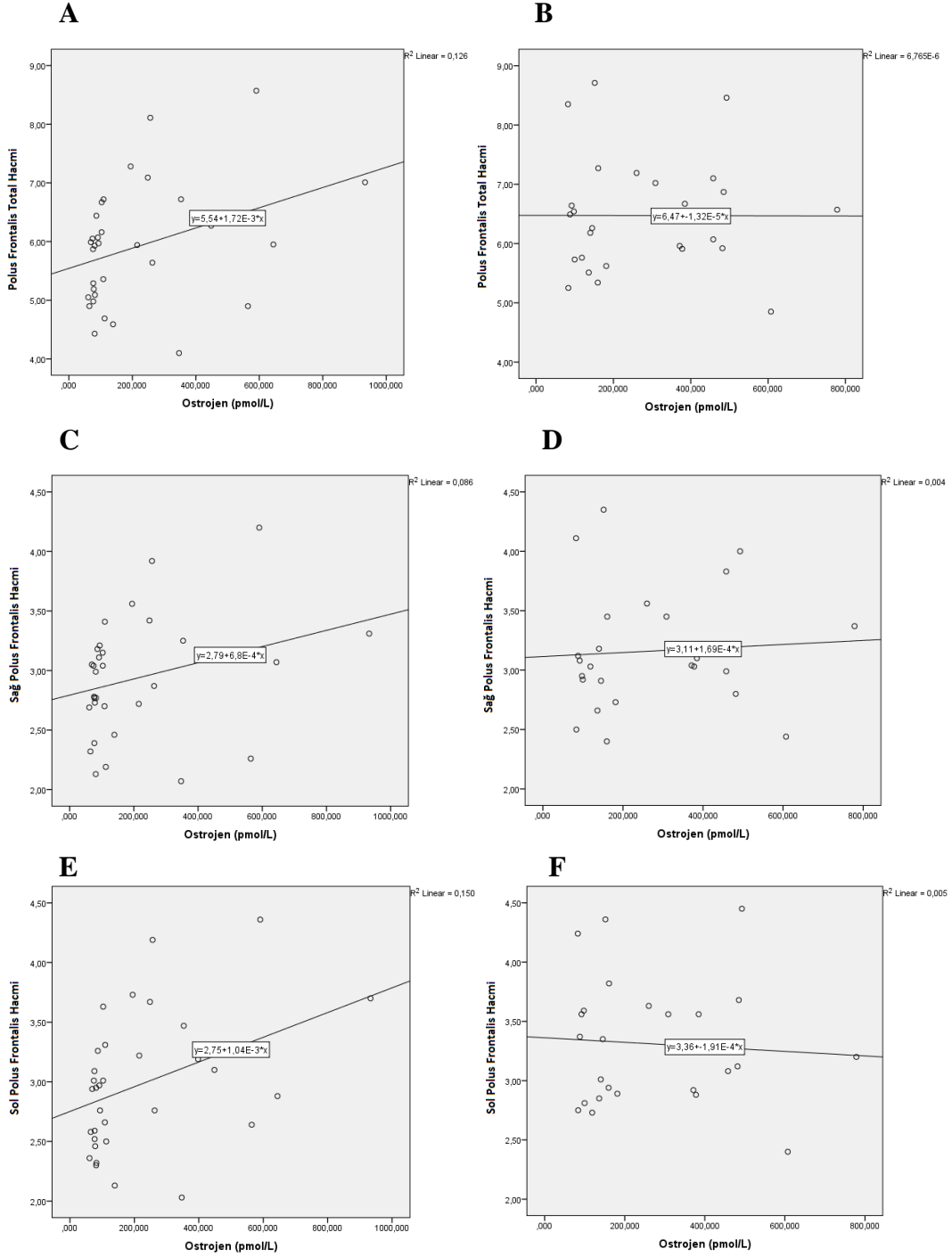
Çalışmamızda, DMN ağına dahil diğer bölgeler olan medial frontal korteks, gyrus cinguli anterior ve gyrus cinguli posterior ile yaş arasında anlamlı korelasyonlar tespit edemedik.

4.6. Beyin Yapıları ve Hormon Düzeyleri Korelasyon Analizleri

Migren grubunda hormon seviyeleri ve polus frontalis hacimleri karşılaştırıldığında kan östrojen seviyesi ile total polus frontalis, sağ ve sol polus frontalis hacmi arasında pozitif korelasyon bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 4.6.). Kontrol grubunda ise anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. Benzer şekilde migren grubunda testosteron hormon seviyesi ile total polus frontalis ve sol polus frontalis hacmi arasında pozitif korelasyon gözlenirken ($p < 0.05$) kontrol grubunda testosteron dalgalanmaları ile hacim ölçümleri arasında korelasyon tespit edilmedi (Şekil 4.7.).

MİGREN GRUBU

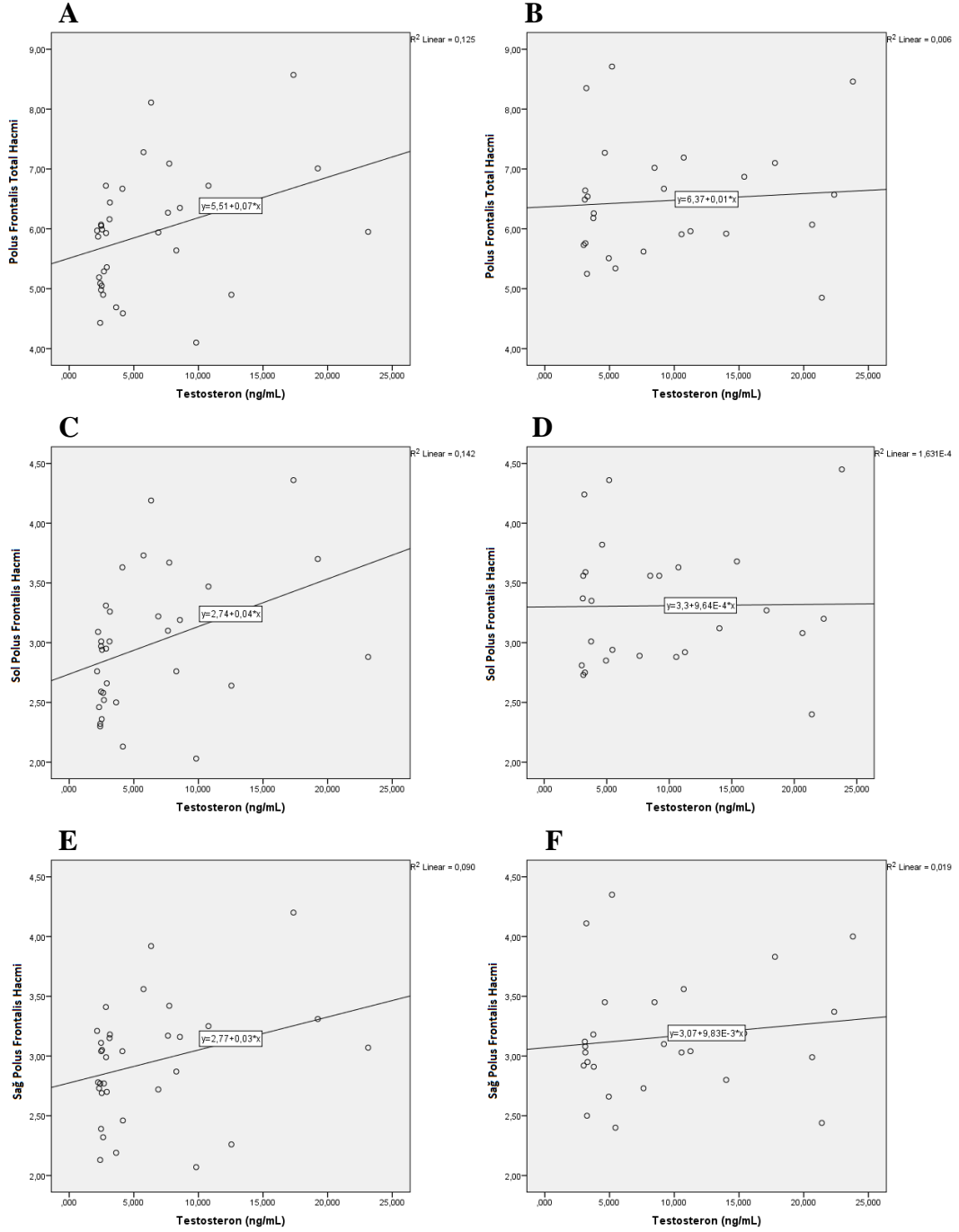
KONTROL GRUBU



Şekil 4.6. Migren ve kontrol grubunun polus frontalis hacmi ile östrojen hormonu arasındaki ilişki. **A:** Migren grubu polus frontalis total hacmi / östrojen seviyesi grafiği (r: 0.378), (p: 0.030). **B:** Kontrol grubu polus frontalis total hacmi / östrojen seviyesi grafiği (r: 0.105), (p: 0.610). **C:** Migren grubu sağ polus frontalis hacmi / östrojen seviyesi grafiği (r: 0.373), (p: 0.032). **D:** Kontrol grubu sağ polus frontalis hacmi / östrojen seviyesi grafiği (r: 0.114), (p: 0.580). **E:** Migren grubu sol polus frontalis hacmi / östrojen seviyesi grafiği (r: 0.410), (p: 0.018). **F:** Kontrol grubu sol polus frontalis hacmi / östrojen seviyesi grafiği (r: 0.046), (p: 0.825).

MİGREN GRUBU

KONTROL GRUBU



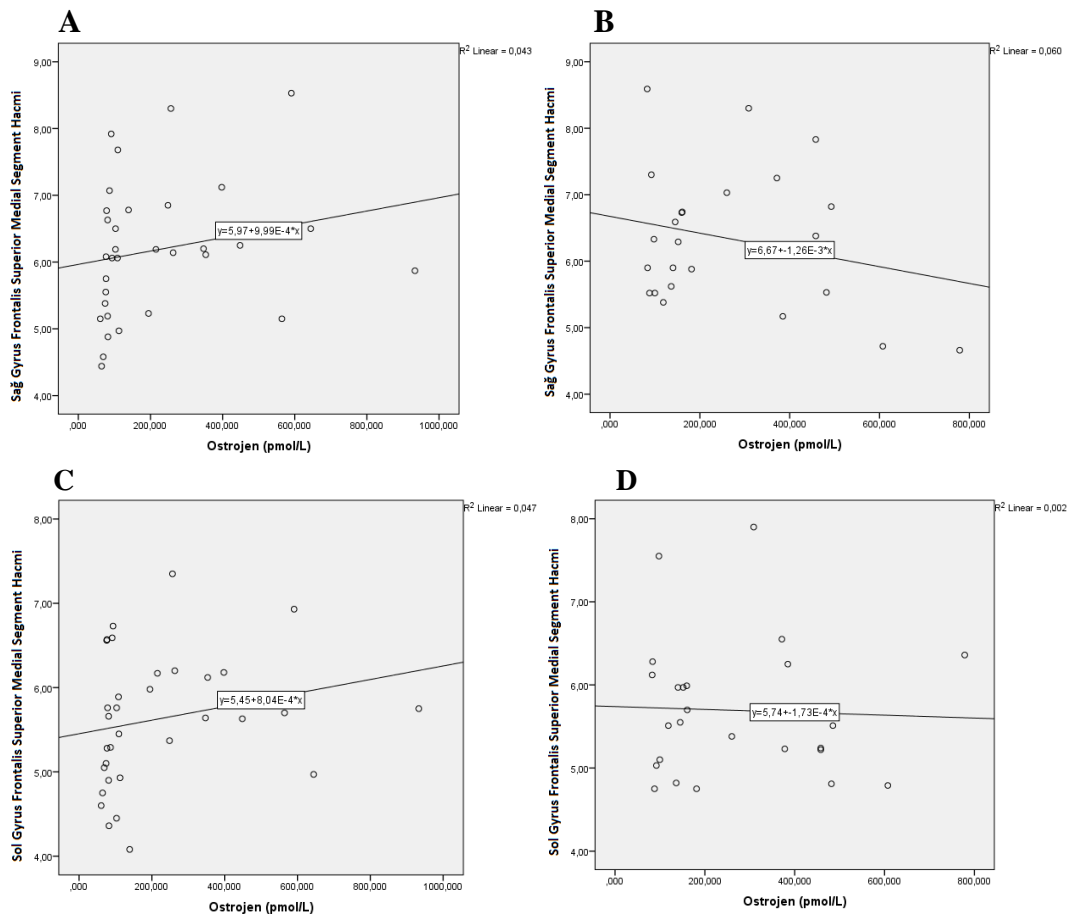
Şekil 4.7. Migren ve kontrol grubunun polus frontalis hacmi ile testosteron hormonu arasındaki ilişki.

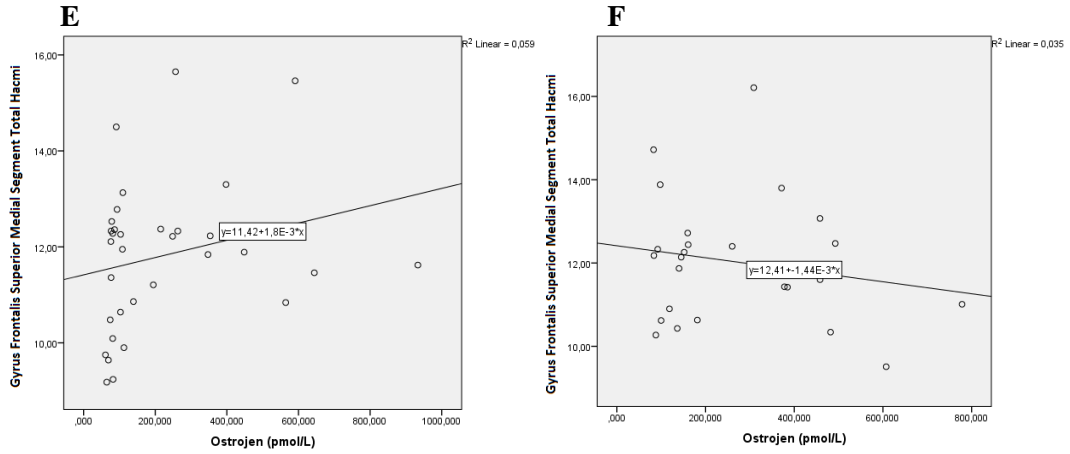
A: Migren grubu polus frontalis total hacmi / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.354), (p: 0.043). **B:** Kontrol grubu polus frontalis total hacmi / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.135), (p: 0.511). **C:** Migren grubu sol polus frontalis hacmi / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.419), (p: 0.015). **D:** Kontrol grubu sol polus frontalis hacmi / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.089), (p: 0.664). **E:** Migren grubu sağ polus frontalis hacmi / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.295), (p: 0.096). **F:** Kontrol grubu sağ polus frontalis hacmi / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.141), (p: 0.493).

Çalışmada DMN'nin bir diğer önemli yapısı gyrus frontalis superior medial segment, polus frontalis gibi steroid seks hormonlarına duyarlı bir alan olarak göze çarpmaktadır. Migren grubunda sağ gyrus frontalis superior medial segment hacmi ile artan östrojen seviyesi arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi. Gyrus frontalis superior medial segment'in total ve sol hemisferdeki hacimlerinin östrojen ile olan ilişkisini incelediğimizde gerek migren grubunda gerekse kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon tespit edemedik (Şekil 4.8.).

MİGREN GRUBU

KONTROL GRUBU





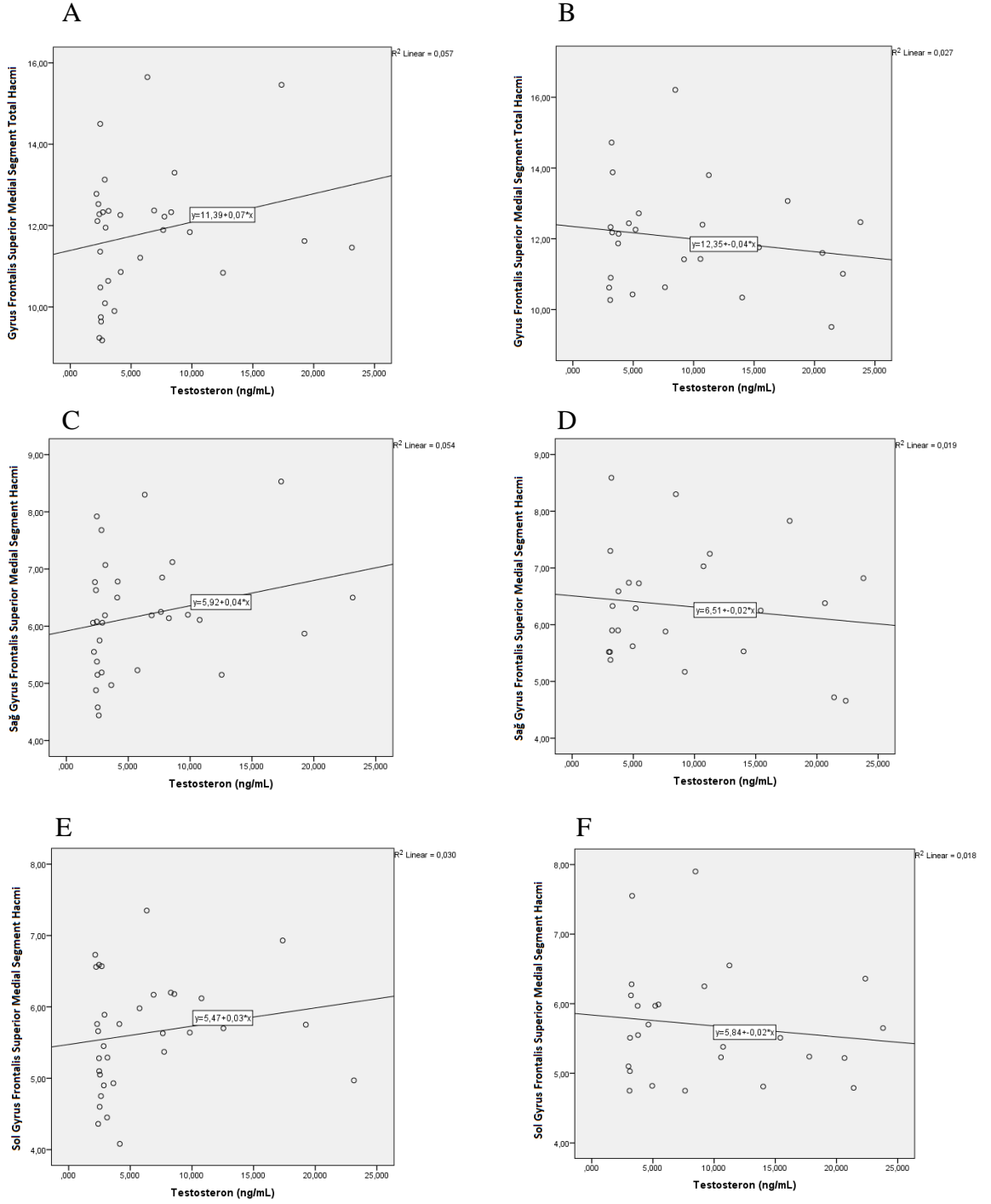
Şekil 4.8. Migren ve kontrol grubunun gyrus frontalis superior medial segment hacmi ile östrojen hormonu arasındaki ilişki. **A:** Migren grubu sağ gyrus frontalis süperior medial segment / östrojen seviyesi grafiği (r: 0.422), (p: 0.014). **B:** Kontrol grubu sağ gyrus frontalis süperior medial segment / östrojen seviyesi grafiği (r: -0.129), (p: 0.530). **C:** Migren grubu sol gyrus frontalis süperior medial segment / östrojen seviyesi grafiği (r: 0.309), (p:0.080). **D:** Kontrol grubu sol gyrus frontalis süperior medial segment / östrojen seviyesi grafiği (r: -0.053), (p: 0.796). **E:** Migren grubu total gyrus frontalis süperior medial segment / östrojen seviyesi grafiği (r: 0.333), (p:0.059). **F:** Kontrol grubu total gyrus frontalis süperior medial segment / östrojen seviyesi grafiği (r: -0.143), (p: 0.487).

Gyrus frontalis süperior medial segment'in testosteron ile olan ilişkisini incelediğimizde hem migren grubunda hem de kontrol grubunda anlamlı korelasyon tespit edemedik. Migren hastalarında testosteron seviyelerinin artması ile birlikte hacim artışı da gözlene de bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.9.).

DMN ağına dahil diğer beyin yapıları olan gyrus supramarginalis, precuneus, medial frontal korteks, gyrus cinguli anterior ve gyrus cinguli posterior ile hormon düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar tespit edemedik.

MİGREN GRUBU

KONTROL GRUBU



Şekil 4.9. Migren ve kontrol grubunun gyrus frontalis superior medial segment hacmi ile testosteron hormonu arasındaki ilişki. **A:** Migren grubu total gyrus frontalis süperior medial segment / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.114), (p: 0.526). **B:** Kontrol grubu total gyrus frontalis süperior medial segment / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.00), (p: 0.991). **C:** Migren grubu sağ gyrus frontalis süperior medial segment / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.266), (p: 0.134). **D:** Kontrol grubu sağ gyrus frontalis süperior medial segment / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.020), (p: 0.923). **E:** Migren grubu sol gyrus frontalis süperior medial segment / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.127), (p: 0.482). **F:** Kontrol grubu sol gyrus frontalis süperior medial segment / testosteron seviyesi grafiği (r: 0.015), (p: 0.942).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, migren tanısı alan hastalarda DMN ağına dahil beyin bölgelerinin hacimsel olarak değerlendirilmesi ve 2D:4D parmak oranı ve steroid seks hormonları ilişkisinin analiz edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda, migren hastalarında, DMN ağına dahil beyin yapılarından sol polus frontalis ve sağ gyrus supramarginalis'te kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı hacimsel azalma tespit edildi. Kan hormon seviyesi değerlendirildiğinde, migren hastalarında östrojen ve testosteron seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi. Ayrıca migren hastalarında kontrol grubuna göre her iki elde daha düşük (eril tip) 2D:4D parmak oranı tespit edildi.

Elde eril tip 2D:4D parmak oranı genellikle erkeklere özgü tipik bir dimorfik özelliktir. 2D:4D parmak oranının, fetusun doğum öncesi androjen maruziyetinden etkilendiği bildirilmektedir. 1998 yılında yapılan bir çalışmada, intrauterin hayatta, testosteron hormonunun dördüncü parmağın gelişimini etkilediği, östrojen hormonunun ise ikinci parmak gelişimi üzerine etkili olduğu vurgulanmıştır (Manning ve ark., 1998). Amniyosentez numunelerinin analizi, 2D:4D parmak oranının doğum öncesi testosteron ile negatif, östrojen maruziyeti ile pozitif korelasyona sahip olduğunu göstermiştir (Lutchmaya ve ark., 2004). Başka bir deyişle, testosterona daha fazla maruz kalan bir fetüsün daha düşük 2D:4D parmak oranı sahip olduğu ifade edilmiştir (Rebecca ve Benson, 2006).

İnsanlarda, intrauterin hayatın kritik dönemlerinde yüksek testosteron seviyelerine maruz kalma, davranışsal erkekleşmeyi teşvik eder (Hines, 2011). Androjenlerin davranışsal cinsel farklılaşmayı etkilediğine dair en güçlü kanıt, konjenital adrenal hiperplazi nedeniyle anne karnında anormal derecede yüksek androjen seviyelerine maruz kalan kızlarda oyun davranışına ilişkin çalışmalardan gelmektedir; konjenital adrenal hiperplazi, doğum öncesi dönemde aşırı adrenal androjen üretimine neden olan genetik bir bozukluktur (New, 1998). Birkaç araştırma grubu, konjenital adrenal hiperplazi bozukluğu olan kız çocuklarında

erkeklerle özgü oyuncak, oyun arkadaşı ve aktivite tercihlerinin arttığını bildirmiştir. Konjenital adrenal hiperplazisi olan kız çocuklarında bu davranışsal erkekleşmenin intrauterin hayattaki androjen maruziyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir. 2D:4D parmak oranı ile bireylerin karakterlerini, yeteneklerini hatta meslek seçimlerini ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (Amen ve ark., 2017; Hanoch ve ark., 2012; Hoskin ve Ellis, 2015; McIntyre ve ark., 2007). Bu çalışmalarda, eril tip 2D:4D parmak oranına sahip kadınlarda, risk alma, girişimcilik, dürtüsellik, sezgi, işbirliği gibi erkeksi kişilik özelliklerinin ön plana çıktığı ek olarak kaygı, depresif ruh hali, dikkat eksikliği, uyku ve saldırganlık gibi davranışların da görüldüğü ifade edilmiştir. Migren hastalığı epidemiyolojisine baktığımızda, modernleşme ile Asya ve Afrika ülkelerine göre batı toplumlarında migrenin daha yoğun yaşandığı ve bu toplumlarda hastalığın özellikle mesleki yaşamlarının ortasında olan 36 ila 46 yaş arası kadınlarda daha yaygın görüldüğü rapor edilmiştir (DSÖ, 2016). Eril tip 2D:4D'ye sahip kadınların, erkeklerin yüksek oranda bulunduğu meslekleri (örneğin mühendislik ve üretim) tercih ettikleri dikkat çekmektedir. Bu da doğum öncesi yüksek testosteronun, kadınların meslek tercihleri üzerinde bir etkiye sebep olabileceğini göstermektedir (Manning ve Fink, 2008). Buna göre, modernleşme ile değişen gelişen toplumlarda sosyal çevre, ekonomik ve kültürel değişimlerin hamilelik dönemi androjen hormonlarının salınımını ne kadar etkilediği araştırılması gereken bir konudur.

İntrauterin hormonal ortam, yetişkinlik döneminde karşılaşılan birçok hastalıkla da ilişkilendirilmiştir. Örneğin eril tip 2D:4D parmak oranı; kadınlarda, meme kanseri (Muller ve ark., 2012), akciğer kanseri (Kasielska-Trojan ve ark., 2020) ve karpal tünel sendromu (Kasielska-Trojan ve ark., 2019) gibi hastalıklar ile ilişkilendirilirken erkeklerde ise prostat kanseri (Rahman ve ark., 2011) ile ilişkilendirilmiştir. Tam tersi yüksek (dişil tip) 2D:4D parmak oranı, erkeklerde kalp hastalığıyla (Kyriakidis ve ark, 2010), kadınlarda ise daha fazla ağrı direnciyle (Kasielska-Trojan ve ark., 2017) ilişkilendirilmiştir. Benzer çalışmalar migren hastaları üzerinde de yapılmıştır. Xie ve ark. 2015 yılında yapmış olduğu bir çalışmaya 279 migren hastası, 300 gerilim tipi baş ağrısı hastası ve 312 sağlıklı birey dahil edilmiş, 303'ü erkek, 588'i kadın olan katılımcılardan erkek hastalarda 2D:4D oranında önemli bir fark bulunmazken, kadın hastalarda migren ve gerilim tipi baş ağrısı olanlarda her iki elde de eril tip 2D:4D parmak oranı tespit edilmiştir (Xie ve

ark. 2015). Yine Kobus ve arkadaşları (2021), migreni olan 151 (33 erkek, 118 kadın) yetişkin hasta ve 111 (45 erkek, 66 kadın) yetişkinden oluşan kontrol grubu ile yürüttükleri çalışmada kadın migren hastalarının eril tip 2D:4D parmak oranına sahip olduğunu ve bu sonucun sağ elde anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir (Kobus ve ark., 2021). Erkek migren hastalarında ise dişil tip 2D:4D parmak oranının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Tüm bu çalışmalar ve çalışmamız ile elde ettiğimiz migren hastalarında eril tip 2D:4D parmak oranı bulguları, anne karnında yüksek seviye testosteron maruziyeti ve buna bağlı parmak uzunluğu gelişiminin etkilenmesi ve eril tip 2D:4D parmak oranının migren hastalarında bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği hipotezimizi güçlendirmektedir.

Bu hipotezi destekleme adına kan testosteron ve östrojen düzeylerini değerlendirdik. Migren hastalarında kontrollere göre serum östrojen ve testosteron seviyelerinin daha düşük olduğunu tespit ettik. Bu tespitimizi yaptığımız korelasyon analizleri ile de destekledik. Korelasyon analizlerimizde migren hastalarında yaş ile östrojen ve testosteron seviyeleri arasında negatif korelasyon tespit ettik. Kontrol grubunda ise artan yaş ile steroid seks hormonları arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Çalışmamızda her iki grubun yaş ortalaması birbirine yakın olmasına rağmen, migren tanısı alan kadınlarda steroid seks hormonlarında görülen bu düşüşün hastalıkla ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Özellikle migren hastalarında, beyin biliş ile ilgili kısımlarında bol miktarda bulunması gereken steroid reseptörlerinin azlığı ya da yokluğu ve steroidlerin nöronal büyüme, neokortikal devrelerde değişiklik yapabilme kabiliyetleri ve sinaps oluşumunu artırabilen nörotransmitter düzeyleri üzerindeki etkisi düşünüldüğünde, tespit ettiğimiz bu sonuçlar, hormon-migren ilişkisini yaştan bağımsız hale getirmektedir. Kadınlarda, özellikle ergenlik, hamilelik, perimenopoz ve menstruasyon gibi hormonal dalgalanma dönemlerinde daha yüksek seviyelerde migren semptomları görüldüğü gözlenmiştir. (Tsai ve ark., 2022). Migreni olan kadınlarda, migreni olmayan kadınlara kıyasla geç luteal fazda östrojen seviyesinde daha hızlı azalma olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, östrojen çekilme zamanlaması ve kandaki miktarının kadınlarda migrene karşı duyarlılığın bir belirteci olduğu öne sürülmüştür (Pavlovic ve ark., 2016). Bir hastalık olarak migrenin davranışındaki bu cinsiyet farklılığı, migrenin patofizyolojisinde steroid seks hormonlarının rolünü vurgulamaktadır. Yapılan çalışmalarda kandaki düşük testosteron seviyesinin de migren şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Martinez

ve ark., 2023; Verhagen ve ark., 2021). İlginç bir şekilde, benzer testosteron seviyeleri bulunduğu bile, migreni olan erkekler migreni olmayan erkeklerle kıyasla daha sık androjen eksikliği semptomları bildirmektedir (van Oosterhout ve ark., 2018). Glaser ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise, deri altına yerleştirilen bir implant aracılığıyla 3 ay boyunca sürekli testosteron tedavisinin kadın migren hastalarının %92'sinde baş ağrısında iyileşmeye yol açtığını göstermiştir (Glaser ve ark., 2012). Mevcut çalışmamız ile literatür bilgilerini derlediğimizde, sağlıklı kontrollere göre migren hastalarında kan östrojen ve testosteron seviyelerindeki düşüklüğün hastalığın teşhis ve tanısında önemli bir referans olabileceğini düşündürmektedir.

Geleneksel olarak steroid seks hormonları yalnızca üreme, büyüme, gelişme ve enerji metabolizması süreçleriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak son yıllardaki gelişmeler steroid seks hormonlarının beyin yapılarının organizasyonu, beyin gelişimi, cinsel farklılaşma, üreme davranışı, öğrenme, hafıza ve biliş üzerinde derin ve önemli etkilerinin olduğunu kanıtlamıştır (Brinton, 2013; McCarthy, 2008; McEwen ve ark., 2012; Srivastava, 2013). Steroid seks hormonları, önemli fizyolojik, davranışsal, bilişsel ve duygusal işlevlerle ilişkili bölgeler de dahil olmak üzere çeşitli beyin yapılarının doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimini etkiler (Pillerova ve ark., 2021). 2020 yılında Tabor ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada androjen kullanımı depresyon, saldırganlık ve hafıza değişiklikleri; prefrontal korteks atrofisi ve amigdala büyümesi; corpus callosum'da hasarlı beyaz cevher bütünlüğü gibi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Tabor ve ark., 2020). İnsan beyni görüntüleme ve hayvan modeli çalışmaları, testosteronun her iki cinsiyette de kortikal kalınlık üzerinde önemli etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Bramen ve ark., 2012; Nguyen ve ark., 2013; Stewart ve Kolb, 1988). Bu çalışmalarda inferior parietal lobül, medial temporal korteks, sulcus calcarinus ve sağ gyrus lingualis gibi androjen reseptörlerinin fazla bulunduğu bölgelerde androjen seviyelerindeki artış ile birlikte kortikal kalınlıklarda değişiklikler gözlemlenmiştir. Erkeklerde görsel alanlardaki kortikal kalınlık androjen seviyesine bağlı olarak artış gösterirken, kadınlarda azalmıştır. Diğer tüm beyin bölgeleri ise kadınlarda erkeklerle göre testosteron seviyelerinden daha fazla etkilenmiştir (Bramen ve ark., 2012; Nguyen ve ark., 2013; Stewart ve Kolb, 1988). Ayrıca gelişimin erken dönemlerinde beynin testosteron ve östrojene yüksek maruziyeti, sinir sisteminde geri

döndürülemez değişikliklere yol açtığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (McCarthy ve ark., 2012). Elde edilen verilerden yola çıkarak steroid seks hormonlarının beyin morfolojisi üzerinde geniş bir etki yelpazesi gösterdiği, dolayısıyla beyin, steroid hormon reseptörleri için önemli hedef teşkil ettiği aşikârdır.

Beyin, birbirine bağlı ağlar yoluyla çalışır. Bu ağlardan en büyüğü, varsayılan mod ağı olarak da isimlendirilen DMN ağıdır ve görev olmadığında aktivitesi artan beyin bölgelerini içerir. DMN, posterior singulat korteks ve bitişiğindeki precuneus, medial prefrontal korteks, medial ve inferior temporal lob ile inferior parietal lobülü içerir (Greicius ve ark. 2003, Buckner ve ark. 2008). Otobiyografik bellek, kişinin kendine ya da geleceğine ilişkin düşünmesi, zihin kuramı ve afektif karar verme gibi bireyleri içsel zihinsel aktiviteye sevk eden görevlerin DMN içindeki alanları aktiflediği saptanmıştır. DMN ağı aynı zamanda, bireylerin stresli deneyimleri ve stresli ortama uyumunu destekleyen başa çıkma stratejileriyle ilişkilidir (McEwen ve Gianaros, 2011; Soares ve ark., 2013). Mevcut çalışmalar, farklı ağrı bozuklukları olan hastalarda DMN'nin anormal fonksiyonel bağlantısının bulunduğunu göstererek, DMN ağının ağrı ile ilgili yolaklar üzerinde de geniş bir etkiye sahip olduğunu ileri sürmüştür (Baliki ve ark., 2008; Napadow ve ark., 2010). Stres ve ağrı ile ilgili fonksiyonları düşünüldüğünde, DMN ağı migren hastalarında değerlendirilmesi gereken beyin bölgesidir.

Yapılan bir fMRI çalışması, interiktal dönemdeki aurasız migren hastalarında DMN'nin prefrontal ve temporal korteks bölgelerinde azalmış fonksiyonel bağlantı tespit etmişlerdir (Tessitore 2013). Prefrontal korteks, bilişsel kontrol mekanizmaları aracılığıyla ağrı algısının azaltılmasında belirli bir rol oynarken (Aderjan ve ark, 2010; Lorenz ve ark., 2003), temporal korteks ağrı deneyimine karşı duygusal tepkide görev alır (Aderjan ve ark, 2010). Son çalışmalar, DMN ağı yapılarındaki fonksiyonel bağlantı bozukluklarına ek olarak migren hastalarında hem kortikal anormallikler hem de bu bölgelerde mikro yapısal değişiklikleri göstermiştir (Messina ve ark., 2013; Yu ve ark., 2013). Örnek olarak migren hastalarında, voksel tabanlı morfometri meta-analiz çalışmalarında, özellikle frontal korteks ve singulat girus başta olmak üzere beyin korteks hacminde yaygın bir azalma gösterilmiştir (Jia ve Yu, 2017). Bir başka çalışmada, aurası olmayan migren hastalarında sol medial prefrontal korteks'teki gri madde hacminde önemli ölçüde azalma olduğu ifade

edilmiştir (Jin ve ark., 2013). Biz yaptığımız çalışmada DMN ağına dahil beş beyin bölgesini hacimsel olarak değerlendirdik. Buna göre polus frontalis (medial prefrontal korteks bölgesine dahil) ve gyrus supramarginalis (inferior parietal lobül bölgesine dahil) alanlarında hacimsel azama tespit ettik. Diğer DMN ağına dahil beyin bölgelerinde migren hastalarında kontrol grubuna göre bir farklılık gözlemedik.

Polus frontalis, DMN ağının medial prefrontal korteksi alt sistemi içerisinde bulunan bir beyin bölgesidir. Bu alan posterior cingulat korteks ve inferior parietal lobül ile yakın bir nöroanatomik bağlantıya sahiptir (Burman ve ark., 2011; Petrides ve Pandya, 1999) ve bu beyin bölgeleri bireyler çeşitli görevleri yerine getirirken birlikte aktivasyon gösterir (Gusnard ve Raichle, 2001; Buckner ve ark., 2008). Sağlıklı bireylerde yapılan çeşitli araştırmalar, polus frontalis'in meta-bilişsel işlevlerdeki rolünü vurgulamaktadır (Benoit ve ark., 2010; Burgess ve ark., 2007). İnsan beyninin en rostral kısmı olan polus frontalis, aynı zamanda Broadman Alanı 10 (BA 10) olarak da adlandırılır ve muhtemelen insan prefrontal korteks'inin en büyük sitoarkitektonik alanıdır (Ramnani ve Owen, 2004). Yapılan çalışmalarda, karmaşık bilişsel davranışları yerine getirme ve çatışma çözümü gibi görevleri yerine getirmedeki fonksiyonu ve özellikle sol lobus frontalis lezyonlarının depresyon benzeri belirtiler göstermesi (Pirau ve Lui, 2024) migren semptomlarını düşündürmekte ve çalışmamızdaki sol polus frontalis atrofi ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda migren hastalarında polus frontalisin total hacminde ve sol polus frontalis hacminde kontrol grubuna göre anlamlı hacimsel azalmalar tespit ettik. Elde ettiğimiz hacimsel azalma bulgularını yaş-hacim korelasyonu ile destekledik. Yaptığımız analizlerde migren hastalarında artan yaş ile total polus frontalis ve sol taraf hacmi arasında negatif korelasyon tespit ettik. Kontrol grubunda artan yaş ile polus frontalis hacmi arasında anlamlı korelasyon yoktu. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının birbirine yakın olmasına rağmen kontrol grubunda yaş artışı ile birlikte hacim azalması olmaması, migren hastalığının polus frontalis üzerindeki atrofik etkisine dikkat çekmektedir. Atrofinin özellikle sol tarafta olmasının hastaların bilişsel fonksiyonları ve sosyal davranışları yerine getirirken yaşayabileceği güçlükler ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. İş hayatının getirmiş olduğu stres, iş yeri fiziksel şartları, kalabalık ortamlar, gürültü, koku ve ışık yoğunlukları, uyku düzensizlikleri gibi durumlar migrenin en belirgin

tetikleyicileridir. Migren hastalarının da tam olarak bu tetikleyicilerle baş etme esnasında beyin fonksiyonlarının sekteye uğraması, sol polus frontalis atrofisi ile migren arasındaki ilişkinin daha anlaşılır olmasını sağlamıştır.

Bilişsel semptomlar migrenin temel semptomları arasında kabul edilmese de birçok migren hastası sıklıkla bilişsel işlev bozukluğundan şikâyetçidir. Gerçekten de bilişsel semptomlar yoğunluk ve atakla ilişkili sakatlık açısından ağrıdan sonra ikinci sırada yer alır (Gil-Gouveia ve ark., 2015). Migren üzerine yapılan bir klinik çalışmada, bilişsel semptomların migren atağının tüm evrelerinde ortaya çıktığı bildirildi (Gil-Gouveia ve Martins, 2017). Klinik çalışmalar, migren atakları sırasında tutarlı bir şekilde zayıf bilişsel performans bildirirse de, interiktal dönemdeki bilişle ilgili veriler çelişkilidir. Özellikle klinik tabanlı çalışmaların çoğu interiktal dönemde, migren hastalarının bozulmuş bilişsel işlev gösterdiğini belirtmiştir. Bu durum polus frontalis atrofisinin migren hastalarında bilişsel fonksiyonları etkilemesi açısından da çalışmamızın önemini bir kez daha artırmaktadır.

2023 yılında yapılan bir çalışma, sunulan çalışmamızın doğruluğunu kanıtlar nitelikte dikkat çekicidir. Yaş ortalaması 32 olan 11 epizodik migren hastası kadın ile yürütülen çalışma, fMRI kullanılarak, spontan migren atağı sırasında, interiktal dönem ile karşılaştırıldığında çalışma belleğinin sinirsel ilişkilerini araştırılması amacını taşıyordu. Araştırmacıların elde ettikleri verilere göre, migren hastaları, spontan migren atağı sırasında interiktal duruma kıyasla sözel bir çalışma belleği görevi yürütürken, sol polus frontalis ve orbitofrontal kortekste daha fazla aktivasyon sergilediler. Bu bölgelerin ağrı işleme ve engelleyici kontrol ile ilişkisi göz önüne alındığında, bu bulgular hastaların migren atakları sırasında bilişsel görevi yerine getirmek için engelleyici alanları harekete geçirdiğini, yaşadıkları bilişsel zorluklarının nöral bir ifadesi olduğunu göstermektedir (Tagle ve ark., 2023).

Sunulan çalışmamızda dikkat çeken bir diğer parametre ise migren hastalarında polus frontalis hacminin kan östrojen ve testosteron hormon seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermesidir. Bu bulgu ile hem intrauterin hormon maruziyeti ve hem de yetişkin dönem kan östrojen ve testosteron hormonlarının beyin fonksiyonlarına yönelik muhtemel etkisini kısmen göstermiş bulunmaktayız. Ancak bu ilişkilerin net olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde östrojen ve testosteron gibi steroid seks hormonlarının

özellikle kişilik bölgesi ve bilişsel bölge olarak bilinen lobus frontalis ve de lobus frontalis'in ön kısımlarının morfolojisini etkilediği ve beynin gri ve beyaz madde hacimlerinde önemli değişiklikler meydana getirdiği belirtilmiştir (Jia ve Yu, 2017; Ghandili ve Munakomi, 2022; Haber ve Knutson, 2010; Kim ve ark., 2008; Sadeh ve ark., 2015; Schilling ve ark., 2012; Valfré ve ark., 2008). Güncel birkaç çalışma elde ettiğimiz sonuçların doğruluğunu destekler niteliktedir. Hao ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir araştırmada, östrojen seviyeleri ile prefrontal korteks dendritik diken yoğunluğu ve sayısı arasındaki pozitif korelasyon olduğu ve östrojenin glutamaterjik aktivitenin modülasyonu yoluyla yönetici işlevler üzerinde daha fazla destek sağladığı rapor edilmiştir (Hao ve ark., 2007). Testosteronun sağ hemisferin homolog alanlarının büyümesini teşvik edip sol hemisferin ise belirli alanlarının büyümesini yavaşlattığının gösterilmiş olması ise, çalışmamızın bu noktada literatür ile uygunluğunu kanıtlamaktadır. 2023 yılında Niu ve arkadaşları tarafından yapılan Mendeleyn randomizasyon çalışmasında erkeklerde daha yüksek testosteron seviyelerinin daha büyük gri madde hacmi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Niu ve ark., 2023).

Sunulan çalışmada analiz ettiğimiz bir diğer DMN bölgesi gyrus supramarginalis oldu. Gyrus supramarginalis, gyrus angularis ile birlikte inferior parietal lobül'ü oluşturur ve iki taraflı olarak temporal lob'a doğru genişleyen bu bölge, DMN ağının çekirdek alanları arasında gösterilir (Andrews-Hanna ve ark., 2010b; Buckner ve ark., 2008; Shulman ve ark., 1997). Yaptığımız analizlerde migren hastalarında total ve sağ gyrus supramarginalis hacminde kontrol grubuna göre azalma tespit ettik. Sonuçlarımız gyrus supramarginalis'de görülen hacimsel azalmanın migren hastalığının bu bölge üzerindeki karakteristik özelliğini ortaya koymaktadır. Nosiseptif yola dahil olan gyrus supramarginalis'in ağrının bilişsel değerlendirilmesinde görev aldığını (Lamm ve ark., 2011; Moulton ve ark., 2012) düşünürsek, bu bölgenin korteks kalınlığının azalması beyin homeostazının yapısal-işlevsel dengesizliğini yansıtabilir ve ağrının algılanmasında ve işlenmesinde değişikliğe neden olabilir.

Gyrus supramarginalis, dokunsal duyuşsal verileri yorumlayan, uzay ve uzuvların konumunun algılanmasında rol oynayan somatosensoriyel ilişki korteksinin bir bölümüdür. Ayrıca diğer insanların duruşlarını ve jestlerini tanımlamada da rol oynar ve bu nedenle ayna nöron sisteminin bir parçasıdır

(Carlson, 2012; Reed ve Caselli, 1994). Sağ gyrus supramarginalis ise, diğer insanlara karşı empatik davranmada merkezi bir rol oynar. Bu yapı düzgün çalışmadığında veya bireyler çok hızlı kararlar vermek zorunda kaldığında, bireylerin empati yetenekleri ciddi şekilde sınırlanmaktadır (Singer ve Lamm, 2020). Migren ataklarının fizyolojik ve sosyal etkileri ile birlikte kişinin hem kendisindeki hem de başkalarındaki duyguları tanıma, anlama ve yönetme becerisinde zayıflıklar görülmektedir. Örneğin, bir migren atağı sırasında, yoğun ağrı ve diğer ilişkili semptomlar görevlere konsantre olmayı veya duygusal tepkileri kontrol etmeyi zorlaştırabilir. Ataklar sırasında yaşanan ağrı ve rahatsızlık, başkalarıyla empati kurmayı ve sosyal etkileşimlere tam olarak katılmayı zorlaştırabilir. Zamanla, bu durum ilişkilerin kalitesini etkileyebilir ve izolasyon ve yalnızlık duygularına yol açabilir. Bu doğrultuda, yapılan araştırmalar, empati kurma yeteneğinin engellemesine sağ gyrus supramarginalis'deki nöronların bozulmasının neden olduğunu göstermiştir. Ek olarak, bu bozulma insanların daha benmerkezci olmasına da neden olmaktadır (Singer, 2014). 2013 yılında Silani ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışma oldukça dikkat çekicidir. Duygusal alanda benmerkezcilik önyargısını değerlendirmek için, tümü sağ elini kullanan 191 sağlıklı kadın katılımcıyla yürütülen çalışmanın sonuçlarına göre, önyargılı empatik yargıların üstesinden gelmenin, sağ gyrus supramarginalis'de artan aktivasyonla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bu verilerden anlaşılacağı gibi sağ gyrus supramarginalis'de artan aktivasyonun empati yeteneğini artırdığı ayrıca sağ gyrus supramarginalis'in duygu tanıma yeteneği üzerinde bir etkisi olabileceği düşünülmektedir (Wada ve ark., 2021). Çalışmamızda sağ gyrus supramarginalis'te atrofi bulmamız migren hastalarının empati yeteneklerinde olası kayıplarla ilişkilendirilebilir. Elde ettiğimiz veriler fonksiyonel bakımdan sonuçlar sunamasa da, bulgularımız, sağ gyrus supramarginalis'in benmerkezçiliğin üstesinden gelmede ne kadar önemli olduğuna dair yapılan çalışmaları (Carlson, 2012; Reed ve Caselli, 1994; Singer, 2014; Singer ve Lamm, 2020; Wada ve ark., 2021) ve literatür bilgilerini doğrulamakta ve desteklemektedir. Yapılan araştırmalardan anlaşılacağı gibi, migren hastaları atak dönemlerinde sadece yoğun baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik gibi nörofizyolojik semptomlar yaşamamaktadır. Aynı zamanda kişinin kendini izole etme isteği, iletişim kurma isteksizliği ve sosyal etkileşimin azalması hastalığın nöropsikolojik sınırlarına da dikkat çekmektedir. Küresel çapta büyük kitleleri etkileyen migren,

kişilerin sadece kendi hayat kalitesini değil aynı zamanda sosyal çevresini de etkilemektedir.

Gyrus supramarginalis disfonksiyonlarında gösterilen diğer bir patoloji de fonetik bozukluklardır. Yapılan bir araştırmada sağlıklı, sağ elini kullanan bireylerin hem sol hem de sağ gyrus supramarginalis'lerinin fonolojik kelime seçimleri yaparken aktif olduğu gösterilmiştir (Hartwigsen, 2010). 2018 yılında, 15 migren hastası ve 15 kontrolle, migren atağı öncesi, migren atağı ve interiktal dönemde konuşmanın nesnel özelliklerini karşılaştırma amacıyla yapılan başka bir çalışmada ise; migren atakları sırasında ve atak öncesi fazda sağlıklı kontrollere kıyasla artikülasyon (ses, hece ve sözcüklerin oluşması) kesinliğinde kayıp, konuşma ritminde değişiklik ve fonatuvar (ses ve konuşmanın üretilmesi) yorgunluğunu gösteren birkaç grup düzeyinde fark rapor edilmiştir. Örneğin, migren hastalarının migren atağı, atak öncesi faz ve nöbetler arası fazda sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük fonatuvar süre değerleri ve daha yüksek enerji harcama eğimleri tespit edilmiştir. En yaygın değişiklikler konuşma hızının yavaşlaması ve artikülasyon kesinliğinde azalma olup, migren atağı sırasında konuşma ritminde ölçülebilir bir azalma olduğunu göstermektedir. Ek olarak, migreni olan 15 katılımcının dördünde migren atağı öncesi aşamada önemli konuşma kalıbı değişiklikleri gözlemlenmiştir. Dahası, interiktal dönemdeki migren hastaları ve sağlıklı kontroller arasında konuşma hızı, artikülasyon bozuklukları, enerji azalma eğimi, fonatuvar süre ve ortalama perde (ses tellerinin titreşim frekansı) açısından grup düzeyinde farklılıklar gözlenmiştir. Sağlıklı kontroller ile nöbetler arası fazdaki migren hastaları arasında ek grup düzeyinde farklılıklar bulunmuş, sağlıklı kontrollerin, nöbetler arası dönemde migrenlilere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek konuşma, artikülasyon oranları gösterilmiştir (Schwedt ve ark., 2018). Mevcut araştırmalardan da anlaşılacağı gibi gyrus supramarginalis empati ve konuşma fonksiyonlarını yerine getiren DMN ağının önemli bölgelerinden biridir. Çalışmamızda her ne kadar DMN ağına dahil bölgelerde fonksiyonel nörogörüntüleme açısından veri sunamasak da, biz biliyoruz ki, atrofiye uğramış beyin yapılarında fonksiyon kayıpları kaçınılmazdır. Yapılan araştırmalarda migren hastalarının interiktal dönemde bile sağlıklı kontrollere göre fonetik bozukluklar yaşadığı rapor edilmiş olması bulgularımızın doğruluğunu ve literatürü destekleyici nitelikte olduğunu ortaya koymaktadır.

Sunulan çalışmada analiz ettiğimiz diğer bir önemli DMN yapısı precuneus oldu. Precuneus, karmaşık biliş ve davranışı düzenleyen, DMN'nin çekirdek bölgesini oluşturur. Dışarıdan yönlendirilen görevler sırasında azalmış aktivasyon gösterir. Buna dinlenme ve otobiyografik bellek görevlerinde aktivasyon gösteren precuneus, dinlenme durumunda en yüksek metabolik hızını göstermesi ve insan beynindeki diğer tüm bölgelerden yaklaşık %35 daha fazla glikoz harcaması nedeniyle özel bir ilgi görmüştür (Gusnard ve Raichle, 2001; Fransson, 2005; Raichle ve ark., 2001). Migrende ise ağrı algısı ve ağrı işleme görevlerini yerine getirme konusunda önemli rollere sahiptir (Zhang ve ark., 2016). Çalışmamızda DMN'nin bu önemli bölgesini hacimsel olarak değerlendirdik. Yaptığımız analizlerde precuneus hacminde migren hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar tespit edemedik. Korelasyon analizlerinde ise migren hastalarında total, sağ ve sol precuneus hacimleri ile yaş arasında negatif korelasyon gözlemledik. Kontrol grubu için bu korelasyon anlamlı değildi. Hemen hemen aynı yaş ortalamalarına sahip hasta ve kontrol grubumuzda bu farklılığın sadece migren grubunda olması hastalığın beyin yapıları üzerindeki güçlü atrofik etkisi ile açıklanabilir. Precuneus'taki anormallikler, migren hastalarında bilgi transferini, ağrı duyarlılığını ve işlenmesini etkileyebilir (Zhang ve ark., 2016). Dolayısıyla ağrı şiddeti ve ataklarını yoğun yaşayan ve atrofik precuneus yapısına sahip hastaların ağrı modülasyonu ve yönetimi konusunda zorluklar yaşaması muhtemeldir.

DMN'nin belki de en önemli alanı olan lobus frontalis'in bir bölümü olan gyrus frontalis superior'un medial segmenti çalışmamızda, yer verdiğimiz bir diğer bölgeydi. Gyrus frontalis superior, prefrontal korteksin üst kısmında yer alır ve Brodmann alanları 6, 8, 9 ve 32 dahil olmak üzere sito-mimari olarak farklı birkaç alt bölgeden oluştuğu düşünülmektedir (Brodmann, 1909, Petrides ve Pandya, 1999, Petrides ve Pandya, 2002). DMN'nin bir bileşeni olarak kabul edilen gyrus frontalis superior'un medial kısmı bilişsel görevleri işleme sırasında genellikle devre dışı bırakılır (Buckner ve ark., 2008, Greicius ve ark., 2003, Raichle ve ark., 2001). Migren ile DMN ilişkisini araştırmayı amaçlayan mevcut çalışmalarda lobus frontalis ilgi çeken bir beyin bölgesi olmuştur (Jia ve Yu, 2017; Ghandili ve Munakomi, 2022; Haber ve Knutson, 2010; Kim ve ark., 2008; Pirau ve Lui, 2024; Sadeh ve ark., 2015; Schilling ve ark., 2012; Valfré ve ark., 2008). Bu çalışmalarda özellikle migren hastalarında lobus frontalis'e ait lezyonlar, gri ve beyaz cevher atrofilerinden

bahsedilmiştir. Ancak literatür taramalarımızda ile migren ilişkisini araştıran çok sayıda çalışmaya rastlamadık. Biz, sunulan çalışmamızda, gyrus frontalis superior'un medial segmenti için migren ve kontrol grubu arasında anlamlı hacimsel farklılıklar tespit edemedik. Ancak yaptığımız korelasyon analizlerinde özellikle migren hastalarında total, sağ ve de sol gyrus frontalis superior'un medial segmenti hacimleri ile yaş arasında negatif korelasyon tespit ettik. Kontrol grubunda bu sonuç anlamlı değildi. Daha önce belirttiğimiz polus frontalis gibi bu bölge de lobus frontalis'e ait bir bölgedir. Özellikle migren hastalarında beynin en önemli hedef noktalarından biri gibi görünmektedir. Çalışmada hacim ile yaş korelasyonunu güçlendirmek adına analiz ettiğimiz diğer bir parametre hormon-hacim korelasyonu oldu. Bu noktada elde ettiğimiz veriler oldukça dikkat çekiciydi. Migren hastalarında sağ gyrus frontalis superior'un medial segmenti hacmi ile östrojen seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Ancak total ve sol gyrus frontalis superior'un medial segmenti'nin hacmi ile östrojen seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Elde ettiğimiz bu veriler doğrultusunda sağ gyrus frontalis superior'un medial segmenti'nin östrojene oldukça duyarlı bir bölge olduğunu düşünmekteyiz. Bu bölgenin disfonksiyonu özellikle östrojen dalgalanmalarını yoğun yaşayan kadınlarda sık görülmesi muhtemeldir. Aynı zamanda testosteron seviyeleri ile gyrus frontalis superior'un medial segmenti hacmi arasında gerek hasta gerek kontrol grubunda anlamlı korelasyon bulunmaması bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Bu keşifsel değerlendirmelerimizin özellikle kadın migren hastalarının klinik değerlendirmelerinde, hastalığın tanı ve tedavisinde sağlık profesyonellerine katkı sağlayacağını umuyoruz.

Mevcut çalışma, migren hastalarında DMN'deki yapısal anormalliklerin incelenmesi için önemli kanıtlar sağlayan keşifsel bir çalışma olarak düşünülebilir. Bu çalışmanın bulguları, migrenin patofizyolojik mekanizmalarına ilişkin anlayışımızı farklı bir bakış açısıyla geliştirmeye yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut çalışma, migren hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmış bir frontopolar korteks ve gyrus supramarginalis hacmi sunmaktadır. Lobus frontalis ve IPL gibi DMN ağının çekirdek yapılarında görülen bu yapısal değişikliklerde steroid seks hormonlarının önemli etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle intrauterin dönemde steroid seks hormonu yüksek maruziyeti cinsiyet farklılıkları gösteren beyin bölgelerini ve davranışları kalıcı olarak değiştirir; bu da beynin ve davranışların cinsiyete göre farklılaşmasından sorumludur. Ayrıca steroid seks hormonlarının kadın beyin sağlığını ve yaşam boyu hastalık riskini şekillendirdiğini ve bunun da kadın beyin sağlığı üzerindeki risk ve koruyucu faktörlerin karmaşık etkileşimini anlamak, kırılabilirlik ve dayanıklılık için nörolojik bir çerçeve sağlamakla mümkün olacağını öngörmekteyiz.

Araştırmamızda intrauterin steroid düzeyinin bir biyobeliteci olan 2D:4D oranının migren hastalarında kontrollere göre düşük değerlerde çıkması, hastalarda yüksek intrauterin androjen maruziyetinin göstergesi niteliğindedir. Düşük 2D:4D oranının kadın bireylerde intrauterin hayatta daha fazla testosteron seviyeleri ile açıklandığını düşünürsek çalışmamız, kadın bireylerin daha maskülen bir beyin morfolojisine sahip olduğunu göstermektedir. Bu verilerin daha ayrıntılı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca migren hastalarındaki düşük 2D:4D oranının, bu hastalığın başlangıcını geciktirebilecek veya erken tespitini kolaylaştırabilecek tanı, prognoz ve erken yaşam tarzı müdahalelerinde kullanılabileceğini ileri sürüyoruz.

Sonuç olarak, migrenli bireylerde beynin yapı ve işlevindeki değişikliklerin daha iyi anlaşılması, yalnızca tanıya değil aynı zamanda tedavi seçimine de yardımcı olabilir. Bu yapısal ve işlevsel değişikliklerin bilgisi, hastalığın ilerlemesini izlemek ve terapötik müdahaleler için yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

- Achard, S. and Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput. Biol.* 3, e17. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030017>
- Adams, R. D. and Victor, M. (2001). Principles of neurology, 7th edition, Mc Graw Hill international editions., Chapter 10.
- Aderjan, D., Stankewitz, A., May, A. (2010) Neuronal mechanisms during repetitive trigemino-nociceptive stimulation in migraine patients. *Pain*, 151: 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.024>
- Afridi, S. K., Giffin, N. J., Kaube, H., Friston, K. J., Ward, N. S., Frackowiak, R. S., Goadsby, P. J. (2005). A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Archives of Neurology*, 62: 1270–1275. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.8.1270>
- Aggarwal, N., Patel, H., Mehta, L., Sanghani, R., Lundberg, G., Lewis, S., Mendelson, M. A., Wood, M. J., Volgman, A. S., Mieres, J. H. (2018). Sex differences in ischemic heart disease: Advances, obstacles, and next steps. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 11:e004437. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437>
- Ahmad, A. H. and Ismail, Z. (2002). c-fos and its Consequences in Pain. *Malays. J. Med. Sci*, 9, 3–8.
- Alemdar, M. Ve Selekler, M. (2015). Migren ve kortikal yayılan depresyon. *Ağrı*. 18:4, 24-30. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2402.2485>.
- Allen, D., Hines, E. W., Pazdernik, V., Konecny, L. T., Breitenbach, E. (2018). Four-year review of presenteeism data among employees of a large United States health care system: a retrospective prevalence study. *Hum Resour Health*, 16(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12960-018-0321-9>
- Aloisi, A. M., Ceccarelli, I., Fiorenzani, P. (2003). Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 1007, 232–237. <https://doi.org/10.1196/annals.1286.022>
- Amen, D. G., Trujillo, M., Keator, D., Taylor, D. V., Willeumier, K., Meysami, S., Raji, C. A. (2017). Gender-Based Cerebral Perfusion Differences in 46,034 Functional Neuroimaging Scans. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2): 605-614. <https://doi.org/10.3233/JAD-170432>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., Buckner, R. L. (2010b). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, 65, 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Bailey Allison, A., Hurd, P. L. (2005). Depression in men is associated with more feminine finger length ratios. *Personality and Individual Differences*, 39(4):829–36. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2004.12.017>
- Baliki, M. N., Geha, P. Y., Apkarian, A. V., Chialvo, D. R. (2008). Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J. Neurosci.* 28, 1398–1403. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008>
- Balkan, S. Başağrıları . Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y (Editörler). (2000).Nöroloji Ders Kitabı'nda. (s.269-272). Yenilenmiş dördüncü baskı. Ankara: Palme Yayıncılık,
- Basaria, S., Travison, T. G., Alford, D., Knapp, P. E., Teeter, K., Cahalan, C., Eder, R., Lakshman, K., Bachman, E., Mensing, G., Martel, M. O., Le, D., Stroh, H., Bhasin, S., Wasan, A.D. and Edwardsdet

- R.R. (2015). Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: A randomized controlled trial. *Pain*, 156, 280–288. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460308.86819.aa>
- Baş ağrısı bozuklukları. Dünya Sağlık Örgütü. 2016. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Erişim tarihi: 18 Ağustos 2024.
- Baulieu, E. and Schumacher, M. (2000). Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. *Steroids*, 65, 605–612. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00173-2](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00173-2).
- Baykan, B., Ertaş, M., Karlı, N., Uludüz, D., Uygunoğlu, U., Ekizoglu, E., Kocasoy, O. E., Saip, S., Zarifoğlu, M., Şiva, A. (2015). Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *The journal of headache and pain*, 16(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0589-2>
- Becker, J. B. (2009). Sexual differentiation of motivation: a novel mechanism? *Horm. Behav*, 55, 646–654. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.014>
- Benoit, R. G, Gilbert, S.J, Volle, E., Burgess, P. W. (2010). When I think about me and simulate you: Medial rostral prefrontal cortex and self-referential processes. *NeuroImage*, 50(3): 1340-1349. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.091>
- Biegon, A. (1990). Effects of steroid hormones on the serotonergic system. *Ann. N.Y. Acad. Scie*, 600, 427–432. discussion: 432–434. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb16899.x>
- Bigal, M. E. and Lipton, R. B. (2009). The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin*, 27:321–334. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.11.011>
- Bixo, M., Andersson, A., Winblad, B., Purdy, R., and Bäckström, T. (1997). Progesterone, 5 α -pregnane-3,20-dione and 3 α -hydroxy-5 α -pregnane-20-one in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *Brain Res*, 764, 173–178. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00455-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00455-1)
- Bolay, H. (2013). Nöroloji temel kitabı.(s.131-138). Güneş Tıp Kitapevi.
- Bramen, J. E, Hranilovich, J. A., Dahl, R. E., Chen, J., Rosso, C., Forbes, E. E., Dinov, I.D., Worthman, C. M., Sowell, E. R. (2012). Sex matters during adolescence: testosterone-related cortical thickness maturation differs between boys and girls. *PLoS ONE*, 7:e33850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033850>
- Brinton, R. D. (2013). Neurosteroids as regenerative agents in the brain: therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol*, 9:241-250. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.31>
- Brodmann, K., 1909. Vergleichende lokalisationslehre der grobhirnrinde. Barth, Leipzig.
- Brusa, P., Allais, G., Rolando, S., Baratta, F., Giaccone, M., Bussone, G., Allais, R., Benedetto, C. (2015). Migraine attacks in the pharmacy: a gender subanalysis on treatment preferences. *Neurol Sci*. 36(1):93–95. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2156-7>
- Buckner, R. L. (2013). The brain's default network: origins and implications for the study of psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*, 15(3): 351–358. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.3/rbuckner>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., Schacter, D. L. (2008). The brain's default network - anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci*, 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Bulboacă, A. E., Stănescu, I. C., Bolboacă, S. D., Bulboacă, A. C., Bo-dizs, G. I., Nicula, C. A. (2020). Retinal nerve fiber layer thickness and oxidative stress parameters in migraine patients without aura: A Pilot Study. *Antioxidants*, 9(6):494. <https://doi.org/10.3390/antiox9060494>

- Burgess, P. W., Dumontheil, I., Gilbert, S. J. (2007). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7):290-298. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.004>
- Burman, K. J., Reser, D. H., Yu, H. H., Rosa, M. G. (2011). Cortical input to the frontal pole of the marmoset monkey. *Cereb Cortex*, 21, 1712–1737. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq239>
- Carlson, N. R. (2012). *Physiology of Behavior 11th Edition*. Pearson, pp. 83; 268; 273-275.
- Catani, M., Ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain* 128, 2224–2239. <https://doi.org/10.1093/brain/awh622>
- Chai, N. C., Peterlin, B. L., Calhoun, A. H. (2014). Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol* 27(3):315–324. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000091>
- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*, 17,174–182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)
- Cooke, B., M. and Woolley, C. S. (2005). Gonadal hormone modulation of dendrites in the mammalian CNS. *J. Neurobiol*, 64, 34–46. <https://doi.org/10.1002/neu.20143>.
- Coyne, S. M., Manning, J. T., Ringer, L., Bailey, L. (2007). Directional asymmetry (right–left differences) in digit ratio (2D: 4D) predict indirect aggression in women. *Personality and Individual Differences*, 43(4):865–72. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.02.010>
- Dalkara, T., Zervas, N. T., Moskowitz, M. A. (2006). From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurological sciences*, 27(2):s86-s90. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0577-z>.
- Daniel, J. M., Sulzer, J. K., Hulst, J. L. (2006). Estrogen increases the sensitivity of ovariectomized rats to the disruptive effects produced by antagonism of D2 but not D1 dopamine receptors during performance of a response learning task. *HormBehav*, 49,38–44. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.05.001>
- De Vries, G., J., Simerly, R., B. (2002). Anatomy, development, and function of sexually dimorphic neural circuits in the mammalian brain. In: Pfaff DW, Arnold AE, Etgen AM, Fahrbach SE, Rubin RT, editors. *Hormones, brain and behavior*, 4,137–191. <https://doi.org/10.1016/B978-012532104-4/50066-4>
- Diamanti-Kandarakis, E., Dattilo, M., Macut, D., Duntas, L., Gonos E.S., Goulis, D. G., Gantzenbein, C. K., Kapetanou, M., Koukkou, E., Lambrinouadaki, I., Michalaki, M., Eftekhari-Nader, S., Pasquali, R., Peppas, M., Tzanela, M., Vassilatou, E., Vryonidou, A. COMBO ENDO TEAM: 2016. (2017). Mechanisms in endocrinology: aging and anti-aging: a combo-endocrinology overview. *Eur J Endocrinol*, 176:R283-R308. <https://doi.org/10.1530/eje-16-1061>
- Diamond, M. (1991). Hormonal effects on the development or cerebral lateralization. *Psychoneuroendocrinology*, 16, 121–129. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(91\)90074-4](https://doi.org/10.1016/0306-4530(91)90074-4)
- Dluzen, D., Horstink, M. (2003). Estrogen as neuroprotectant of nigrostriatal dopaminergic system: laboratory and clinical studies. *Endocrine*, 21,67–75. <https://doi.org/10.1385/endo:21:1:67>
- Edmeads, J. (1990). The treatment of headache: a historical perspective. In: Gallagher RM, ed. *Therapy for headache*. (pp: 1-8.). New York: Marcel Decker Inc.
- Edvinsson, L., Haanes, K. A., Warfvinge, K. (2019). Does inflammation have a role in migraine? *Nature Reviews Neurology*, 15(8):483-90. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0216-y>
- Ehrhardt, A. A., Meyer-Bahlburg, H. F. (1981). Effects of prenatal sex hormones on gender-related behavior. *Science*, 211:1312–1318. <https://doi.org/10.1126/science.7209510>.
- Eigenbrodt, A. K., Ashina, H., Khan, S., Diener, H. C., Mitsikostas, D. D., Sinclair, A. J., Pozo-Rosich, P., Martelletti, P., Ducros, A., Lanteri-Minet, M., Braschinsky, A., Sanches del Rio M, Daniel, O., Özge, A., Mammadbayli, A., Arons, M., Skorobogatikh, K., Romanenko, V., Terwindt,

- G. M., Paemelerie, K., Sacco, S., Reuter, U., Lampl, C., Schytz, H. W., Katsarava, Z., Steiner, T. J., Ashina, M. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, 17:501–514. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
- Ertaş, M., Baykan, B., Orhan, E.K., Zarifoğlu, M., Karli, N., Saip, S., Önal, A.E. and Siva A. (2012). One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *The Journal of Headache and Pain*, 13(2):147-57. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0414-5>.
- Fex Svenningsen, A., Kanje, M. (1999). Estrogen and progesterone stimulate Schwann cell proliferation in a sex- and age-dependent manner. *J. Neurosci. Res*, 57, 124–130. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990701\)57:1<124::AID-JNR13>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990701)57:1<124::AID-JNR13>3.0.CO;2-P)
- Fornari, E., Knyazeva, M. G., Meuli, R., Maeder, P. (2007). Myelination shapes functional activity in the developing brain. *Neuroimage*, 38, 511–518. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.010>
- Fransson P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*. 26:15–29. <https://doi.org/10.1002/hbm.20113>.
- Frick, K. M., Kim, J., Tuscher, J. J., Fortress, A. M. (2015). Sex steroid hormones matter for learning and memory: estrogenic regulation of hippocampal function in male and female rodents. *Learn Mem*, 22:472-493. <https://doi.org/10.1101/lm.037267.114>
- Garcia-Segura, L. M. and Melcangi, R. C. (2006). Steroids and glial cell function. *Glia*, 54, 485–498. <https://doi.org/10.1002/glia.20404>.
- Geschwind, N., Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: II. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol*, 42(6):521–552. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060050026008>
- Ghandili, M. and Munakomi, S. (2022). Neuroanatomy, Putamen. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Gil-Gouveia, R. and Martins, I. P. (2017). Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: A systematic review. *Cephalalgia*, 38:1335–1350. <https://doi.org/10.1177/0333102417728250>
- Gil-Gouveia, R., Oliveira, A. G., Martins, I. P. (2015). The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia*, 36:422–430. <https://doi.org/10.1177/033310241560447>
- Gillies, G. E. and McArthur, S. (2010). Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev*, 62:155-198. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002071>
- Glaser, R., Dimitrakakis, C., Trimble, N., Martin, V. (2012). Testosterone pellet implants and migraine headaches: A pilot study. *Maturitas*, 71, 385–388. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.01.006>
- Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Ferrari, M. D. (2002). Migraine current understanding and treatment. *New England journal of medicine*, 346(4):257-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010917>
- Godley, F., Meitzen, J., Nahman-Averbuch, H., O’Neal, M. A., Yeomans, D., Santoro, N., Riggins, N., Edvinsson, L. (2024). How sex hormones affect migraine: an interdisciplinary preclinical research panel review. *Journal of Personalized Medicine*, 14(2),184. <https://doi.org/10.3390/jpm14020184>
- Goy, R.W. and McEwen, B. S. (1980). Sexual differentiation of the brain. *MIT Press*; Cambridge, MA: 1980.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100: 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>

- Gusnard, D. A. and Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2, 685–694. <https://doi.org/10.1038/35094500>
- Haber, S. N., Knutson, B. (2010). The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35 4–26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Hampson, E., Sankar, J. S. (2012). Re-examining the Manning hypothesis: androgen receptor polymorphism and the 2D: 4D digit ratio. *Evolution and Human Behavior*, 33(5):557–61. <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2012.02.003>
- Hanoch, Y., Gummerum, M., Rolison J. (2012). Second-to-fourth digit ratio and impulsivity: a comparison between offenders and nonoffenders. *PLoS One*, 7:2–5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047140>
- Hao, J., Rapp, P. R., Janssen, W. G., Lou, W., Lasley, B. L., Hof, P. R., Morrison, J. H. (2007). Interactive effects of age and estrogen on cognition and pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci*, 104:11465–11470. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704757104>
- Haraguchi, S., Sasahara, K., Shikimi, H., Honda, S., Harada, N. and Tsutsui, K. (2012). Estradiol promotes purkinje dendritic growth, spinogenesis, and synaptogenesis during neonatal life by inducing the expression of BDNF. *Cerebellum*, 11, 416–417. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0342-6>
- Hartwigsen, G., Baumgaertner, A., Price, C. J., Koehnke, M., Ulmer, S., Siebner, H. R. (2010). Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107 (38): 16494–16499. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008121107>
- Hikosaka, O., Kim, H. F., Yasuda, M., Yamamoto, S. (2014). Basal Ganglia circuits for reward value-guided behavior. *Annu. Rev. Neurosci*, 37,289–306. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-013924>
- Hines, M. (2010). Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci*, 14:448-456. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.07.005>
- Hines, M. (2011). Prenatal endocrine influences on sexual orientation and on sexually differentiated childhood behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32 170–182. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.02.006>
- Hines, M., (2006). Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *Eur. J. Endocrinol*, 155 (Suppl. 1), S115—S121. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02236>
- Hipolito Rodrigues, M. A., Maitrot-Mantelet, L., Plu-Bureau, G., Gompel, A. (2018). Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*, 21:256–66. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1439914>
- Hoskin, A., W. and Ellis, L. (2015). Fetal testosterone and criminality: test of evolutionary neuroandrogenic theory. *Criminology*, 53:54–73. <https://doi.org/10.1111/1745-9125.12056>
- Hsiao, F. J., Chen, W.T., Liu, H.Y., Wang, Y. F., Chen, S. P., Lai, K. L., Pan, L. L. H., Coppola, G., Wang, S. J. (2021). Migraine chronification is associated with beta-band connectivity within the pain-related cortical regions. *Pain*, 162: 2590–2598. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002255>
- Hu, X. H., Markson, L. E., Lipton, R. B., Stewart, W. F., Berger, M. L. (1999). Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med*, 159(8):813–818. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.8.813>
- Iba, C., Ohtani, S., Lee, M. J., Huh, S., Watanabe, N., Nakahara, J., Peng, K. P., Takizawa, T. (2023). Migraine triggers in Asian countries: a narrative review. *Front Neurol*, 14:1169795. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1169795>
- Ibrahimi, K., Couturier, E. G. M., MaassenVanDenBrink, A. (2014). Migraine and perimenopause. *Maturitas*, 78, 277–280. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.018>

- Jacobs, E. and D'Esposito, M. (2011). Estrogen shapes dopamine-dependent cognitive processes: implications for women's health. *J. Neurosci*, 31,5286–5293. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6394-10.2011>
- Jacobson, C., Csernus, V., Shryne, J., Gorski, R. (1981). The influence of gonadectomy, androgen exposure, or a gonadal graft in the neonatal rat on the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *J. Neurosci*, 1, 1142–1147. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.01-10-01142.1981>
- Jeevanandam, S., Muthu, P. K. (2016). 2D:4D ratio and its implications in medicine. *J Clin Diagn Res*, 10(12):CM(01)-CM(03). <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21952.9000>
- Jia, Z., Yu, S. (2017). Grey matter alterations in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin*, 14: 130–140. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.019>
- Jin, C., Yuan, K., Zhao, L., Zhao, L., Yu, D., von Deneen, K. M., Zhang, M., Qin, W., Sun, W., Tian, J. (2013). Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR Biomed*, 26:58–64. <https://doi.org/10.1002/nbm.2819>
- Jordan, C. L., Williams, T. J. (2001). Testosterone regulates terminal Schwann cell number and junctional size during developmental synapse elimination. *Dev. Neurosci*, 23, 441–451. <https://doi.org/10.1159/000048731>
- Kasielska-Trojan, A., Manning, J. T., Antczak, A., Dutkowska, A., Kuczynski, W., Sitek, Antoszewski, B. (2020). Digit ratio (2D:4D) in women and men with lung cancer. *Sci Rep*, 10(1):11369. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68239-0>
- Kasielska-Trojan, A., Sitek, A., Antoszewski, B. (2019). Second to fourth digit ratio (2D:4D) in women with carpal tunnel syndrome. *Early Hum Dev*, 137:104829. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104829>
- Kasielska-Trojan, A., Stabryla, P., Antoszewski, B. (2017). Digit ratio (2D:4D) and postoperative pain perception. *Early Hum Dev*, 110:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.05.003>
- Kelman, L. (2007). The Triggers or Precipitants of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia*, 27(5):394-402. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
- Khan, J., Asoom, L. I. A., Sunni, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almohazey, D., Abdulazeez, S., Borgio, F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother*, 139:111557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>
- Kim, J. H., Suh, S. I., Seol, H. Y., Oh, K., Seo, W. K., Yu, S. W., Park, K. W., Koh, S. B. (2008). Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia*, 28:598–604. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01550.x>
- Kobus, M., Sitek, A., Antoszewski, B., Roźniecki, J., Pełka, J., Ządzińska, E. (2021). Prenatal oestrogen-testosterone balance as a risk factor of migraine in adults. *J Headache Pain*, 22(1):119. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01326-3>
- Kudo, C., Harriott, A. M., Moskowitz, M. A., Waeber, C., Ayata, C. (2023). Estrogen modulation of cortical spreading depression. *J. Headache Pain*, 24, 62. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01598-x>
- Kuner, R. And Flor, H. (2017). Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(1):20–30. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.162>
- Kyriakidis, I., Papaioannidou, P., Pantelidou, V., Kalles, V., Gemitzis, K. (2010). Digit ratios and relation to myocardial infarction in Greek men and women. *Gen Med*, 7(6):628–636. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.11.008>
- Lamm, C., Decety, J., Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*, 54:2492–2502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.014>

- Lauritzen, M. (1984). Long lasting reduction of cortical blood flow of the brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO₂ response. *J Cereb Blood Flow Metab*, 4(4):546-54. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1984.79>.
- Li, W., Mai, X., Liu, C., Moran, J. (2014). The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Neuroscience, Human*, 8(February), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00074>
- Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barre, J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lanteri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Tassorelli, C., Andree, C. (2012). The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*, 19(5):703–711. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x>
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L., Reed, M. (2001). Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study 2. *Headache*, 41:646-57. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x>
- Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126: 1079–1091. <https://doi.org/10.1093/brain/awg102>
- Lutchmaya, S., Baron-Cohen, S., Raggat, P., Knickmeyer, R., Manning, J. T. (2004). 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Human Development*, 77:23-28. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2003.12.002>
- Luxen, M. F., Buunk, B. P. (2005). Second-to-fourth digit ratio related to verbal and numerical intelligence and the big five. *Personality and Individual Differences*, 39(5):959–66. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.03.016>
- Lüleci, A. (2004). Maltepe ilçesi doğurganlık çağındaki kadınlarda migren prevalansının araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. https://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/noroloji/dr_arda_luleci.pdf.
- MacGregor, E. A., Frith, A., Ellis, J., Aspinall, L., Hackshaw, A. (2006). Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*, 67, 2154–2158. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233888.18228.19>
- Maeng, L. Y., Milad, M. R. (2015). Sex differences in anxiety disorders: interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Horm Behav*, 76:106-117. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.002>
- Manning, J. T. (2011). Resolving the role of prenatal sex steroids in the development of digit ratio. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(39):16143-16144. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113312108>
- Manning, J. T. and Bundred, P. E. (2000). The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? *Med Hypotheses*, 54:855–857. <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.1150>.
- Manning, J. T., and Fink B. (2008). Digit ratio (2D:4D), dominance, reproductive success asymmetry, and sociosexuality in the BBC internet study. *American Journal of Human Biology*, 20, 451–461. <https://doi.org/10.1002/ajhb.20767>
- Manning, J. T., Kilduff, L. P., Trivers, R. (2013). Digit ratio (2D: 4D) in Klinefelter’s syndrome. *Andrology*, 1(1):94–99. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2012.00013.x>
- Manning, J. T., Scutt, D., Wilson, J., Lewis-Jones, D. I. (1998). The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reproduction*, 13(11):3000-3004. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.11.3000>
- Manning, J., Kilduff, L., Cook, C., Crewther, B., Fink, B. (2014). Digit Ratio (2D:4D): a biomarker for prenatal sex steroids and adult sex steroids in challenge situations. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 5:9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00009>

- Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G.L., Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci*, 14(32):13170–13175. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700668104>
- Marcus, D. A., Scharff, L., Mercer, S., Turk, D.C. (1998). Nonpharmacological treatment formigraine: incremental utility of physical therapy with relaxation and thermalbiofeedback. *Cephalalgia*, 18:266-72. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.1998.1805266.x>
- Marteletti, P. and Steiner, T. J. (Eds). (2011). Handbook of Headache, Practical Management. *Springer*.
- Martinez, C. I., Liktor-Busa, E., Largent-Milnes, T. M. (2023). Molecular mechanisms of hormones implicated in migraine and the translational implication for transgender patients. *Front. Pain Res*, 4:1117842. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1117842>
- Martinowich, K., Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33,73–83. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>
- May, A. (2013). Pearls and pitfalls: neuroimaging in headache. *Cephalalgia*, 14(8):554–565. <https://doi.org/10.1177/0333102412467513>
- Mayhew, T. M., Gillam, L., McDonald, R., Ebling, F. J. (2007). Human 2D (index) and 4D (ring) digit lengths: their variation and relationships during the menstrual cycle. *Journal of Anatomy*, 211(5):630–38. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00801.x>
- McCarthy, M. M. (2009). The two faces of estradiol: effects on the developing brain. *Neuroscientist*, 15, 599–610. <https://doi.org/10.1177/1073858409340924>.
- McCarthy, M. M. and Nugent, B. M. (2013). Epigenetic contributions to hormonally-mediated sexual differentiation of the brain. *J Neuroendocrinol*, 25:1133-1140. <https://doi.org/10.1111/jne.12072>
- McCarthy, M. M., Arnold, A. P., Ball, G.F., Blaustein, J. D., De Vries, G. J. (2012). Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. *J Neurosci*, 32:2241–2247. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5372-11.2012>
- McCarthy, M., M. (2008). Estradiol and the developing brain. *Physiol Rev*, 88:91-124. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2007>
- McEwen, B. S., Akama, K. T., Spencer-Segal, J. L., Milner, T. A., Waters, E. M. (2012). Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci*, 126:4-16. <https://doi.org/10.1037/a0026708>
- McEwen, B. S., Gianaros, P. J. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu. Rev. Med.* 62, 431–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>
- McIntyre, M. H., Barrett, E. S., McDermott, R., Johnson, D. D., Cowden, J., Rosen, S.P. (2007). Finger length ratio (2D:4D) and sex differences in aggression during a simulated war game. *Pers. Individ. Differ*, 42:755–764. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2006.08.009>
- Messina, R., Rocca, M. A., Colombo, B., Valsasina, P., Horsfield, M. A., Copetti, M., Falini, A., Comi, G., Filippi, M. (2013). Cortical abnormalities in patients with migraine: a surface-based analysis. *Radiology*, 14(1):170–180. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122004>
- Moffat, S. (2005). Effects of testosterone on cognitive and brain aging in elderly men. *Ann. N. Y. Acad. Sc*, 1005, 80–92. <https://doi.org/10.1196/annals.1323.014>
- Moulton, E. A., Pendse, G., Becerra, L. R., Borsook, D. (2012). BOLD responses in somatosensory cortices better reflect heat sensation than pain. *J Neurosci*, 32:6024–6031. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0006-12.2012>.
- Muller, DC., Baglietto, L., Manning, J. T., McLean, C., Hopper, J. L., English, D. R., Giles, G. G., Severi, G. (2012). Second to fourth digit ratio (2D:4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer*, 107(9):1631–1636. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.418>

- Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D. J., Harris, R. E. (2010). Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum.* 62, 2545–2555. <https://doi.org/10.1002/art.27497>
- New, M. I. (1998). Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Annual Review of Medicine*, 49:311–328. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.311>.
- Nguyen, T. V., McCracken, J. T., Ducharme, S., Cropp, B. F., Botteron, K. N., Evans, A. C., Karama, Ş. (2013). Interactive effects of dehydroepiandrosterone and testosterone on cortical thickness during early brain development. *J Neurosci*, 33:10840-10848. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5747-12.2013>
- Nguyen, T., Ducharme, S., Karama, S. (2017). Effects of sex steroids in the human brain. *Mol Neurobiol*, 54(9):7507-7519. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0198-3>
- Nichols, E., Feigin, V., Murray, C. J. L., Foreman, K., Hay, S., Khalil, I., Smith, M., Vos, T. (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11):954-976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
- Nishizawa, S., Benkelfat, C., Young, S. N., Leyton, M., Mzengeza, S., de Montigny, C., Blier, P., Diksic, M. (1997). Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci*, 94(10): 5308–5313. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.10.5308>
- Niu, P. P., Wang, X., Xu, Y. M. (2023). Causal effects of serum testosterone levels on brain volume: a sex-stratified Mendelian randomization study. *J Endocrinol Invest*, 46(9):1787-1798. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02028-0>
- Olesen, J. (2006). Are headache disorders caused by neurobiological mechanisms? *Curr Opin Neurol*, 19(3):277-80. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000227038.77952.ed>
- Osterlund, M., Gustafsson, J., Keller, E., Hurd, Y. (2000). Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: Distinct distribution pattern to ERalpha mRNA. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 85, 3840–3846. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6913>
- Oyeyemi, B. F., Iyiola, O. A., Oyeyemi, A. W., Oricha, K. A., Anifowoshe, A. T., Alamukii, N. A. (2014). Sexual dimorphism in ratio of second and fourth digits and its relationship with metabolic syndrome indices and cardiovascular risk factors. *Journal of research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(3):234.
- Özge, A., Buğdaycı, R., Şaşmaz, T., Kaleağası, H., Kurt, Ö., Karakelle, A., Tezcan, H., Siva, A. (2002). The Sensitivity and Specificity of the Case Definition Criteria in Diagnosis of Headache *Cephalgia*, 22: 791-8. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00474.x>
- Padmanabhan, A., Lynch, C. J., Schaer, M., Menon, V., Sciences, B. (2018). The default mode network in autism. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.04.004>
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn. Sci*, 9, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.008>
- Pavlović, J. M., Allshouse, A. A., Santoro, N. F., Crawford, S. L., Thurston, R. C., Neal-Perry, G. S., Lipton, R. B., Derby, C. A. (2016). Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology*, 87:49–56. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002798>
- Peper, J. S., van den Heuvel, M. P., Mandl, R., Pol, H. H., van Honk, J. (2011). Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8):1101-13. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.05.004>

- Peres MF. (2005). Epidemiology of migraine. *Atlas of migraine and other headaches.*, In: Silberstein SD, Stiles A, Young, WB. *Atlas of migraine and other headaches.* (2nd ed. pp. 41-9) Taylor & Francis.
- Petrides, M., Pandya, D. N. (1999). Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci*, 11, 1011–1036. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x>
- Petrides, M., Pandya, D. N., (1999). Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur. J. Neurosci*, 11, 1011–1036. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x>
- Petrides, M., Pandya, D. N., (2002). Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur. J. Neurosci*, 16, 291–310. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2001.02090.x>
- Pfaff, D. and Keiner, M. (1973). Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nervous system of the female rat. *J Comp Neurol.* 151:121–158. <https://doi.org/10.1002/cne.901510204>
- Pillerová, M., Borbélyová, V., Hodosy, J., Riljak, V., Renczés, E., Frick, K. M., Tóthová, L. (2021). On the role of sex steroids in biological functions by classical and non-classical pathways. An update. *Front Neuroendocrinol*, 62: 100926. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100926>
- Pirau, L. and Lui F. (2024). Frontal lobe syndrome. *StatPearls Publishing*
- Raffaelli, B., Phu Do, T., Chaudhry, B. A., Ashina, M., Amin, F. M., Ashina, H. (2023). Menstrual migraine is caused by estrogen withdrawal: revisiting the evidence. *The Journal of Headache and Pain*, 24,131.<https://doi.org/10.1186/s10194-023-01664-4>
- Rahman, A. A., Lophatananon, A., Stewart-Brown, S., Harriss, D., Anderson, J., Parker, T., Easton, D., Kote-Jarai, Z., Pocock R, Dearnaley, D., Guy, M., O'Brien, L., Wilkinson, R. A., Hall, A. L., Sawyer, E., Page, E., Liu, J-F; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators; British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology; Eeles R A, Muir K. (2011). Hand pattern indicates prostate cancer risk. *Br J Cancer*, 104(1):175–177. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605986>
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1):433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2):676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Ramnani, N. and Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 5:184-194. <https://doi.org/10.1038/nrn1343>
- Raparelli, V., Nocella, C., Proietti, M., Romiti, G., Corica, B., Bartimoccia, S., Stefanini, L., Lenzi, A., Viceconte, N., Tanzilli, G., Cammisotto, V., Pilote, L., Cangemi, R., Basili, S., Carnevale, R., Collaborators EVA. (2022). Testosterone-to-estradiol ratio and platelet thromboxane release in ischemic heart disease: The EVA project. *J. Endocrinol. Invest*, 45, 1367–1377. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01771-0>
- Rapoport, A. M., Sheftell, F. D., Tepper, S.J. (2003). *Conquering Headache*, (p:5). Decker DTC, London,
- Rebecca, B., Benson, P. J. (2006). Digit ratio (2D: 4D) and the spatial representation of magnitude. *Hormones and Behavior*, 50(2):194–99. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.02.008>
- Reed, C. L. and Caselli, R. J. (1994). The nature of tactile agnosia: a case study. *Neuropsychologia*, 32 (5): 527–539. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)90142-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)90142-2)

- Roof, R. and Havens, M. (1992). Testosterone improves maze performance and induces development of a male hippocampus in females. *Brain Res*, 572, 310–313. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90491-q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90491-q)
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Miller, M. W., Milberg, W. P., Salat, D. H., Amick, M. M., Fortier, C. B., McGlinchey, R. E. (2015). Neurobiological indicators of disinhibition in posttraumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp*, 36:3076–3086. <https://doi.org/10.1002/hbm.22829>
- Sarajari, S. Oblinger, M. M. (2010). Estrogen effects on pain sensitivity and neuropeptide expression in rat sensory neurons. *Exp. Neurol*, 224, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.03.006>
- Schilling, C., Kühn, S., Romanowski, A., Schubert, F., Kathmann, N., Gallinat, J. (2012). Cortical thickness correlates with impulsiveness in healthy adults. *Neuroimage*, 59:824–830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.058>
- Schwedt, T. J., Peplinsk, J., Berisha, V., Garcia-Filion, P. (2018). Altered speech with migraine attacks: A prospective, longitudinal study of episodic migraine without aura. *Cephalalgia*, 39(6):722-731. <https://doi.org/10.1177/0333102418815505>
- Sealfon, S., C., Olanow, C., W. (2000). Dopamine receptors: from structure to behavior. *Trends Neurosci*, 23, S34–40. [https://doi.org/10.1016/S1471-1931\(00\)00025-2](https://doi.org/10.1016/S1471-1931(00)00025-2)
- Selekler, H. M., Gökmen, G., Alvur, T. M., Steiner, T. J. (2015). Productivity losses attributable to headache, and their attempted recovery, in a heavy-manufacturing workforce in Turkey: implications for employers and politicians. *J Headache Pain*. 16:96. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0579-4>
- Sherman, D. L., Brophy, P. J. (2005). Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. *Nat. Rev. Neurosci*, 6, 683–690. <https://doi.org/10.1038/nrn1743>
- Shimizu, T., Sakai, F., Miyake, H., Sone, T., Sato, M., Tanabe, S., Azuma Y., Dodick, D. W. (2021). Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1):29. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01243-5>
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., Petersen, S. E. (1997). Common blood flow changes across visual tasks.2. Decreases in cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci*, 9, 648–663. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.648>
- Silani, G., Lamm, C., Ruff, C. C., Singer, T. (2013). Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *J Neurosci*, 25;33(39):15466-76. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1488-13.2013>.
- Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Goadsby, P. J. (2004). Klinik Uygulamada Basağrısı. (pp1-113) (Martin Dunitz Ltd. Londra, 2002) Türkçe ed.:Ertas, M., Akman-Demir, G. *Yelkovan Yayınları*.
- Silberstein, S. D., Stiles, M. A., Young, W. B. (2005). Atlas of Migraine and Other Headaches, (p:51). Taylor & Francis London.
- Silberstein, S. D., Stiles, M. A., Young, W. B.(2006). Atlas of Migraine and Other Headaches,ed. 2.
- Simerly, R. B. (2005). Wired on hormones: endocrine regulation of hypothalamic development. *Curr Opin Neurobiol*, 15:81-85. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.01.013>.
- Simpson, E. R. (2003). Sources of estrogen and their importance. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 86, 225–230. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00360-1](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00360-1)
- Singer, T. (2014). Are you egocentric? check your right supramarginal gyrus. *Degreed*, 28 May 2014. Web. 3 July 2014.
- Singer, T. and Lamm, C. (2020). "I'm OK, you're not OK: Right supramarginal gyrus plays an important role in empathy. *ScienceDaily*, Retrieved 04-08. <https://www.sciencedaily.com/releases/2013/10/131009133057.htm> adresinden 11.06.2024 tarihinde alınmıştır.

- Soares, J. M., Sampaio, A., Ferreira, L. M., Santos, N. C., Marques, P., Marques, F. Palha, J. A., Cerqueira, J. J., Sousa N. (2013). Stress impact on resting state brain networks. *PLoS One*, 8:e66500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066500>
- Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M., Hilgetag, C. C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn. Sci*, 8, 418–425. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>
- Sprenger, T. and Borsook, D. (2012). Migraine changes the brain: Neuroimaging makes its mark. *Curr Opin Neurol*, 25: 252–262. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283532ca3>
- Srivastava, D. P. and Penzes, P. (2011). Rapid estradiol modulation of neuronal connectivity and its implications for disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2:77. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00077>
- Srivastava, D. P., Woolfrey, K. M., Penzes, P. (2013). Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens. *Pharmacol Rev*, 65:1318-1350. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005272>
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., Uluduz, D., Katsarava, Z. (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*, 21: 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- Stewart, J. and Kolb, B. (1988). The effects of neonatal gonadectomy and prenatal stress on cortical thickness and asymmetry in rats. *Behav Neural Biol*, 49:344-360. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(88\)90354-8](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(88)90354-8)
- Stovner, L. J., Hagen, K., Linde, M., Steiner, T. J. (2022). The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*, 23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
- Stovner, Lj., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, Rb., Scher, Ai., Steiner, Tj., Zwart, J. A. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 27:193-210. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>
- Sundström Poromaa, I. and Gingnell, M. (2014). Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing—from a reproductive perspective. *Front. Neurosci*, 8:380. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00380>
- Syan, S., Minuzzi, L., Costescu, D., Smith, M., Allega, O., Coote, M., Hall, G. B. C., Frey, B. N. (2017). Influence of endogenous estradiol, progesterone, allopregnanolone, and dehydroepiandrosterone sulfate on brain resting state functional connectivity across the menstrual cycle. *Fertil. Steril*, 107, 1246–1255.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.021>
- Szperka, C. (2021). Headache in Children and Adolescents. *Continuum*, 27, 703–731. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000993>
- Tabor, J., Wright, D. K., Christensen, J., Zamani, E., Collins, R., Shultz, S. R., Mychasiuk, R. (2020). Examining the effects of anabolic-androgenic steroids on repetitive mild traumatic brain injury (RmTBI) outcomes in adolescent rats. *Brain Sci*, 10:258–274. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050258>
- Tagle, A. R. , Figueiredo, P., Pinto, J., Vilela, P., Martins, I. P., Gouveia, R. G. (2023). Working memory during spontaneous migraine attacks: an fMRI study. *Neurological Sciences*, 45:1201-1208. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07120-0>
- Taylor, R. F. (2009). Lifestyle changes, dietary restrictions, and nutraceuticals in migraine prevention. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, 13:28-37. <https://doi.org/10.1053/j.trap.2009.03.008>

- Tessitore, A., Russo, A., Giordano, A., Conte, F., Corbo, D., De Stefano, M., Cirillo S., Cirillo, M., Esposito, F., Tedeschi, G. (2013). Disrupted default mode network connectivity in migraine without aura. *Journal of Headache and Pain*, 14: 89. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-89>
- Tonini, M. C. (2018). Gender differences in migraine. *Neurol, Sci.* 39, 77–78. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3378-2>
- Torrey, E. F. and Davis, J. M. (2012). Adjunct treatments for schizophrenia and bipolar disorder: what to try when you are out of ideas. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 5:208-216. <https://doi.org/10.3371/CSRP.5.4.5>
- Trivers, R., Manning, J., Jacobson, A. (2006). A longitudinal study of digit ratio (2D: 4D) and other fin-ger ratios in Jamaican children. *Hormones and Behavior*, 49(2):150–56. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.05.023>
- Tsai, C. K., Tsai, C. L., Lin, G. Y., Yang, F. C., Wang, S. J. (2022). Sex Differences in Chronic Migraine: Focusing on Clinical Features, Pathophysiology, and Treatments. *Curr. Pain Headache Rep*, 26:347–355. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01034-w>
- Uban, K. A., Rummel, J., Floresco, S. B., Galea, L. A. (2012). Estradiol modulates effort-based decision making in female rats. *Neuropsychopharmacology*, 37,390–401. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.176>
- Valfre, W., Rainero, I., Bergui, M., Pinessi, L. (2008). Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*, 48: 109–117. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00723.x>
- Van de Ven, R. C., Kaja, S., Plomp, J. J., Frants, R. R., van den Maagdenberg, A. M., Ferrari, M. D. (2007) Genetic models of migraine. *Arch Neurol*, 64:643–6. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.5.643>.
- van Koeverden, I., de Bakker, M., Haitjema, S., van der Laan, S., de Vries, J., Hoefler, I., de Borst G. J., Pasterkamp, G., den Ruijter, H. M. (2019). Testosterone to oestradiol ratio reflects systemic and plaque inflammation and predicts future cardiovascular events in men with severe atherosclerosis. *Cardiovasc. Res*, 115, 453–462. <https://doi.org/110.1093/cvr/cvy188>
- van Oosterhout, W. P. J., Schoonman, G. G., van Zwet, E. W., Dekkers, O. M., Terwindt, G. M., MaassenVanDenBrink, A., Ferrari, M. D. (2018). Female sex hormones in men with migraine. *Neurology*, 91 (4) e374 - e381. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005855>
- Verhagen, I. E., Brandt, R. B., Kruitbosch, C. M. A., MaassenVanDenBrink, A., Fronczek, R., Terwindt, G. M. (2021). Clinical symptoms of androgen deficiency in men with migraine or cluster headache: A cross-sectional cohort study. *J. Headache Pain*, 22:125. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01334-3>
- Vetvik, K. G. And MacGregor, E. A. (2021). Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol*, 20(4):304–315. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30482-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30482-8)
- Vetvik, K. G., MacGregor, E. A. (2017). Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*, 16, 76–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9)
- Wada, S., Honma, M., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Sugiyama, H., Iizuka, N., Kubota, S., Kokudai, Y., Yoshikawa, A. (2021). Volume of the right supramarginal gyrus is associated with a maintenance of emotion recognition ability. *PLoS ONE*, 16:e0254623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254623>
- Wattiez, A. S., Sowers, L. P., Russo, A. F. (2020). Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin. Ther. Targets*, 24, 91–100. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1724285>
- Weiser, M., Foradori, C., Handa, R. (2008). Estrogen receptor beta in the brain: From form to function. *Brain Res. Rev*, 57, 309–320. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.013>

Welch, K. M. A. Brandes, J. L., Berman, N. E. J. (2006). Mismatch in how oestrogen modulates molecular and neuronal function may explain menstrual migraine. *Neurol. Sci*, 27 (Suppl. S2), S190–S192. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0599-6>.

Xie, W., He, M., Liu, R., Dongi Z., Xie, J., Vang, D., Yu, S. (2015). The second to fourth digit ratio (2D:4D): a risk factor of migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*, 16:11. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0494-8>

Yu, D., Yuan, K., Qin, W., Zhao, L., Dong, M., Liu, P., Yang, X., Liu, J., Sun, J., Zhou, G., Von Deneen, K.M., Tian, J. (2013). Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia*, 14(1):34–42. <https://doi.org/10.1177/0333102412466964>.

Zhang, J., Su, J., Wang, M., Zhao, Y., Yao, Q., Zhang, Q., Lu H., Zhang, H., Wang, S., Li, G. F., Wu, Y. L., Liu, F. D., Shi, Y. H., Li, J., Liu, J. R., Du, X. (2016). Increased default mode network connectivity and increased regional homogeneity in migraineurs without aura. *J. Headache Pain*, 17:98. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0692-z>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Ramazan ÇETİN
Eğitim	
Lise	Balıkesir Savaştepe Sağlık Meslek Lisesi (2002)
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu (2003-2009)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi,Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı (2013-2016)
Doktora	Balıkesir Üniversitesi,Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı (2020-2024)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta derecede (YDS: 66,25 Eylül 2014)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Türkiye Anatomi ve Klinik Anatomi Derneği

EKLER

Sayfa No

EK 1. Etik Kurulu Raporu.....	79
EK 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği.....	81
EK 3. Parmak Uzunlukları Ölçüm Ve Kayıt Formu.....	84

EK 1: Etik kurulu raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Migren Tanısı Alan Kadınlarda Varsayılan Mod Ağrı (Default Mode Network=DMN) Yapılarının Hacmi ile 2D:4D Parmak Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/138	Tarih:16.11.2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan KORKUT	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ÇOLAK	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balikesir KEAS Organize Sanayi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balikesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

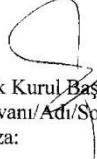
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Migren Tanısı Alan Kadınlarda Varsayılan Mod Ağı (Default Mode Network=DMN) Yapılarının Hacmi ile 2D:4D Parmak Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	266 612 14 61-216707
	FAKS	
	E-POSTA	baukliniketik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ömür KARACA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ANATOMİ ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSAM İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	BALIKESİR (BAÜN TIP FAKÜLTESİ)			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	


 Etik Kurul Başkanının
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat EREL
 İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2. Asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formu örneği

Sizi BAUN Tıp Fakültesi Anatomi A.D.'de yürütülen **“Migren Tanısı Alan Kadınlarda Varsayılan Mod Ağı (Default Mode Network=DMN) Yapılarının Hacmi ile 2D:4D Parmak Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi”** başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız riskler.....dır.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Doç. Dr. Ömür KARACA ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz. (Telefon No: 05072163882)

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmamızın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığımız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve migren tanısı alan kadın hastalardan gönüllü olanların beyin Manyetik Rezonans (MR) görüntüleri üzerinde DMN anatomik yapılarının parselasyon yöntemi ile hacimlerinin ölçülmesi, kan östrojen ve testosteron düzeylerinin belirlenmesi ve sağ ve sol el ikinci ve dördüncü parmak uzunluklarının dijital kumpas aracılığıyla ölçülerek bunların birbirine oranlarının hesaplanması araştırmaktır. Çalışmada kullanılacak yöntem aşağıda açıklanmıştır.

Buna göre; Gruplar: Hasta grubuna dâhil edilecek katılımcılar, menstrüasyon ilişkisiz migren, perimenstrual migren ve menstrual migren tanısı almış olmak üzere üç gruba ayrılacaktır ve her grupta 30 hasta olması hedeflenmiştir. Kontrol grubuna ise, migren tanısı almamış 30 sağlıklı kadın katılımcı dâhil edilecektir. Çalışmaya toplam 120 kişi dâhil edilmesi hedeflenmektedir.

Radyolojik Görüntülerin Değerlendirilmesi: Çalışmaya gönüllü olarak katılan katılımcılardan elde edilen MR görüntüleri üzerinde, DMN ağına dâhil olan medial prefrontal korteks, posterior singulat korteks, precuneus ve angular gyrus gibi beyin bölgelerinin hacmi Atlas Temelli Method kullanılarak hesaplanacaktır. Atlas Temelli Method; son yıllarda hacim hesaplamak için kullanılan ve güvenilir sonuçlar veren otomatik bir yöntemdir. Bu yöntemde kullanılan yazılımlardan birisi MriStudio yazılımıdır. MriStudio, üç programdan oluşmaktadır. Bunlar; DTIStudio, ROIEditor

ve Diffeomap'dir. DICOM görüntülerinin açılması ve kayıt edilmesi için DTIStudio, görüntülerden maske oluşturulması için ROIEditor, lineer ve non-lineer görüntü transformasyonu için de DiffeoMap programı kullanılmaktadır. Beyin haritası hazırlamak için (parselasyon) MR görüntüleri kullanılmaktadır. MR görüntü kesitleri üzerinde bu yöntem aracılığıyla beyin 160 ya da 180 bölgeye ayrılır ve her bir bölgenin hacmi otomatik olarak hesaplanmaktadır. Bu yazılımlar ile beyin parselasyon haritalarını hazırlamak hızlı, basit, güvenilir ve kabul edilebilir bir şekilde yapılabilmektedir.

Parmak Uzunluk Oranlarının Hesaplanması: Katılımcıların sağ ve sol el ikinci ve dördüncü parmak uzunlukları 0.01 mm'ye duyarlı dijital kumpas ile ölçülecektir. Parmak uzunlukları, metakarpofalangeal eklem yüzündeki proksimal kıvrımdan parmak ucuna kadar olan uzunluk olarak kabul edilir. Çalışma süresince hata payını en aza indirmek amacıyla ölçümler tek kişi tarafından yapılacaktır. Ölçülen parmak uzunluklarının oranları hesaplanıp kaydedilecektir.

Hormon Analizlerinin Yapılması: Çalışmaya dâhil edilen gönüllü katılımcıların polikliniğe başvurusu esnasında alınan kanlardan serum östrojen ve testosteron hormonları analiz edilecektir. Vakumlu jelli biyokimya tüpüne alınan kanlar, pıhtılaşması beklendikten sonra Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında 3500 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilecektir. Santrifüj sonrası serum örnekleri alıkatlanarak ölçüme kadar -40 0C'de saklanacaktır.

Serum östrojen ve testosteron düzeylerinin kantitatif ölçümü için ticari olarak satın alınacak ELISA kitleri kullanılacaktır. Her iki hormon için kullanılacak kitlerin çalışma prensibi yarışmalı ELISA yöntemine dayanmaktadır. Bu yöntemde, hedef hormon ile kaplı olan mikropalakaya standartlar ve örneklerdeki östrojen ve testosteron hormonları yarışmalı olarak bağlanmaktadır. Sonrasında hemen eklenen biyotinlenmiş poliklonal antikor ile mikropalakaya bağlanan hormonlar işaretlenmiş olur. Bir sonraki aşamada, streptavidin-peroksidaz konjugatı ile inkübasyon sonrası eklenen peroksidaz substratı kuyucuklarda mavi renk oluşumunu sağlar. Son aşamada ise, enzim-substrat reaksiyonu asidik bir çözelti ile sonlandırılarak oluşan sarı rengin yoğunluğu 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak (Thermo Scientific, Varioskan Flash) ölçülür. Serum örneklerindeki östrojen ve testosteron konsantrasyonu absorbans değerlerine karşı çizilen standart grafikler üzerinden hesaplanacaktır.

Siz bu araştırmanın **.....gönüllü grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilecektir.

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum.Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin**

edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

EK 3. Parmak uzunlukları ölçüm ve kayıt formu

PARMAK UZUNLUKLARI ÇALIŞMA VE KAYIT FORMU

Hasta Adı - Soyadı :

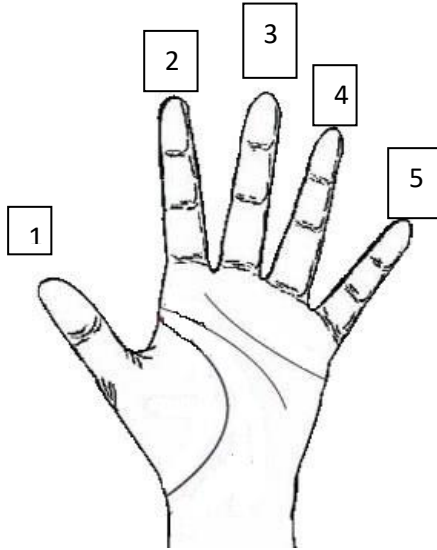
Tarih

Yaş :

İletişim Bilgileri

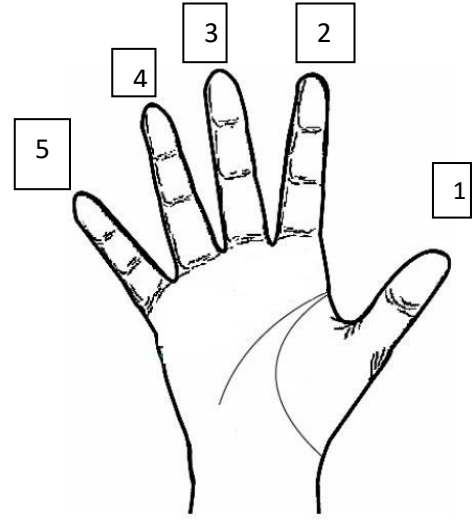
Adres :

Telefon :



SOL EL

- 1. Parmak :
- 2. Parmak :
- 3. Parmak :
- 4. Parmak :
- 5. Parmak :



SAĞ EL

- 1. Parmak :
- 2. Parmak :
- 3. Parmak :
- 4. Parmak :
- 5. Parmak :



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

