



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI

AURASIZ MİGREN HASTALARINDA HIPPOCAMPUS VE ALT
ALAN HACİMLERİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Berna DOĞAN

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mert NAHİR
İkinci Danışman: Doç. Dr. Orhan SÜMBÜL

TOKAT- 2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Dr. Öğr. Üyesi Mert NAHİR ve Doç. Dr. Orhan SÜMBÜL danışmanlığında hazırlamış olduğum “Aurasız Migren Hastalarında Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin İncelenmesi” adlı Doktora tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

26.06.2025

Berna DOĞAN

Emektar anne ve babama ithafen...



TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca rehberliğiyle, sınırsız desteğiyle, sabrı ve teşvikiyle bana yol gösteren kıymetli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mert NAHİR'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Bilgisi, özverisi ve özeniyle hayatıma büyük katkılar sağlamış, akademik hayatımın her aşamasında yanımda olarak bana ilham vermiştir. Ayrıca, tezde yer alan görsellerin çizimini gerçekleştirerek çalışmama hem estetik hem de bilimsel bir derinlik kazandırdığı için kendisine özel bir teşekkür borçluyum. İkinci danışmanım Doç. Dr. Orhan SÜMBÜL'e de değerli katkıları, rehberliği ve kıymetli fikirleriyle bu süreçte sağladığı destek için içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitim sürecinde bize her türlü imkânı sunan, kendisinden eğitim alabilme fırsatı bulduğum için her zaman şanslı hissettiğim, yanında yetişmekten onur duyduğum ve daima örnek aldığım Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN'e,

Lisansüstü eğitimim boyunca huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle bizlere daima yol gösteren, her zaman destek ve anlayışını hissettiğim Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Değerli Hocam Doç. Dr. Hilal IRMAK SAPMAZ'a, Anatomi Anabilim Dalı'ndaki kıymetli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde desteklerini ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim kıymetli aileme sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Berna DOĞAN

Haziran, 2025

ÖZET

AURASIZ MİGREN HASTALARINDA HİPPOCAMPUS VE ALT ALAN HACİMLERİNİN İNCELENMESİ

Doğan, Berna

Doktora, Anatomi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mert Nahir

İkinci Danışman: Doç. Dr. Orhan Sümbül

Haziran 2025, iv + 107 sayfa

Bu çalışmada, aurasız migren hastalarında hippocampus ve alt alanlarının hacimlerini inceleyerek, migren ile ilişkili olası yapısal değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 125 migren hastası (ortalama yaş: $32,86 \pm 10,25$ yıl; 63 kadın, 62 erkek) ve 125 sağlıklı kontrol (ortalama yaş: $33,71 \pm 10,95$ yıl; 64 kadın, 61 erkek) dahil edildi. Tüm katılımcıların T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri, açık erişimli VolBrain yazılımı kullanılarak analiz edildi ve hippocampus segmentasyonu Winterburn atlası temel alınarak gerçekleştirildi.

Elde edilen sonuçlar, migren hastalarında sağ (migren: $2,35 \pm 0,298$ cm³; kontrol: $2,26 \pm 0,354$ cm³; $p=0,03$) ve sol (migren: $2,27 \pm 0,285$ cm³; kontrol: $2,19 \pm 0,353$ cm³; $p=0,05$) hippocampus hacimlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha büyük olduğunu ortaya koydu. Alt alanların değerlendirilmesi sonucunda, sağ hemisferde CA4-GD (Cornu Ammonis4-Gyrus Dentatus), SR-SL-SM (Stratum Radiatum-Stratum Lacunosum-Stratum Moleculare) ve subiculum hacimlerinin sırasıyla migren grubunda ($0,58 \pm 0,08$; $0,43 \pm 0,06$; $0,26 \pm 0,04$) kontrol grubuna ($0,55 \pm 0,10$; $0,41 \pm 0,07$; $0,24 \pm 0,05$) kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$), sol hemisferde ise subiculum hacminin migren hastalarında ($0,28 \pm 0,04$) kontrol grubuna göre ($0,26 \pm 0,05$) anlamlı olarak daha büyük olduğu belirlendi ($p<0,001$). Cinsiyet bazında yapılan analizlerde, erkeklerde migren hastalarının sağ hippocampus ($2,46 \pm 0,29$), CA4-GD ($0,60 \pm 0,09$), SR-SL-SM ($0,45 \pm 0,06$) ve subiculum ($0,27 \pm 0,04$) hacimlerinin sırasıyla kontrol grubuna ($2,33 \pm 0,40$; $0,56 \pm 0,12$; $0,43 \pm 0,08$; $0,24 \pm 0,05$) kıyasla anlamlı şekilde daha büyük olduğu saptanırken, kadınlarda ise yalnızca sol subiculum alanı migren

hastalarında ($0,27 \pm 0,04$) kontrol grubuna göre ($0,29 \pm 0,04$) belirgin bir hacim artışı bulundu ($p < 0,05$).

Baş ağrısı sıklığı ve süresi ile hippocampus hacmi arasındaki ilişkileri değerlendirdiğimizde, sol hippocampus, sol CA1 ve sol SR-SL-SM alanlarının hacimlerinin baş ağrısı sıklığı arttıkça anlamlı farklılıklar gösterdiği belirlendi ($p < 0,05$). Bunun yanı sıra, ağrı süresi açısından yapılan değerlendirmede, yalnızca sağ CA4-GD alanının asimetri indeksinde anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi ($p = 0,01$). Bu bulgular, migren süresinin hippocampus ve alt alanlarında yapısal değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, migren hastalarında hippocampus ve alt alanlarında sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin yapısal farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılıkların özellikle erkek migren hastalarında daha belirgin olduğu ve baş ağrısı sıklığı ile ilişkili olabileceği görülmektedir. Bulgularımız, hippocampusun migrenin nöroanatomik süreçlerinde rol oynayabilecek yapılar arasında olabileceğini ve bu bölgenin gelecekteki çalışmalarda daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir. Çalışmamızın sonuçlarının, migrenin nöroanatomik temellerine yönelik literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Cornu Ammonis, Gyrus Dentatus, Stratum Radiatum, Stratum Lacunosum, Stratum Moleculare, Subiculum

ABSTRACT

INVESTIGATION OF HIPPOCAMPUS AND SUBFIELD VOLUMES IN MIGRAINE PATIENTS WITHOUT AURA

Dogan, Berna

PhD Thesis, Department of Anatomy

Advisor: Assist. Prof. Dr. Mert Nahir

Second Advisor: Assoc. Prof. Orhan Sumbul

July 2025, vi + 107 pages

In this study, we aimed to examine the volumes of the hippocampus and its subfields in patients with migraine without aura and to evaluate potential structural changes associated with migraine. The study included 125 migraine patients (mean age: 32.86 ± 10.25 years; 63 females, 62 males) and 125 healthy controls (mean age: 33.71 ± 10.95 years; 64 females, 61 males), matched for age and sex. T1-weighted magnetic resonance images of all participants were analyzed using the open-access VolBrain software, and hippocampal segmentation was performed based on the Winterburn atlas.

The results revealed that the right (migraine: 2.35 ± 0.298 cm³; control: 2.26 ± 0.354 cm³; $p=0.03$) and left (migraine: 2.27 ± 0.285 cm³; control: 2.19 ± 0.353 cm³; $p=0.05$) hippocampal volumes were significantly larger in the migraine group compared to the healthy controls. In the evaluation of subfields, the volumes of right CA4-GD (Cornu Ammonis 4–Gyrus Dentatus), SR-SL-SM (Stratum Radiatum–Stratum Lacunosum–Stratum Moleculare), and subiculum were found to be significantly higher in the migraine group (0.58 ± 0.08 ; 0.43 ± 0.06 ; 0.26 ± 0.04) than in the control group (0.55 ± 0.10 ; 0.41 ± 0.07 ; 0.24 ± 0.05) ($p<0.05$). On the left side, the subiculum volume was also significantly larger in the migraine group (0.28 ± 0.04) compared to controls (0.26 ± 0.05) ($p<0.001$).

In sex-based analyses, male migraine patients showed significantly larger volumes in the right hippocampus (2.46 ± 0.29), CA4-GD (0.60 ± 0.09), SR-SL-SM (0.45 ± 0.06), and

subiculum (0.27 ± 0.04) compared to male controls (2.33 ± 0.40 ; 0.56 ± 0.12 ; 0.43 ± 0.08 ; 0.24 ± 0.05), whereas in females, only the left subiculum was significantly larger in the migraine group (0.27 ± 0.04) than in controls (0.29 ± 0.04) ($p < 0.05$).

When evaluating the relationship between headache frequency/duration and hippocampal volumes, significant differences were observed in the volumes of the left hippocampus, left CA1, and left SR-SL-SM regions as headache frequency increased ($p < 0.05$). Additionally, in terms of headache duration, a significant difference was detected only in the asymmetry index of the right CA4-GD subfield ($p = 0.01$). These findings suggest that the duration of migraine pain may lead to structural changes in the hippocampus and its subfields.

In conclusion, significant structural differences were identified in the hippocampus and its subfields in migraine patients compared to healthy individuals. These differences were more pronounced in male migraine patients and appeared to be associated with headache frequency. Our findings indicate that the hippocampus may play a role in the neuroanatomical processes of migraine and highlight the need for a more detailed investigation of this region in future studies. We believe our results will contribute to the growing body of literature on the neuroanatomical basis of migraine.

Keywords: Cornu Ammonis, Dentate Gyrus, Stratum Radiatum, Stratum Lacunosum, Stratum Moleculare, Subiculum

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	i
JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Migren.....	3
2.1.1. Migrenin Tanımı	3
2.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Migrenin Tarihçesi.....	6
2.1.4. Migrenin Kliniği	8
2.1.5. Migrenin Fizyopatolojisi	10
2.1.6. Migrenin Tanı Kriterleri ve Sınıflaması	11
2.1.7. Aurasız Migren	13
2.2. Hippocampus	14
2.2.1. Hippocampus'un Tarihçesi	14
2.2.2. Hippocampus'un Cerebrum İçerisindeki Konumu	15
2.2.3. Hippocampus'un Kanlanması ve Venöz Drenajı.....	18
2.2.4. Hippocampus'un Histolojik Yapısı	19
2.2.5. Papez Halkası.....	21
2.2.6. Limbik Sistem ve Hippocampus'un Rolü.....	24
2.2.7. Lemniscus Trigeminalis.....	25
3. YÖNTEM	27
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	27
3.1.1. Güç (Power) Analizi	28
3.2. Veri Toplama	28

3.3.	Görüntü Dönüştürme ve İşleme.....	28
3.4.	Volumetrik Analiz	31
3.4.1.	Asimetri İndeksi.....	31
3.4.2.	Hacim Verilerinin Normalize Edilmesi	32
3.4.3.	Görselleştirme Özellikleri.....	33
3.5.	VolBrain Programına Veri Yükleme ve Analiz.....	35
3.6.	Analiz Sonucunda Elde Edilen Dosyalar.....	37
3.7.	Volumetrik Analiz Sonuçları	38
3.8.	İstatistiksel Analiz	40
4.	BULGULAR.....	41
4.1.	Demografi, Klinik Profiller ve Baş Ağrısının Sıklık ve Süresinin Dağılımı ..	41
4.2.	Toplam Intrakraniyal Hacim Sonuçları	41
4.3.	Hippocampus ve Alt Alanlarının Hacimleri	41
4.4.	Baş ağrısının Sıklığına ve Süresine Göre Hippocampus ve Alt Alanlarının Hacimsel Değerlendirilmesi.....	58
5.	TARTIŞMA	72
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	80
7.	KAYNAKLAR	82

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. ICHD-3 Sınıflaması.....	12
Tablo 2.2. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Sınıflama Sistemine Göre Primer Baş ağrısı Bozuklukları	13
Tablo 4.1. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 4.2. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sol Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 4.3. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması	44
Tablo 4.4. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sol Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması	45
Tablo 4.5. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Asimetri İndekslerinin Hippocampus ve Alt Alanlarında Karşılaştırılması	46
Tablo 4.6. Kadınlarda Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 4.7. Erkeklerde Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 4.8. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Cinsiyete Göre Sol Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 4.9. Kadınlarda Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Hacim Oranlarının Karşılaştırılması	52

Tablo 4.10. Erkeklerde Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Hacim Oranlarının Karşılaştırılması	53
Tablo 4.11. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Cinsiyete Göre Sol Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması	54
Tablo 4.12. Kadınlarda Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Asimetri İndekslerinin Hippocampus Alt Alanlarında Karşılaştırılması	56
Tablo 4.13. Erkeklerde Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Asimetri İndekslerinin Hippocampus Alt Alanlarında Karşılaştırılması	57
Tablo 4.14. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırmalı Analizi	59
Tablo 4.15. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Sol Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırmalı Analizi	60
Tablo 4.16. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması	61
Tablo 4.17. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Sol Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması	63
Tablo 4.18. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Asimetri İndekslerinin Hippocampus ve Alt Alanlarında Karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.19. Baş Ağrısı Süresine Göre Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırmalı Analizi	65
Tablo 4.20. Baş Ağrısı Süresine Göre Sol Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırmalı Analizi	67

Tablo 4.21. Baş Ağrısı Süresine Göre Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması	68
Tablo 4.22. Baş Ağrısı Süresine Göre Sol Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması	69
Tablo 4.23. Baş Ağrısı Süresine Göre Asimetri İndekslerinin Hippocampus ve Alt Alanlarında Karşılaştırılması.....	70



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Mısır Tanrısı Ammon (a) Ve Cornu Ammonis (a).....	15
Şekil 2.2. Beynin Sagittal Kesitinde Hippocampus'un Anatomik Konumu.....	15
Şekil 2.3. Beynin Koronal Ve Horizontal Kesitinde Hippocampus'un Anatomik Konumu.....	16
Şekil 2.4. Hippocampus'un Makroskopik Bölümleri.....	17
Şekil 2.5. Hippocampus'un Kesit Görünümünde Komşulukları Ve Alt Bölümlerinin Anatomik Yerleşimi	18
Şekil 2.6. Hippocampus'un Kanlanması	19
Şekil 2.7. Papez Halkası	22
Şekil 2.8. Paul Maclean'ın Yaptığı İlavelerle Papez Halkası	23
Şekil 2.9. Limbik Sistemin Şematik Gösterimi	24
Şekil 3.1. Mriconvert Programının Ana Ekranı Ve Veri Yükleme Arayüzü.....	29
Şekil 3.2. Mricon Programı Kullanılarak Görüntülerin Nıftı Formatına Dönüştürülmesi	30
Şekil 3.3. Volbrain Verilerinin ITK-SNAP İle Renklendirilmesi Ve 3D Modellemesi .	34
Şekil 3.4. Winterburn Protokolüne Göre Hippocampus Segmentasyonu.....	34
Şekil 3.5. Volbrain Platformunun "Select A Pipeline" Ekranı Ve Analiz Modülleri.....	35
Şekil 3.6. HIPS Analiz Protokolü Seçimi Ekranı Ve Veri Yükleme Arayüzü	36
Şekil 3.7. Volbrain Platformunda Analiz Raporlarının Yer Aldığı “Job List” Ekranı ...	37
Şekil 3.8. Volbrain Platformundan İndirilen Analiz Sonuç Dosyaları	38
Şekil 3.9. Volbrain Platformu Tarafından Sağlanan HIPS Volumetrik Analiz Raporu Örneği.....	39
Şekil 3.10. Volbrain CSV Formatındaki Volumetrik Veri Çıktısı Ekran Görüntüsü.....	40

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ICHD:	International Classification of Headache Disorders
fMRG:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
AHM:	Ailesel Hemiplejik Migren
SHM:	Sporadik Hemiplejik Migren
A:	Arteria
Aa:	Arteriae
Rr:	Rami
V:	Vena
Vv:	Venae
CA:	Cornu Ammonis
SO:	Stratum Oriens
SP:	Stratum Pyramidale
SLU:	Stratum Lucidum
SR:	Stratum Radiatum
SL:	Stratum Lacunosum
SM:	Stratum Moleculare
MR:	Manyetik Rezonans
TIH:	Total Intrakraniyal Hacim
GD:	Gyrus Dentatus
SS:	Standart Sapma
NIFTI:	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
DICOM:	Digital Imaging and Communications in Medicine
Ort:	Ortalama

1. GİRİŞ

Migren, yoğun ve uzun süreli baş ağrısı ataklarının yanı sıra duyuşal hassasiyet ve beyin fonksiyonlarındaki bozukluklarla tanımlanan, yaşam kalitesini düşüren bir nörolojik rahatsızlıktır (Dodick, 2018). Dünya genelinde yaklaşık %25 oranında yaygınlığa sahip olduğu, önemli kişisel ve sosyoekonomik yükler oluşturduğu düşünülmektedir (Ray ve ark., 2024; Vos ve ark., 2015; Vos ve ark., 2012). Migren, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması 3. Baskı (Classification of Headache Disorders Committee (ICHD-3)) klinik kriterlere göre teşhis edilir ve tanımlanmış alt tipleri mevcuttur (Society, 2018). Migren, baş ağrılarında aura adı verilen erken semptomların eşlik edip etmemesine göre iki ana alt türe ayrılır: Aurasız migren ve auralı migren. Migren hastalarının yaklaşık üçte ikisinin aurasız migrenden etkilendiğı bilinmektedir (Grodzka ve ark., 2025). Migren atakları, fizyolojik ve duyuşal stres faktörleri tarafından tetiklenebilir veya bu faktörler atakların şiddetini artırabilir. Ayrıca, motor, duyuşal, otonomik, bilişsel ve duyuşal semptomlar bireyler arası değışkenlik göstermektedir. Migrenin bu heterojenliğinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır (Chong, Dumkrieger, & Schwedt, 2017; Mitchell ve ark., 2022).

Limbik sistemin önemli bir bileşeni olan hippocampus, stresle ilişkili yanıtların düzenlenmesinde ve hipotalamik-pituiter-adrenal eksene inhibitör geri bildirim sağlanmasında kritik bir rol oynar (Liu, Chou, & Chen, 2018; Maleki ve ark., 2013; Tsai ve ark., 2023). Stres altında hippocampus, hem yapısal hem de işlevsel olarak değışikliklere uğrayabilir. Ayrıca, hippocampus'ün ağrı işlemede ve nosiseptif uyarıların modifikasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (Mahmut, Gizem, & Nevin, 2023). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmaları, ağrının hippocampus'ün hem işlevsel hem de morfolojik özelliklerini etkileyebileceğini

göstermektedir (Jung ve ark., 2021; Mutso ve ark., 2012; Ploghaus ve ark., 2001). Bu bulgular, hippocampus'ün hem ağrı algısında hem de stres yanıtlarının düzenlenmesinde temel bir rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Migren ataklarının tekrarlayan stres faktörleriyle ilişkili olması, ağrı ile karakterize edilmesi, migren ile hippocampus arasındaki olası ilişkiyi düşündürmektedir. Bu çalışmada, aurasız migren hastalarında hippocampus morfolojisindeki değişiklikleri inceleyerek hippocampus'ün migren özellikleriyle olan ilişkisini araştırmayı amaçlıyoruz. Ayrıca, migren hastalarının baş ağrısı sıklığı ve ağrı süresi ile hippocampus ve alt alanlarındaki yapısal değişiklikleri değerlendirmeyi hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1.1. Migrenin Tanımı

Migren, insanlık tarihinin çok eski dönemlerinden beri bilinen bir sağlık sorunudur (Collaborators, 2016). Yunanca "hemicrania" (yarım baş ağrısı) kelimesinden türetilmiş, Latince'ye "hemigranea" olarak çevrilmiş ve Fransızca'da "migraine" şeklinde kullanılmıştır (Pescador Ruschel & De Jesus, 2025).

Migren, tekrarlayan orta veya şiddetli baş ağrısı atakları ile geri dönüşümlü nörolojik ve sistemik semptomların eşlik ettiği kronik bir nörolojik hastalıktır. Migrenle ilişkili en belirgin semptomlar fotofobi (ışığa hassasiyet), fonofobi (sese hassasiyet), mide bulantısı ve kusma olarak öne çıkar. Migren hastalarında ayrıca vertigo, baş dönmesi, kulak çınlaması ve bilişsel bozukluk gibi çeşitli nörolojik semptomlar da gözlenebilir (Dodick, 2018).

2.1.2. Migrenin Epidemiyolojisi

Migren, dünya genelinde yaygın olarak görülen, yaşam kalitesini düşüren ve iş gücü kaybına neden olan önemli bir nörolojik hastalıktır. Global Burden of Disease (Küresel Hastalık Yüğü) araştırmalarına göre, migren dünya çapında engellilik nedenleri arasında ikinci sırada yer alırken, genç kadınlar arasında birinci sırada bulunmaktadır (Aguilar-Shea, Membrilla Md, & Diaz-de-Teran, 2022). Dünya Sağlık Örgütü ise migreni dünyada en yaygın üçüncü hastalık ve maluliyet oluşturan ikinci en sık nörolojik bozukluk olarak tanımlamaktadır (Collaborators, 2016). Aynı çalışmada, yaşa göre standardize edilmiş migren prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermiş; en yüksek oranlar Belçika ve İtalya'da (100,000'de 22,400,6), en düşük oranlar ise Etiyopya ve

Cibuti’de (100,000’de 8,277) tespit edilmiştir. Migren insidansı açısından ise en yüksek oranlar İtalya ve Norveç’te (100,000’de 1,528,4), en düşük oranlar Etiyopya ve Cibuti’de (100,000’de 692,6) bildirilmiştir (Amiri ve ark., 2021).

Migren prevalansı yaş, cinsiyet ve demografik faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Migren, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Küresel Hastalık Yüğü 2019 verilerine göre, kadınlarda global yaşa göre standardize edilmiş migren prevalansı 100,000’de 17,902,5 iken erkeklerde 10,337,6 olarak bildirilmiştir (Amiri ve ark., 2021). Kadınlarda migren prevalansının erkeklerden üç kat daha fazla olduğu düşünülmekte ve bu farkın hormonal değişikliklerden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir. Adet döngüsü, gebelik ve menopoz gibi hormonal faktörler, migren ataklarını tetikleyebilirken, menopoz sonrası migrenin sıklığında azalma eğilimi gözlenmiştir (Diamond, 1991; Zagami & Bahra, 2006).

Migrenin insidansı ve prevalansı yaşa göre de değişiklik göstermektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde migren daha düşük prevalans gösterirken, insidans 10-14 yaş grubunda zirveye ulaşmaktadır (Amiri ve ark., 2021). Genellikle 25-55 yaşları arasında sık görülen migrenin her iki cinsiyette de 35-39 yaş grubunda en yüksek seviyeye ulaştığı bildirilmektedir (Ashina, Katsarava ve ark., 2021).

Coğrafi bölgeler arasında migren prevalansı farklılık göstermektedir. Avrupa’da on ülkenin katıldığı bir çalışmada, migren prevalansı %14,7 olarak saptanmış ve erkeklerde %8, kadınlarda %17,6 oranları bildirilmiştir (Stovner & Andree, 2010). Eurolight çalışmasında, dokuz Avrupa ülkesinde migren prevalansı %35 olarak tespit edilmiştir (Steiner ve ark., 2014). Danimarka’da yapılan bir çalışmada, erkeklerde yaşam boyu migren prevalansı %8, kadınlarda ise %25 olarak saptanmıştır. On iki yıllık bir

Danimarka çalışmasında migren insidansı %0,81 olarak bildirilmiştir; kadınlarda insidans %2,3, erkeklerde ise %1 olarak tespit edilmiştir (Ashina, Katsarava, ve ark., 2021; Rasmussen ve ark., 1991). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda ise nüfusun %12'sinde, kadınların %18'inde ve erkeklerin %6'sında migren görüldüğü belirtilmiştir (Burch, Buse, & Lipton, 2019). Dünya genelinde migren prevalansının %15 olduğu tahmin edilmekte, en yüksek oran Güneydoğu Asya'da (%25-35), en düşük oran ise Çin'de (%9) bildirilmektedir (Ashina, Katsarava ve ark., 2021).

Türkiye'de ise ulusal düzeyde yapılmış epidemiyolojik çalışmalar, migren prevalansının bu aralıkların üst sınırına yakın seyrettiğini göstermektedir. Nitekim 1998 yılında Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflaması'nın ilk baskısı (ICHD-I, 1988) kullanılarak gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada (2007 hane, 15–55 yaş arası örneklem), Türkiye'de migrenin bir yıllık prevalansı %16,4, gerilim tipi baş ağrısının prevalansı ise %31,7 olarak rapor edilmiştir (Ertas ve ark., 2012). Bu çalışma, Türkiye'de migren epidemiyolojisine dair ilk ulusal verileri sağlamış ve migrenin kadınlarda daha sık olduğunu (kadınlarda %21,8, erkeklerde %10,9) ortaya koymuştur (Bıçakçı ve ark., 2008). Türkiye'de eğitim düzeyi düşük veya eşinden ayrılmış bireylerde migren görülme oranlarının daha yüksek olduğu, ancak kırsal veya kentsel yerleşim yerleri arasında migren yaygınlığı açısından belirgin bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (Akarsu ve ark., 2020). Aurasız migren, auralı migrene oranla hem kadınlarda hem erkeklerde daha sık görülmektedir. Kadınlarda aurasız migrenin, auralı migrene oranı 2/1 iken, erkeklerde bu oranın ters olduğu gözlenmiştir. Aurasız migrende ağrının daha şiddetli olduğu da rapor edilmiştir (Rasmussen ve ark., 1991).

2.1.3. Migrenin Tarihçesi

Milattan önce üç bin yıl kadar önce, ismi bilinmeyen bir Sümer şairi, baş ağrısının dayanılmaz bir hâl aldığı ve hastanın acıdan kurtulmak için ölümü arzuladığı bir durumu kaleme almıştır (Amiri ve ark., 2021). Mezopotamya'da Ti'e adlı kötü bir ruhun kurbanlarına saldırarak şiddetli baş ağrılarına yol açtığına inanılmaktaydı. Aynı döneme ait arkeolojik kazılarda bulunan kafatasları, migren gibi şiddetli baş ağrılarını tedavi etmek amacıyla trepanasyon adı verilen kafatasının delinmesi işleminin gerçekleştirildiğini göstermektedir (Amiri ve ark., 2021; Bigal ve ark., 2009).

Antik Mısır tıbbında M.Ö. 1500'lü yıllarda yazılmış olan "Ebers Papirüsü" migrenin ilk yazılı tanımlarından birini sunmuştur (Popko, 2018). M.Ö. 460-370 yılları arasında yaşayan Hipokrat, migreni bilimsel bir yaklaşımla ele alan ve batıl inançlardan arındıran ilk kişi olmuştur. Hipokrat, sağ gözde beliren parlak bir ışıkla başlayıp başın bir tarafında yoğun bir ağrıya dönüşen ve zamanla tüm başa yayılan migren semptomlarını ayrıntılı şekilde tanımlamış, görsel aurayı tarif etmiştir (Amiri ve ark., 2021; Breitenfeld, Jurassic, & Breitenfeld, 2014).

Kapadokyalı hekim Aretaeus (MS 30-90), baş ağrılarını ilk kez resmi olarak sınıflandırmış ve üç ana kategoriye ayırmıştır; (a) hafif ve kısa süreli baş ağrısı olan "sefalji", (b) daha kronik ve şiddetli bir baş ağrısı türü olan "sefalea", ve (c) mide bulantısı, kusma, fotofobi, göz semptomları, terleme ve koku algısında değişikliklerle birlikte başın bir tarafında görülen paroksizmal bir baş ağrısı olarak tanımlanan "heterokrania" (Amiri ve ark., 2021).

Roma döneminin önemli hekimlerinden Galen (M.S. 129-216), başın yarısını etkileyen şiddetli baş ağrılarından bahsetmiştir. Hipokrat gibi Galen de migrenin mideden

başa doğru yükselen buharlardan kaynaklandığını düşünmüştür (Amiri ve ark., 2021). İslam tıbbının önde gelen isimlerinden İranlı hekim Razi (854-925), baş ağrılarına özel bir bölüm ayırdığı kitabında migrenin semptomları ve tedavisi hakkında ayrıntılı bilgi sunmuştur. Razi, günümüzde "migren kümeleri" olarak adlandırılan baş ağrısı türlerinden birini detaylandırmış ve ani başlayan şiddetli baş ağrılarının felcin ön belirtisi olabileceğini öne sürmüştür (Amiri ve ark., 2021).

Batı’da Avicenna (980-1037) olarak bilinen İbn Sina, "Tıbbın Kanunları" adlı eserinde baş ağrılarına ayrıntılı bir yer vermiş ve farklı baş ağrısı türlerini kapsamlı bir şekilde ele almıştır. Tüm başı kaplayan, ışık ile ses hassasiyetiyle karakterize olan aktivite ile şiddetlenen bir baş ağrısı türünü tanımlamıştır (Amiri ve ark., 2021). 17. yüzyılda Thomas Willis (1621-1675), migrenin kafa içindeki kan damarlarının genişlemesinden kaynaklandığını ileri sürerek vasküler teoriye dayalı bir hipotez geliştirmiştir. 19.yüzyılda Edward Liveing, migrenin "optik thalamus’tan gelişen sinir fırtınalarından" kaynaklandığını öne sürmüştür. 1898 yılında ise Moebius, "parenkimanın efendi, dolaşımın hizmetçi" olduğu görüşünü savunarak, migren atağının ortaya çıkabilmesi için hem beyin hem de damar işlev bozukluklarının birlikte var olması gerektiğini ifade etmiştir (Amiri ve ark., 2021).

Modern dönemde migrenin fizyopatolojisi üzerine önemli çalışmalar yapılmıştır. 1930 yılında John Graham ve Harold Wolf, migrende karotis arterindeki vazodilatasyonun baş ağrısına neden olduğunu saptayarak vasküler teoriyi güçlendirmiştir (Graham & Wolff, 1938). Leao, 1944 yılında migren patofizyolojisini “kortikal yayılan depresyon dalgası” kavramıyla açıklayarak bu alandaki anlayışa önemli bir katkı sağlamıştır (Lauritzen & Strong, 2017).

Julius Caesar, St. Paul, Thomas Jefferson ve Charles Darwin gibi tanınmış isimlerin de migren hastalığından muzdarip oldukları bilinmektedir (Amiri ve ark., 2021).

2.1.4. Migrenin Kliniği

Migren atağı genellikle prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere dört ana evreden oluşmaktadır.

Prodrom Evresi: Prodrom evresi, baş ağrısı başlamadan saatler veya günler önce ortaya çıkan uyarıcı semptomlarla kendini gösterir (Kelman, 2004). Bu dönemde; depresyon, hiperaktivite, konsantrasyon güçlüğü, dikkatte azalma, öfori, huzursuzluk, fotofobi, fonofobi, disfazi, esneme, aşırı uyuma isteği gibi nörolojik ve mental durum değişiklikleri görülebilir (Kelman, 2004; Schoonman ve ark., 2006). Ek olarak, sık idrara çıkma, diyare, konstipasyon, üşüme hissi, aşırı yeme ve sakarlık gibi genel şikayetler de bildirilmiştir (Kelman, 2004; Pescador Ruschel & De Jesus, 2025; Schoonman ve ark., 2006). Bu semptomlar arasında en sık görülenler yorgunluk, ense sertliği ve konsantrasyon güçlüğüdür (Maniyar ve ark., 2014).

Prodromal evre, beynin birçok yapısının etkilenmesiyle ilişkilidir. Bu evrenin, lobus frontalis, hypothalamus ve santral nöradrenerjik sistemleri, özellikle de locus coeruleus'u etkilediği düşünülmektedir (Maniyar ve ark., 2014; Schwedt, 2013). Hypothalamus'ta yer alan nucleus suprachiasmaticus, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu nedenle, hypothalamus'un migren ataklarında etkili olabileceği öne sürülmektedir. Maniyar ve ark. yürütmüş oldukları pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında, prodrom evresinde hypothalamus, thalamus, singulat korteks ve dorsolateral pons gibi bölgelerde kan akışında artış olduğunu tespit etmişlerdir (Maniyar ve ark., 2014). Ayrıca, prodromal semptomların

dopaminerjik sistem aktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Karsan & Goadsby, 2020; Laurell ve ark., 2016).

Aura Evresi: Aura, genellikle baş ağrısından hemen önce veya eş zamanlı olarak ortaya çıkan, nadiren baş ağrısı olmadan görülebilen, geçici nörolojik belirtilerdir. Bu belirtiler, genellikle 5 ila 20 dakika içinde ortaya çıkar ve en fazla 60 dakika sürer (Lucas, 2021). Aura evresinde pozitif ve negatif semptomlar gözlenebilir. Pozitif semptomlar, merkezi sinir sistemi nöronlarının artan uyarılabilirliğinden kaynaklanır ve parlak çizgiler, şekiller, ışık çakmaları, pareteziler ve ritmik hareketler gibi belirtilerle kendini gösterir. Negatif semptomlar ise görme kaybı, hemianopsi, işitme azalması, duyu ve motor bozukluklar gibi işlev kayıplarını içerir (Pescador Ruschel & De Jesus, 2025).

Görsel aura, migren hastalarının %90'ından fazlasında en sık görülen aura türüdür (Lucas, 2021). Bu semptomlar arasında sintilasyonlu skotom (zikzak kenarlı, görmenin olmadığı bir alan), ışık çakmaları, geometrik şekiller, uçuşan cisimler, mikropsi, makropsi, metamorfopsi ve hareket eden genişleyen desenler gibi belirtiler yer alır (Hansen, Goadsby, & Charles, 2016; Viana ve ark., 2017). Bu görsel belirtiler, migren patofizyolojisinde yer alan kortikal yayılma depresyonunun oksipital loba yayılması ve bu süreçte görme korteksinin etkilenmesiyle ilişkilidir (Viana ve ark., 2019).

Görsel belirtilerin yanı sıra, duyuusal auralar hemihipoestezi veya parestezi ile kendini gösterebilir. Nadir olarak motor auralar da görülebilir; bu, hemiparezi, konuşma bozuklukları, baş dönmesi, gastrointestinal şikayetler ve afazi gibi belirtilerle karakterizedir (Pescador Ruschel & De Jesus, 2025).

Baş Ağrısı Evresi: Baş ağrısı evresi, migren atağının en belirgin ve hastaların en çok rahatsızlık duyduğu dönemidir. Migren baş ağrısı genellikle 4 ila 72 saat sürer ve

tedavi edilmezse şiddeti artabilir (Villar-Martinez & Goadsby, 2022). Ağrı, genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta ila ağır şiddette ve fiziksel aktivitelerle artış gösteren bir karaktere sahiptir. Ağrı sırasında bulantı (%50'den fazla), kusma (%30'dan fazla), fotofobi (%94) ve fonofobi (%91) gibi semptomlar sık görülür (Barnes, 2015; Villar-Martinez & Goadsby, 2022). Çocuklarda baş ağrısı genellikle bilateral (%80) özellik taşıırken, erişkinlerde çoğunlukla tek taraflıdır (%80-84). Ancak ağrı, bilateral başlayıp tek taraflı hale gelebilir veya genişleyerek yayılım gösterebilir (Szperka, 2021).

Migrenin karakteristik ağrısı, trigeminovasküler yolun aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Dodick, 2018). Ayrıca, migren hastalarının üçte ikisinde görülen kutanöz allodini, normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrılı algılanması şeklinde tanımlanır ve kronik migrenin gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Güven, Çilliler, & Çomoğlu, 2013). Bazı hastalarda, trigeminal otonomik semptomlar (göz yaşarması, göz kızarıklığı, burun tıkanıklığı) da gözlenebilir (Dodick, 2018).

Postdrom Evresi: Postdrom evresi, baş ağrısının sona ermesinden sonra başlayan toparlanma dönemidir. Bu evre, 48 saate kadar sürebilir ve hastaların yorgunluk, uyku isteği, konsantrasyon güçlüğü, fotofobi, aşırme, hiper- veya hipoaktivite gibi belirtiler yaşadığı bir dönemdir. Bu dönemde ayrıca depresif ruh hali, öfori, anksiyete, sinirlilik ve huzursuzluk gibi duygu durum değişiklikleri görülebilir. Bellek bozukluğu ise nadiren bildirilmiştir (Giffin ve ark., 2016; Kelman, 2006).

2.1.5. Migrenin Fizyopatolojisi

Son yetmiş yılda migren patogenezinine dair çeşitli teoriler geliştirilmiş olmasına rağmen, migrenin tüm mekanizmalarını açıklayan tutarlı ve kapsayıcı bir teori henüz oluşturulamamıştır (Domitrz & Cegielska, 2022). Bununla birlikte, migrenin

fizyopatolojisine ilişkin anlayış, özellikle PET ve fMRG gibi gelişmiş görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla önemli ölçüde ilerleme göstermiştir (Charles, 2018). Bu çalışmalar, migrenin sadece basit bir vasküler ya da nörolojik bozukluk olmadığını, aksine otonomik, duygusal, bilişsel ve duyuşal işlevleri düzenleyen kortikal, subkortikal ve beyin sapı alanlarının karmaşık bir etkileşim ağına dayandığını ortaya koymaktadır (Ashina, Terwindt, ve ark., 2021; Domitrz & Cegielska, 2022).

Migren patogenezinin tam olarak anlaşılamadığı durumlarda dahi, hem periferik hem de merkezi sinir sistemi bileşenlerinin önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Geçmişte önerilen vasküler teori, baş ağrısının vazodilatasyondan, auranın ise vazokonstriksiyondan kaynaklandığını öne sürmüştür; ancak bu teori günümüzde geçerliliğini yitirmiştir (Amin ve ark., 2013). Migrenin her bir evresi hastalığın nörolojik ve biyokimyasal süreçlerine dair önemli bilgiler sunar.

2.1.6. Migrenin Tanı Kriterleri ve Sınıflaması

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırma Komitesi, ICHD-3 sınıflamasını 2018 yılında yayımlamıştır. Bu sınıflama, migren hastalığını klinik belirtilerine göre 6 ana gruba ayırarak kategorize etmektedir (Society, 2018) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. ICHD-3 Sınıflaması

1. Migren
1.1 Aurasız migren
1.2 Auralı migren
1.2.1 Tipik auralı migren
1.2.1.1 Baş ağrılı tipik aura
1.2.1.2 Baş ağrısız tipik aura
1.2.2 Beyin sapı auralı migren
1.2.3 Hemiplejik migren
1.2.3.1 Ailesel hemiplejik migren (AHM)
1.2.3.1.1 Ailesel hemiplejik migren tip 1 (AHM1)
1.2.3.1.2 Ailesel hemiplejik migren tip 2 (AHM2)
1.2.3.1.3 Ailesel hemiplejik migren tip 3 (AHM3)
1.2.3.1.4 Diğer lokasyonlardaki ailesel hemiplejik migren
1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren (SHM)
1.2.4 Retinal migren
1.3 Kronik migren
1.4 Migrenin komplikasyonları
1.4.1 Status migrenozus
1.4.2 İnfakt olmaksızın devam eden aura
1.4.3 Migrenöz enfarktüs
1.4.4 Migren aurasına bağlı tetiklenen nöbet
1.5 Muhtemel migren
1.5.1 Aurasız muhtemel migren
1.5.2 Auralı muhtemel migren
1.6 Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
1.6.1 Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlıklar
1.6.1.1 Döngüsel kusma sendromu
1.6.1.2 Abdominal migren
1.6.2 İyi huylu paroksizmal vertigo
1.6.3 İyi huylu paroksizmal tortikollis

Baş ağrıları, altta yatan başka bir hastalıkla ilişkili olup olmamalarına göre sınıflandırılmaktadır. Doğrudan baş ağrısı sendromu olarak ortaya çıkan ve herhangi bir başka hastalıkla ilişkilendirilmeyen baş ağrıları primer baş ağrıları olarak adlandırılır ve en sık karşılaşılan baş ağrısı türleridir (Tablo 2.2). En yaygın görülen primer baş ağrısı türleri gerilim tipi baş ağrısı ve küme baş ağrılarıdır (Carbaat & Couturier, 2016).

Tablo 2.2. Uluslararası Baş Ağrısı Derneği Sınıflama Sistemine Göre Primer Baş ağrısı Bozuklukları

1. Migren 1.1. Aurasız migren 1.2. Auralı migren 1.3. Kronik migren 1.4. Migren komplikasyonları 1.5. Olası migren 1.6. Migrenle ilişkili olabilecek epizodik sendromlar
2. Gerilim tipi baş ağrısı 2.1. Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı 2.2. Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı 2.3. Kronik gerilim tipi baş ağrısı 2.4. Olası gerilim tipi baş ağrısı
3. Trigeminal otonomik sefalji 3.1. Küme baş ağrısı 3.2. Paroksizmal hemikrania 3.3. Kısa süreli tek yanlı nevraljiform baş ağrısı atakları 3.4. Hemikranial kontinua 3.5. Olası trigeminal otonomik baş ağrıları
4. Diğer primer baş ağrıları 4.1. Primer öksürük baş ağrısı 4.2. Primer egzersiz baş ağrısı 4.3. Cinsel etkinliğe eşlik eden primer baş ağrısı 4.4. Primer gökgürültüsü baş ağrısı 4.5. Soğukla uyarılan baş ağrısı 4.6. Dış basınçla ilişkili baş ağrısı 4.7. Primer saplanıcı baş ağrısı 4.8. Numüler baş ağrısı 4.9. Hipnik baş ağrısı 4.10. Yeni günlük ısrarcı baş ağrısı

2.1.7. Aurasız Migren

Aurasız migren, 4 ila 72 saat süren, tekrarlayan baş ağrısı atakları ile karakterize bir hastalıktır. Bu tür baş ağrısı genellikle tek taraflı yerleşim gösterir, zonklayıcı nitelikte olup orta veya şiddetli düzeyde hissedilir. Rutin fiziksel aktivitelerle şiddetlenmesi tipik bir özelliktir. Ataklar sırasında bulantı ve/veya kusma, fotofobi ve fonofobi gibi eşlik

eden semptomlar görülebilir. Migren hastalarının yaklaşık %64'ü aurasız migren grubunda yer almaktadır (Li ve ark., 2020).

Tablo 2.3. ICHD-3 Sınıflamasına Göre Aurasız Migren Tanı Kriterleri

A. B-D kriterlerine uyan en az 5 atak öyküsü
B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmeden ya da tedaviye yanıt alınamayan durumlar)
C. Baş ağrısı aşağıdaki dört özelliğin en az ikisini taşır: 1. Tek taraflı yerleşim 2. Zonklayıcı karakter 3. Orta veya şiddetli ağrı düzeyi 4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme veya rutin fiziksel aktiviteden kaçınma
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdaki semptomlardan en az biri bulunmalıdır: 1. Mide bulantısı ve/veya kusma 2. Fotofobi ve fonofobi
E. Baş ağrısı, başka bir baş ağrısı bozukluğu ile açıklanamamaktadır

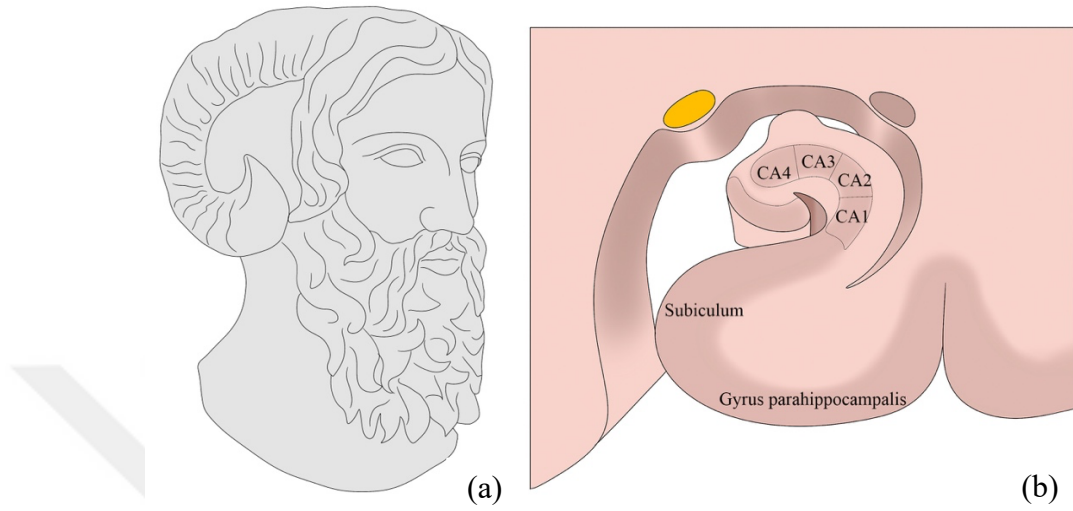
2.2. Hippocampus

2.2.1. *Hippocampus'un Tarihçesi*

Hippocampus terimi, 16. yüzyıl anatomistlerinden Giulio Cesare Aranzio tarafından, bu yapının kıvrımlarının bir denizati kuyruğunu andırması nedeniyle türetilmiştir. Latince "hippos" (at) ve "campus" (deniz canavarı) kelimelerinin birleşiminden oluşan bu isimlendirme, zamanla anatomik terminolojiye yerleşmiştir (Judas, 2010).

Hippocampus, gyrus dentatus ile birlikte hippocampal formasyonun temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilir (Kulkarni, 2006). Korteksin bu bölümü, histolojik olarak kendine özgü kıvrımlı ve rulo benzeri yapısıyla dikkat çeker. Bu karakteristik görünümü, geçmişten beri incelenmesine olanak tanımış ve mitolojide koç başlı bir Mısır

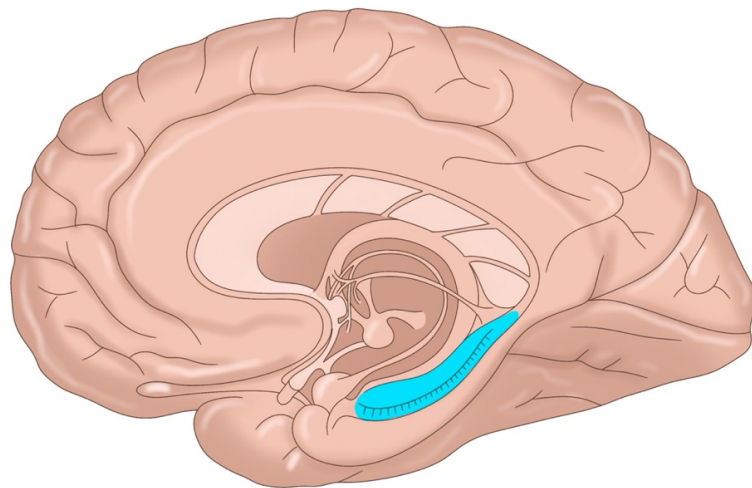
tanrısı olan Ammon'a atıfla "cornu ammonis" olarak adlandırılmasına neden olmuştur (Şekil 2.1.) (Butler AB, 2005).



Şekil 2.1. Mısır Tanrısı Ammon (a) ve Cornu Ammonis (b)

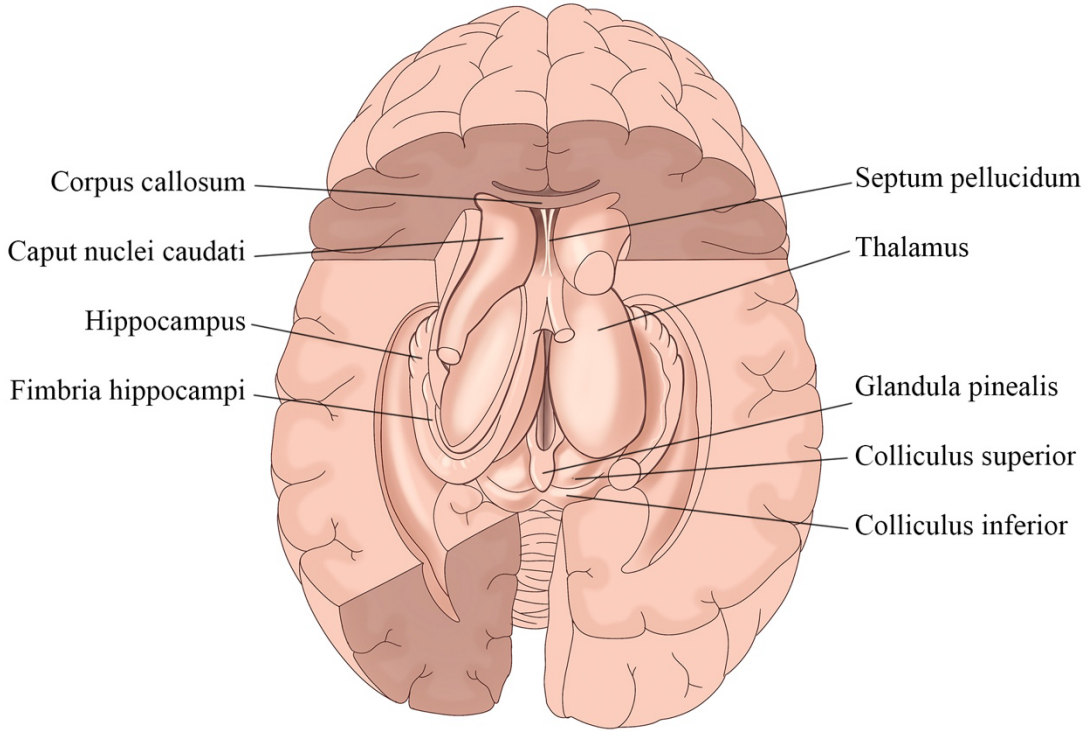
2.2.2. *Hippocampus'un Cerebrum İçerisindeki Konumu*

Hippocampus, cerebrum'un temporal loblarının medial yüzeyinde, iki taraflı olarak simetrik yerleşim gösteren C şeklinde bir gri cevher yapısıdır (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Beynin Sagittal Kesitinde Hippocampus'un Anatomik Konumu

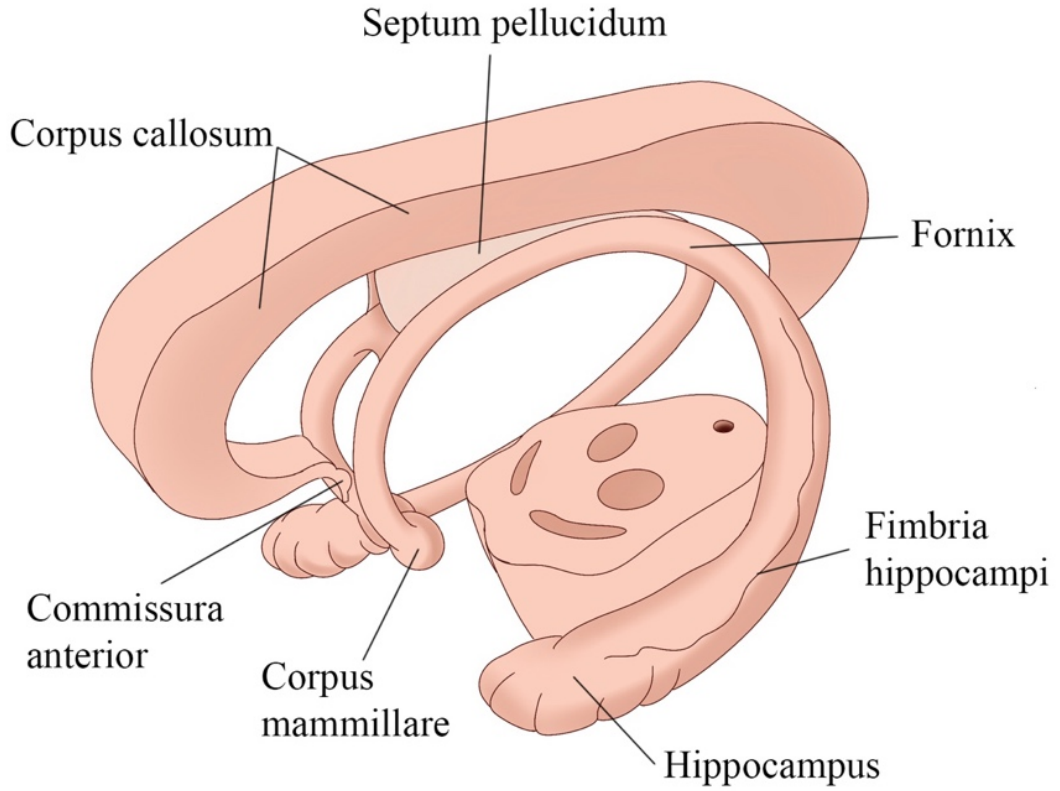
Bu konumu itibarıyla ventriculus lateralis'te yer alır. Alt kısmında gyrus parahippocampalis ile komşuluk gösterirken, üst yüzeyi cerebrospinal sıvı (liquor cerebrospinalis) aracılığıyla tela choroidea ile ilişkilidir ve ependim tabakası ile örtülüdür (Şekil 2.3.) (Gray, 2005; Şahin, 2025).



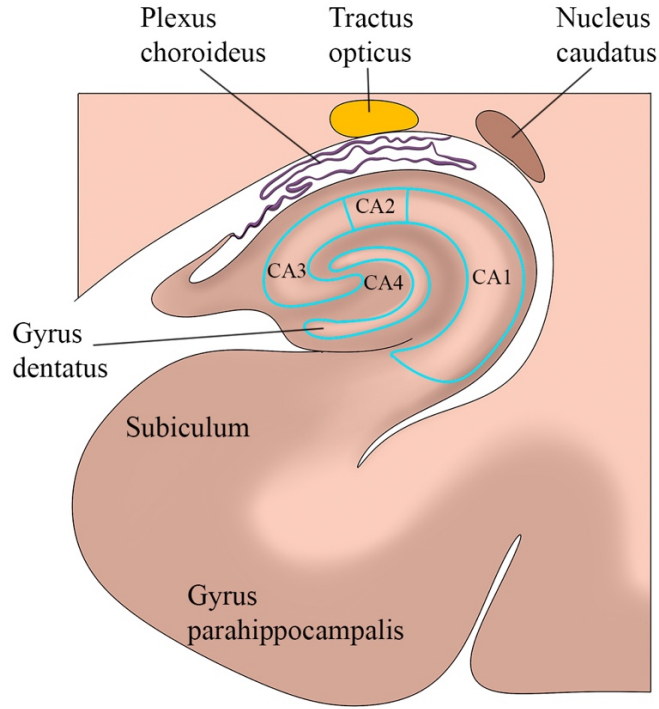
Şekil 2.3. Beynin Koronal ve Horizontal Kesitinde Hippocampus'un Anatomik Konumu

Hippocampus, baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölümden oluşur. Anatomik pozisyonda, lateral ventrikülün cornu inferior'unun tabanında, öne, aşağıya ve yana doğru uzanır ve ventrikülün şekline uyum sağlar. Yaklaşık 5-8 cm uzunluğunda bir gri cevher yapısıdır. Hippocampus'un baş kısmı, intraventricular, digitationes hippocampi ve ektraventricular (uncal) olmak üzere üç bölüme ayrılır. Uncus'un ön parçası, arkaya doğru kendi üzerine kıvrılarak sulcus uncalis'i oluşturur (Gray, 2005; Duvernoy ve ark., 2005; Schünke ve ark., 2007). Baş kısmında yer alan, geniş ve düz bir alan olan pes hippocampi olarak isimlendirilir. Üzerindeki çıkıntılara da Latince "parmak"

anlamına gelen *digitationes hippocampi* denir (Gray, 2005; Şahin, 2025). Uncus yüzeyinde, *gyrus semilunaris* ve *gyrus ambiens*, *corpus amygdala*'yı çevreler. Hippocampus'un uzun eksenine paralel olarak ventriküle doğru çıkıntı yapan uzantısı ise *fimbria hippocampi* olarak adlandırılır. Hippocampus'un her iki tarafını birleştiren yapı *commissura fornicis hippocampi*'dir ve bu bağlantı *fornix hippocampi*'ye ait ön kolların *corpus mamillare*'de sonlanması ile tamamlanır (Gray, 2005; Duvernoy ve ark., 2005; Schünke ve ark., 2007) (Şekil 2.4., Şekil 2.5.).



Şekil 2.4. Hippocampus'un Makroskopik Bölümleri

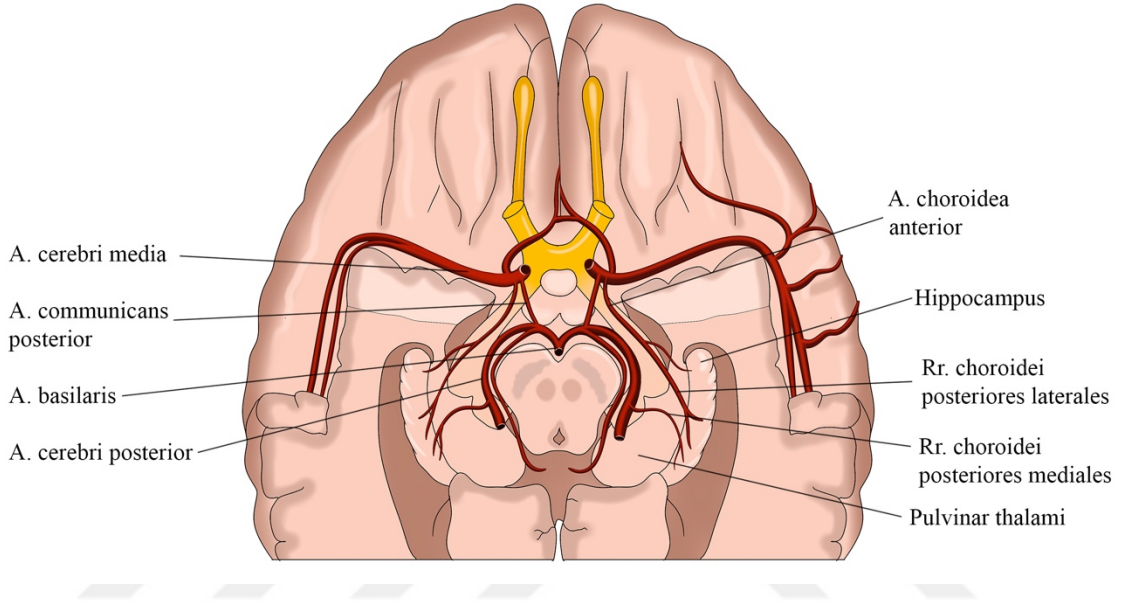


Şekil 2.5. Hippocampus'un Kesit Görünümünde Komşulukları ve Alt Bölümlerinin Anatomik Yerleşimi

2.2.3. *Hippocampus'un Kanlanması ve Venöz Drenajı*

Hippocampus, plexus choroideus ile örtülüdür ve temel olarak arteria (a.) cerebri posterior'un ön, orta ve arka dallarıyla kanlanır (Anand & Dhikav, 2012). Buna ek olarak, a. choroidea anterior ve dalları da hippocampus'a arteriyel destek sağlar. Bu iki ana arterin rami (rr.) hippocampales'i, sulcus uncalis bölgesinde yaygın anastomozlar oluşturarak arteriae (aa.) hippocampales superficiales'i meydana getirir. Bu yüzeyel arterler, hippocampus içerisinde aa. hippocampales profundae ismiyle dallanır. CA3 ve CA4 bölgeleri genellikle daha küçük çaplı aa. intrahippocampales ventrales ile beslenirken, CA1 ve CA2 bölgeleri daha geniş çaplı aynı arterlerle kanlanır. Bu arterlerin dalları ayrıca gyrus dentatus'un distal bölümüne ulaşarak bu bölgeyi besler (Şekil 2.6.) (İzci & Erbaş, 2015).

Hippocampus'un venöz drenajı ise başlangıçta venae intrahippocampales sulcales yoluyla venae (vv.) hippocampales superficiales'e yönelir. Daha sonra bu yüzeysel venler, iki venöz ark oluşturur ve vena (v.) ventriculi inferior aracılığıyla v. atrialis medialis üzerinden v. basalis'e boşalır (Anand & Dhikav, 2012; İzci & Erbaş, 2015).



Şekil 2.6. Hippocampus'un Kanlanması

2.2.4. *Hippocampus'un Histolojik Yapısı*

Hippocampus'un histolojik olarak Cornu Ammonis (CA) bölgelerine göre sınıflandırılan hipokampal proper yapısı üç ana katmandan oluşur ve dört farklı bölüme ayrılır: CA1, CA2, CA3 ve CA4 (Şahin, 2025). Bu bölgeler, farklı nöronal işlevler ve bağlantılarla karakterizedir. CA1 bölgesi, hippocampus ile subiculum arasında yer alır ve insanlarda hippocampus'un en büyük kısmını oluşturur. Bu bölge, uzaysal öğrenme ve bellek için kritik bir öneme sahiptir. CA1 nöronları, bilgiyi cortex entorhinalis ve CA3 bölgesinden alarak işler. Aynı zamanda CA1, kortikal bilgiler ile CA3 ve cortex entorhinalis'ten gelen bilgiler arasında uyumsuzluk olup olmadığını tespit ederek bir hata dedektörü gibi çalışır (Anand & Dhikav, 2012; Suzuki ve ark., 2005). CA2-CA3

bölgeleri, hippocampus içerisinde yer alırken CA4 bölgesi, gyrus dentatus (GD) ve hippocampus arasında bulunmaktadır. CA3, CA1 ile güçlü bir bağlantıya sahiptir. Bu bağlantı, belleğin oluşumu için gereklidir. Düşük ritmik ateşlemeye sahip GABAerjik nöronlar, GD ve CA3'ü innerve ederek bu bölgeler ile CA1 arasındaki bağlantılar üzerinden bağlamsal bellekte geri çağırmaı düzenler (Salib ve ark., 2019; Sans-Dublanc ve ark., 2020). CA1 genellikle en savunmasız bölge olarak kabul edilirken, CA2 ve CA3 daha dirençli yapılar olarak tanımlanmıştır (Geurts ve ark., 2007). CA4 bölgesi, GD'nin granüler hücre katmanından girdiler alır ve lezyon oluşumu açısından hassas bir bölgedir. CA4'teki sinaptik yoğunlukta görülen azalma, granüler hücre katmanındaki nöronal hasarı ve kaybı yansıtabilir. Buna karşın, demiyelinizan plaklardan etkilenmediği bildirilmiştir (Papadopoulos ve ark., 2009).

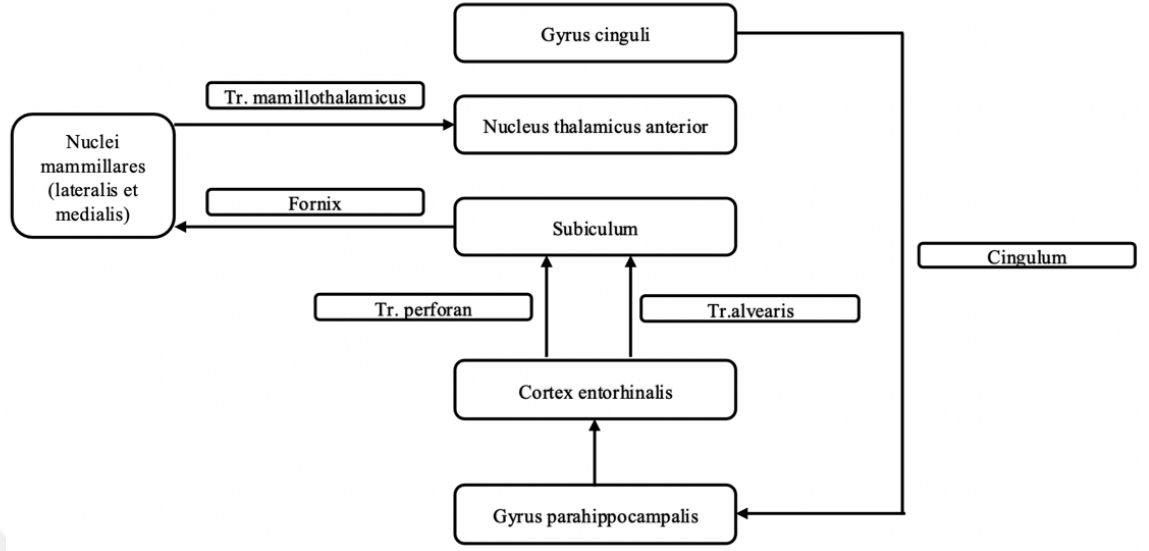
Histolojik Katmanlar: Hippocampus, ventriküler yüzeyden başlayarak dışa doğru sıralanan yedi ince tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar sırasıyla; alveus, stratum oriens (SO), stratum pyramidale (SP), stratum lucidum (SLU), stratum radiatum (SR), stratum lacunosum (SL) ve stratum moleculare (SM) olarak adlandırılmaktadır. Bu tabakalar, hippocampus'un işlevsel organizasyonunda önemli roller üstlenir. Alveus, subiculum ve hippocampus'un afferent ve efferent piramidal hücre aksonlarından oluşur ve bu aksonlar fornix'e yönelir. Stratum oriens, piramidal hücrelerin bazal dendritleri ve internöronlarla sinaptik bağlantılar kuran bir ağ yapısı oluşturur. Bu tabakada bulunan basket hücreleri, piramidal nöronların gövdeleri üzerinde yoğun aksosomatik sinapslar oluşturur. Stratum pyramidale, piramidal hücrelerin diziliminden oluşan bir tabaka olup hippocampus'un temel yapısını belirler (İzci & Erbaş, 2015; Su ve ark., 2018).

Stratum lucidum, özellikle CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerle ilişkili olan yosunsu lifler içerir ve bu yapı insanlarda diğer primatlara göre daha belirgindir. SR, SL, SM, apikal dendritler ve paralel seyreden aksonlardan oluşur. Bu tabakalar, cortex entorhinalis'ten gelen afferentlerin sinaptik bağlantı kurduğu alanlardır ve Schaffer kollateralleri bu bölgelerde yoğunlaşır (İzci & Erbaş, 2015; Su ve ark., 2018).

Hippocampus'un katman yapısı, farklı bölgelerin hem iç hem de dış bağlantılarında işlevsel bir temel oluşturur. Bu yapı, limbik sistemin diğer bileşenleriyle olan etkileşimleri sayesinde öğrenme, bellek ve bağlamsal bilgilerin işlenmesinde kritik roller üstlenir. Hippocampus'un yoğun bağlantı ağı, comissura fornicis hippocampi aracılığıyla iki hemisfer arasında bilgi paylaşımını da sağlar ve hippocampus'u yalnızca assosiasyon lifleri içeren bir merkez olmaktan çıkararak komissural bir yapı haline getirir (Arifoğlu, 2017).

2.2.5. Papez Halkası

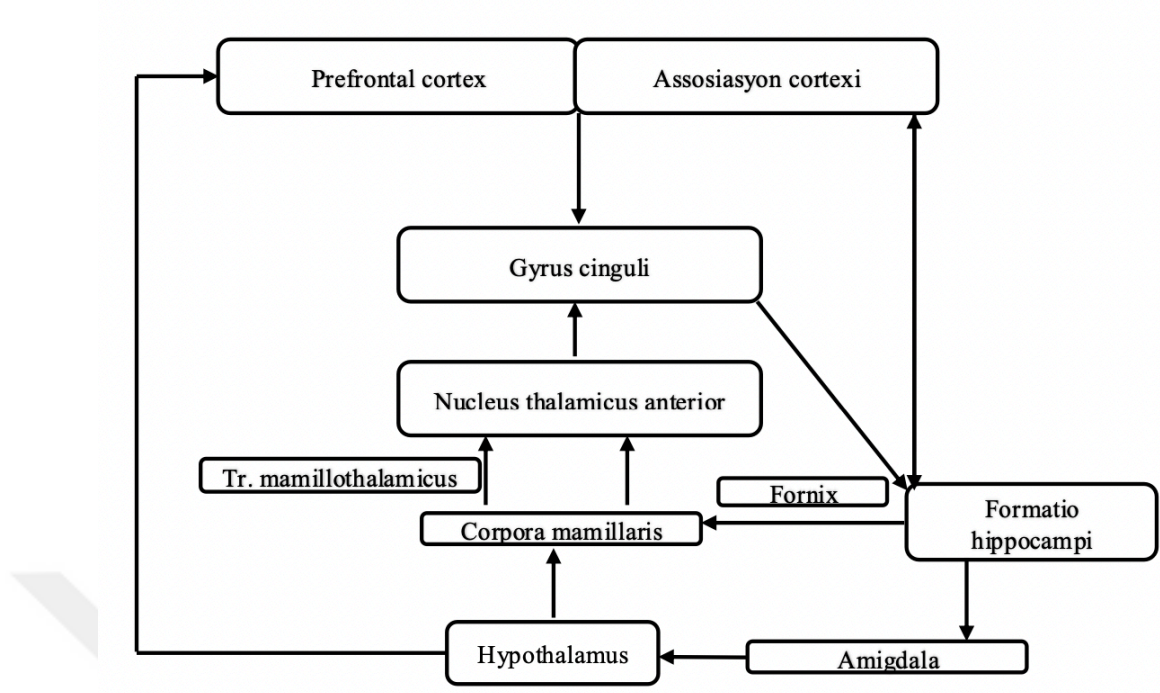
Papez, 1937 yılında duyguların nörofonksiyonel işleyişine dair bir model öne sürerek Papez devresi kavramını tanımlamıştır (Şekil 2.7.). Bu modelde, corpus mamillare temel bir merkez olarak değerlendirilmiştir (Papez, 1995).



Şekil 2.7. Papez Halkası

Papez halkası, duygusal ve epizodik hafıza süreçlerinde kritik rol oynayan bir limbik devredir. Devre, hippocampus'un subiculum bölgesinden başlar ve fornix aracılığıyla nuclei mammillares'e (mamiller çekirdekler) ulaşır. Buradan çıkan lifler, tractus mamillothalamicus (Vicq d'Azyr demeti) yoluyla nucleus thalamicus anterior'a (anterior talamik çekirdek) projekte olur. Thalamustan çıkan bağlantılar gyrus cinguliye ulaşır ve buradan cingulum yoluyla cortex entorhinalis üzerinden tekrar hippocampus'a döner. Bu kapalı döngüsel yapı, duygusal bilgilerin duygusal içerikle bütünleşmesini sağlar ve bu nedenle hem öğrenme hem de hafıza oluşumunda temel bir rol oynar (Nakashiba ve ark., 2008; Şahin, 2024).

1949 yılında Paul MacLean, Papez'in modelini genişleterek limbik sistem kavramını geliştirmiş ve sistemin işlevlerini daha kapsamlı şekilde açıklayan bir model ortaya koymuştur (Mac, 1949) (Şekil 2.8.).



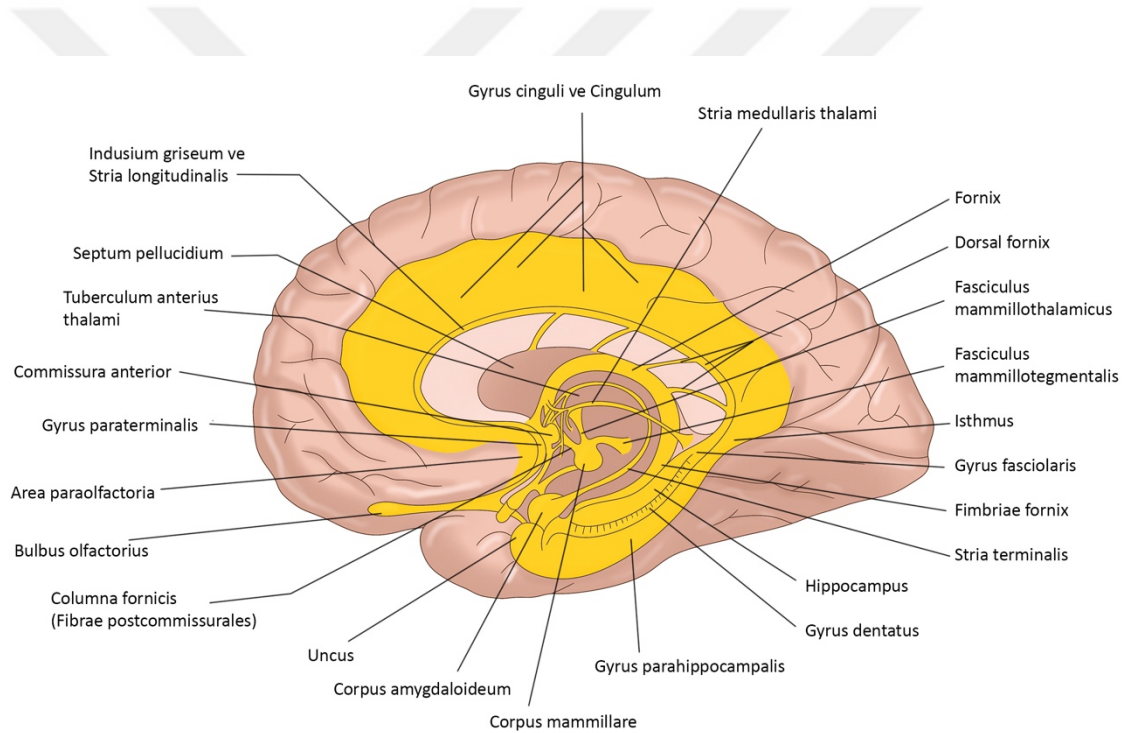
Şekil 2.8. Paul Maclean'ın Yaptığı İlavelerle Papez Halkası

Papez devresinin bütünlüğü, emosyonel yanıtların düzenli ve uyumlu bir şekilde ortaya çıkması için kritik öneme sahiptir (Afifi & Bergman, 2005; Papez, 1995; Şahin, 2024).

Paul MacLean, Papez'in tanımladığı temel limbik devreyi daha da geliştirerek, duyguların yalnızca thalamus-hippocampus-singulat devresiyle açıklanamayacağını savunmuş ve limbik sistem kavramını genişletmiştir. MacLean'ın modelinde, amigdala, hypothalamus, prefrontal korteks ve asosiasyon korteksi gibi yapılar da limbik sistemin bir parçası olarak değerlendirilmiştir. Böylece, sadece hafıza ve duyguların işlenmesinden sorumlu olan Papez halkası yerine, motivasyon, davranış kontrolü ve otonomik yanıtlarla da ilişkili daha kapsamlı bir ağ tanımlanmıştır (Mac, 1949).

2.2.6. Limbik Sistem ve Hippocampus'un Rolü

Limbik lob, gyrus cinguli, gyrus fasciolaris, gyrus parahippocampalis, hippocampus, area septalis (area subcallosa) ve gyrus dentatus gibi yapıları içeren anatomik bir bölgedir (Gray, 2005; Duvernoy ve ark., 2005; Kulkarni, 2006; Şahin, 2025). Limbik sistem, limbik lobun yanı sıra bu bölge ile ilişkili çekirdekleri, hypothalamus başta olmak üzere thalamus ve mesencephalon ile bağlantılı afferent ve efferent yolları da kapsayan daha geniş bir işlevsel yapıdır (Butler & Hodos, 2005; Duvernoy ve ark., 2005) (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. Limbik Sistemin Şematik Gösterimi

Limbik sistem, formatio hippocampi, corpus amygdaloideum, area septalis, indusium griseum ve thalamus'un anterior çekirdekleri gibi subkortikal yapıların yanı sıra orbitofrontal korteks, gyrus subcallosus, gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis ve uncus gibi çevreleyici kortikal bölgeleri de içermektedir (Catani, Dell'acqua, & Thiebaut de

Schotten, 2013). Ayrıca, limbik sistemin çevre ile bağlantısını sağlayan yollar da bu sistemin bir parçası olarak değerlendirilmektedir. Bu yollar arasında fornix, fasciculus mamillothalamicus, cingulum, stria terminalis, stria longitudinalis medialis, stria longitudinalis lateralis, fasciculus mamillotegmentalis, fasciculus medialis telencephali, stria diagonalis ve stria medullaris thalami yer almaktadır (Alcamo, Review, & Bergdahl, 2012; Butler & Hodos, 2005; Duvernoy ve ark., 2005).

Hippocampus, gyrus cinguli ve entorhinal korteks ile çift yönlü bağlantıları sayesinde kortikolimbik devrede merkezi bir rol oynar. Limbik sistem, duygular, dürtüler ve heyecan gibi duyguların düzenlenmesinde görev alırken, hypothalamus otonom fonksiyonların kontrolünde birincil merkez olarak işlev görmektedir. Hippocampus'un birçok beyin bölgesi ile bağlantılı olması ve tüm duyuşsal alanlardan girdiler alması nedeniyle tek bir işlevle sınırlandırılması güçtür. (Şahin, 2024).

Hippocampus, görme, işitme, koku, dokunma ve iç organ duyuları gibi çeşitli duyuşsal girdilere yanıt verir, bu bilgileri ventral thalamus, hypothalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine ileterek sinirsel süreçlere rehberlik eder. Bu doğrultuda, hippocampus'un duyuşsal bilgileri işleyerek davranışların oluşumu ve şekillenmesi sürecinde kritik bir rol oynadığı ifade edilmektedir (Şahin, 2024). Gelen duyuşsal sinyalleri süzerek heyecansal tepkilerin düzenlenmesine katkıda bulunması, hippocampus'un emosyonel süreçlerde önemli bir düzenleyici olarak işlev gördüğünü göstermektedir (Şahin, 2025).

2.2.7. *Lemniscus Trigeminalis*

Lemniscus Trigeminalis, beyin sapında yer alan ve baş bölgesinden gelen somatosensoryel bilgileri ileten önemli bir yolaktır. Bu lemniscus, baş bölgesine ait ağrı

ve sıcaklık duyuları ile dokunma ve bilinçli proprioepsiyonun merkezi sinir sistemine iletiminde rol alır (Arifoğlu, 2017).

Baş bölgesine ait ağrı, sıcaklık ve dokunma duyularının birinci nöronu, ganglion trigeminale'de bulunur. Bu duyuların ikinci nöronları ise beyin sapında yer alan trigeminal çekirdeklerde lokalizedir. Trigeminal çekirdeklerden çıkan lifler, ipsilateral veya kontralateral seyrederek thalamus'ta yer alan nucleus ventralis posteromedialis seviyesinde üçüncü nöronlarla sinaps yapar. Buradan çıkan aksonlar ise somatosensoryel korteksteki Brodmann alanları 3, 1 ve 2'de sonlanarak duysal bilgilerin bilinçli algılanmasını sağlar (Arifoğlu, 2017).

Bilinçli proprioepsiyon duyusu için birinci nöron, diğer somatik duyulardan farklı olarak, beyin sapındaki nucleus mesencephalicus nervi trigemini içinde yer alır. Ayrıca, baş bölgesinden somatik duyular yalnızca nervus trigeminus (V) tarafından değil, nervus facialis (VII), nervus glossopharyngeus (IX) ve nervus vagus (X) tarafından da taşınır. Bu sinirlerin birinci nöronları ilgili duyu ganglionlarında (ganglion geniculi, ganglion superius, ganglion jugulare) bulunurken, ikinci nöronları trigeminal çekirdeklerde yer alır. Bu noktadan itibaren duysal lifler, lemniscus trigeminalis boyunca seyrederek thalamus'a ulaşır ve burada üçüncü nöronlarla sinaps yaptıktan sonra somatosensoryel kortekse projekte olur (Arifoğlu, 2017).

3. YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 83116987-749 numaralı onay ile başlatıldı. Çalışma, hastane arşiv sisteminden elde edilen hasta verilerinin retrospektif analizi ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya, yaş ve cinsiyet dağılımındaki değişkenliği en aza indirmek amacıyla 125 aurasız migren hastası ve demografik açıdan benzer özelliklere sahip 125 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Hasta grubunda, baş ağrısı şikayetiyle nöroloji kliniğine başvuran, ICHD-3 kriterlerine (Society, 2018) bir nörolog tarafından aurasız migren tanısı almış, Manyetik Rezonans (MR) görüntülerinde nonspesifik değişiklikler dışında bulgu saptanmayan ve 18-50 yaş aralığındaki bireylerin MR görüntüleri kullanıldı. Çalışmaya, 18 yaş altı ve 50 yaş üstü bireyler, travmatik beyin hasarı veya beyin cerrahisi öyküsü olanlar, gerilim tipi baş ağrısı bulunanlar, anormal nörolojik muayene sonuçları, adet dönemi migreni, psikiyatrik, onkolojik, vasküler veya diğer majör sistemik bozuklukları olanlar, gebelik sırasında maternal patolojileri bulunanlar dahil edilmedi. Ayrıca, hipertansiyon veya diğer organik nedenlere bağlı sekonder baş ağrısı tanısı almış kişiler, psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların birlikte görüldüğü vakalar, ciddi primer hastalıkları olanlar ve diğer kronik ağrı rahatsızlıkları olan bireyler de çalışma dışında bırakıldı.

Sağlıklı kontrol grubu; nöroloji servisine farklı nedenlerle başvuran, rutin tetkikler kapsamında beyin MR'ı çekilen, migren tanısı almamış, nörolojik muayenesi normal olan ve herhangi bir nörolojik hastalık, travma ya da cerrahi öyküsü bulunmayan bireylerin MR görüntülerinden oluşturuldu.

3.1.1. Güç (Power) Analizi

Bu çalışmada kullanılacak örneklem büyüklüğü, benzer tasarıma sahip önceki çalışmalardan biri olan Maleki ve ark. (2013) çalışmasının verileri dikkate alınarak ve beklenen etki büyüklüğü (Cohen's $d \approx 0,5-0,6$) temel alınarak belirlendi. İki bağımsız grup arasında yapılacak karşılaştırmalarda %95 güven düzeyi ($\alpha = 0,05$) ve %80 istatistiksel güç ($1-\beta = 0,80$) sağlanması için, G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak yapılan ön analizde her grup için en az 88 katılımcının yeterli olacağı hesaplandı (Maleki ve ark., 2013). Çalışmamızda istatistiksel gücü artırmak ve alt grup analizlerine olanak tanımak amacıyla, her gruba 125 katılımcı dahil edildi.

3.2. Veri Toplama

Çalışmada kullanılan beyin MR görüntüleri, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi'nin görüntüleme veritabanından toplandı. Bu görüntüler, Philips Medical Systems 3.0 T Gyroscan NT MR görüntüleri tarayıcı ile elde edildi. Alınan görüntüler; voxel boyutu 1 mm x 1 mm x 1 mm, TR=8,1 ms, TE=3,7 ms, TFE=230 ms, flip açısı=8°, matris=224 x 224 piksel, FOV=224 x 224 cm özelliklerinde olup, DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatındadır. Anatomik detayları daha iyi yansıtmak amacıyla yüksek çözünürlüklü, sagittal düzlemde, üç boyutlu T1 ağırlıklı görüntüler kullanıldı. Toplanan tüm görüntüler, katılımcıların kişisel bilgilerini koruyacak şekilde gizlilik ve etik kurallara uygun olarak anonimleştirildi.

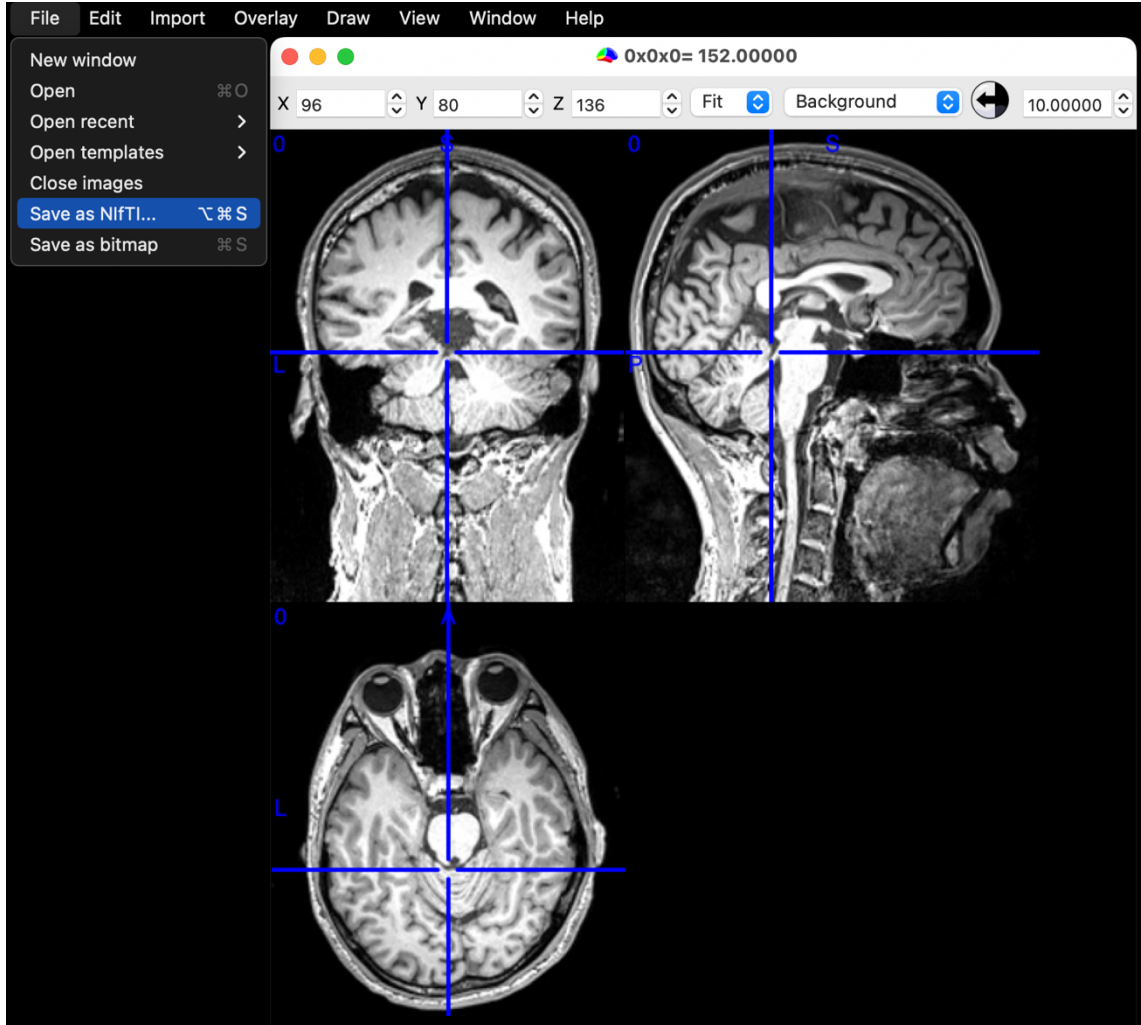
3.3. Görüntü Dönüştürme ve İşleme

T1 ağırlıklı MR görüntüleri "Add Files" veya "Add Folder" seçenekleri ile MRIconvert programına aktarıldı (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. MRIconvert Programının Ana Ekranı ve Veri Yükleme Arayüzü

Ardından "Convert All" seçeneği kullanılarak dosyalar dönüştürüldü ve “.hdr” ve “.img” uzantılı dosyalar elde edildi. MRIconvert, DICOM verilerini Analyze formatına dönüştürerek veri bileşenlerini oluşturur. Bu dönüştürme işlemi, görüntülerin daha sonra analiz yazılımları ile uyumlu bir formatta düzenlenmesini sağlamaktadır. Oluşturulan “.hdr” veya “.img” dosyalarından biri, sonraki adımda MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>) adlı ücretsiz yazılım olan programına yüklendi. MRICron programında "Save as NIFTI" seçeneği kullanılarak görüntüler NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatında kaydedildi (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. MRIcron Programı Kullanılarak Görüntülerin NIfTI Formatına Dönüştürülmesi

Bu aşamada, NIfTI formatında kaydedilen dosyalar sıkıştırılarak “nii.gz” uzantısı ile depolandı. NIfTI formatı, görüntü verilerini sıkıştırılmış halde saklayarak dosya boyutunu küçülterek ve veri kaybı olmadan analiz yapılmasına olanak tanımaktadır. MRIcron yazılımı, VolBrain platformuna uygun formatta veriler oluşturmayı mümkün kılan bu işlevi sağlamaktadır.

Bu adımlar, görüntülerin doğru şekilde hazırlanması ve kalite kontrolü yapılmış verilerin kullanılmasını sağladı. DICOM'dan NIfTI'ye dönüşüm süreci, VolBrain analizi için gerekli format gereksinimlerine uygun şekilde tamamlandı.

3.4. Volumetrik Analiz

Anonimleştirilmiş (kişisel tanımlayıcı bilgilerden arındırılmış) NIfTI formatındaki beyin MR görüntüleri, beyin yapılarının otomatik işlenmesi ve volumetrik analizi için geliştirilen web tabanlı bir yazılım olan VolBrain kullanılarak analiz edildi (<https://volbrain.net>). Hippocampus ile ilgili volumetrik veriler, VolBrain'in bir modülü olan HIPS kullanılarak elde edildi. HIPS modülü, hippocampus ve alt bölümlerinin otomatik segmentasyonunu sağlamaktadır. VolBrain bu modelinde Winterburn atlasını kullanarak yeni ve yüksek çözünürlüklü bir analiz protokolü oluşturmaktadır. Bu protokol, hippocampus'ü Cornu Ammonis1 (CA1), Cornu Ammonis2-3 (CA2-CA3), Cornu Ammonis4- Gyrus Dentatus (CA4-GD), SR, SL, SM ve subiculum olmak üzere 5 alt bölüme ayırarak incelemektedir (Romero, Coupé, & Manjón, 2017; Winterburn ve ark., 2013). Çalışmamızda, hippocampus ve alt bölümlerinin hacimleri bu protokol kullanılarak incelendi. HIPS iş akışları ile elde edilen tüm hacimler otomatik olarak hesaplandı. Bu yazılım araçları ile dokuların hacimleri mutlak değer (cm^3) olarak ölçüldü. Toplam intrakraniyal hacme (TIH) oranlanarak (yüzde olarak) normalize edilen değerler ile asimetri indeks değerleri yüzde olarak otomatik olarak hesaplandı.

3.4.1. Asimetri İndeksi

Çalışmada, beyin yapılarının sağ ve sol hemisferdeki hacimleri arasındaki farkı değerlendirebilmek amacıyla asimetri indeksi VolBrain programında otomatik olarak hesaplandı. Bu indeks, iki taraflı yapılar arasında lateralizasyon olup olmadığını ve bu farkın yönünü sayısal olarak ifade etmek için kullanılmaktadır. Asimetri indeksi, ilgili bölgenin sağ taraftaki hacmi ile sol taraftaki hacmi arasındaki farkın, bu iki hacmin ortalamasına bölünmesiyle elde edilmektedir (Kurth, Thompson, & Luders, 2018; Manjón & Coupé, 2016). Bu indeks, sağ ve sol bölümler arasındaki farklar hakkında bilgi

vermektedir. Pozitif asimetri indeksi sonuçları sağ tarafa (sağ>sol) doğru bir asimetriyi, negatif sonuçlar ise sola (sol>sağ) doğru bir asimetriyi temsil etmektedir. Asimetri indeksi yüzde cinsinden ifade edilmektedir (Kurth, Thompson, & Luders, 2018).

$$\text{Asimetri İndeksi} = \left(\frac{\text{Sağ Hacim} - \text{Sol Hacim}}{\left(\frac{\text{Sağ Hacim} + \text{Sol Hacim}}{2} \right)} \right) \times 100$$

3.4.2. Hacim Verilerinin Normalize Edilmesi

Bireyler arası kafa boyutu farklılıklarını ortadan kaldırmak ve elde edilen hacim verilerini daha karşılaştırılabilir hale getirmek amacıyla, beyin yapılarının hacimleri toplam intrakraniyal hacme oranlanarak normalize edilmektedir. Bu işlem, anatomik değişkenliği azaltmak ve hacimsel analizlerde daha güvenilir sonuçlar elde etmek için yapılmaktadır (Manjón & Coupé, 2016). Normalize edilmiş hacim değeri aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır:

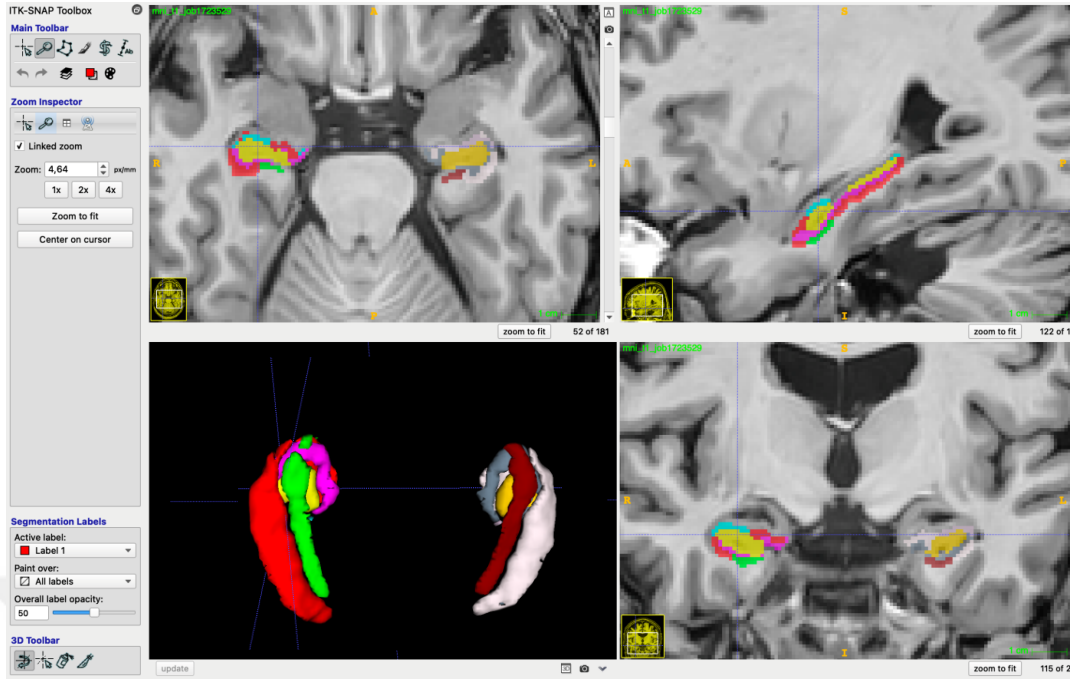
$$\text{Normalize Edilmiş Hacim} = (\text{İlgili Yapının Hacmi} / \text{Toplam İntrakranial Hacim}) \times 100$$

Bu şekilde hesaplanan hacim değerleri, bireyin toplam kafa içi hacmine göre oranlanarak yüzde olarak ifade edilmektedir. Bu yöntem, özellikle grup karşılaştırmalarında anlamlılık sağlamak açısından önemlidir. Çalışmamızda normalize edilen hippocampus ve alt alanlarının oranları VolBrain programı ile otomatik olarak hesaplandı.

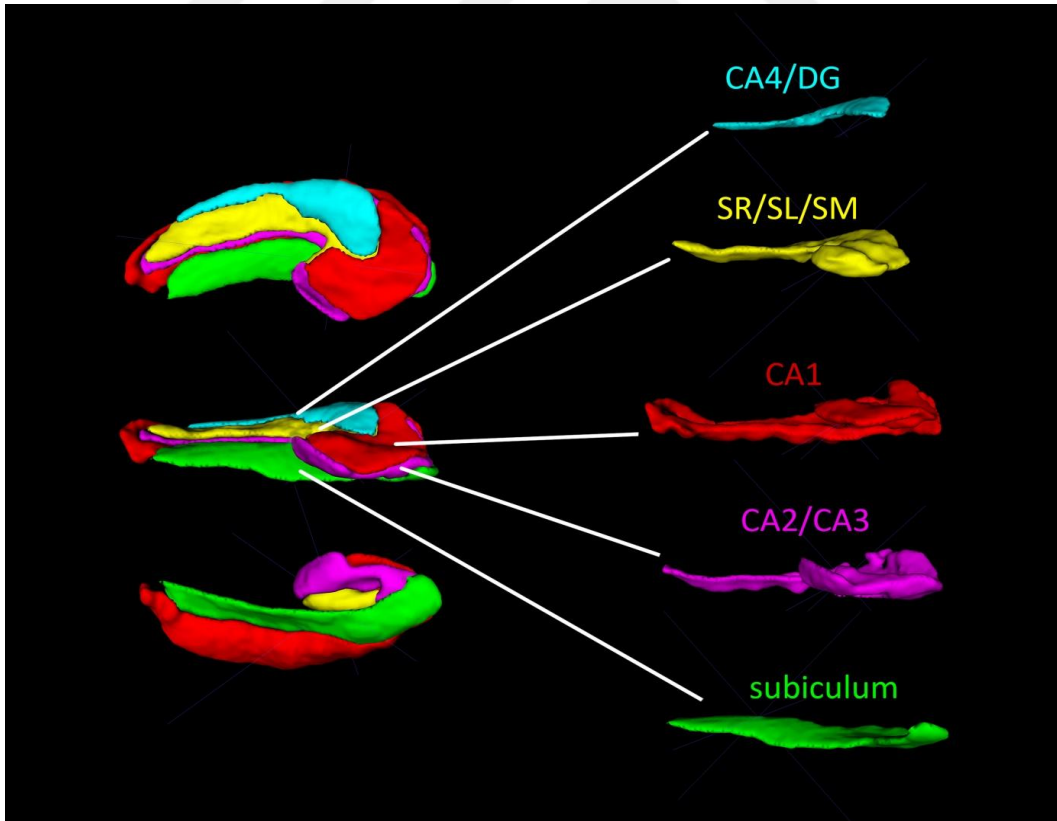
3.4.3. Görselleştirme Özellikleri

ITK-SNAP, tıbbi görüntülerin detaylı bir şekilde analiz edilmesine olanak tanırken, çalışmamızda segmentasyon yapmadan yalnızca görselleştirme amacıyla kullanıldı. ITK-SNAP ile görüntülerin üç farklı düzlemde eşzamanlı olarak gösterilmesi sağlandı. Bu süreçte "bağlantılı artı işareti" (linked crosshair) olarak bilinen özellik, üç düzlemde aynı voksel konumuna odaklanarak görüntü içerisinde kolayca gezinmesine olanak tanımaktadır. Çalışmamızda, horizontal, koronal ve sagittal kesitlerdeki görüntüler eşzamanlı olarak incelendi ve bu kesitler üzerinde çeşitli görsel ayarlamalar yapıldı (Yushkevich, Yang, & Gerig, 2016).

Program ayrıca görüntülerin üst üste bindirilerek veya yan yana gösterilerek farklı modalitelerde analiz edilmesine izin verir. Görselleştirme sırasında, görüntü kontrastını ve parlaklığını ayarlamak için doğrusal veya spline tabanlı yoğunluk eşleme işlevleri kullanılabilir. Bu özellikler, araştırmacıların hippocampus gibi kompleks beyin yapılarının üç boyutlu yapısını detaylı bir şekilde incelemelerine olanak tanır (Yushkevich, Yang, & Gerig, 2016) (Şekil 3.3., Şekil 3.4.).



Şekil 3.3. Volbrain Verilerinin ITK-SNAP ile Renklendirilmesi ve 3D Modellemesi

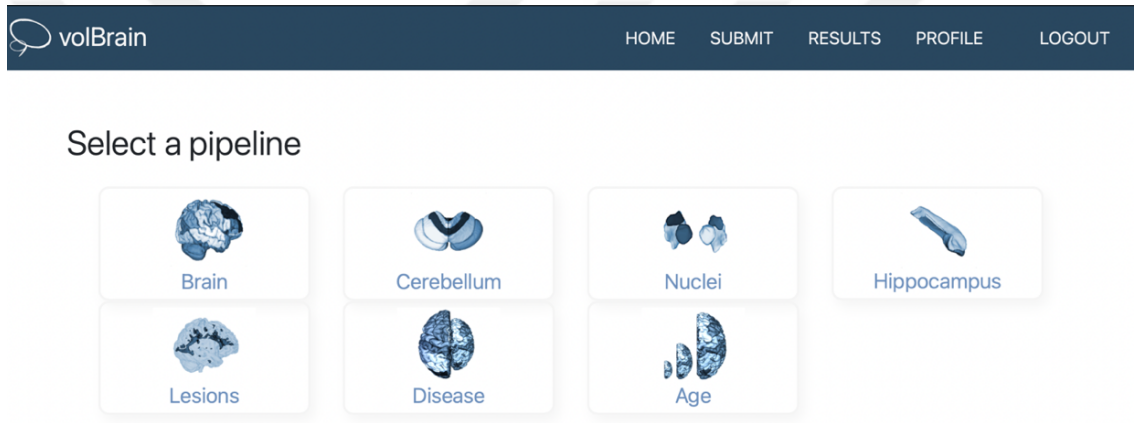


Şekil 3.4. Winterburn Protokolüne Göre Hippocampus Segmentasyonu

3.5. VolBrain Programına Veri Yükleme ve Analiz

VolBrain, otomatik beyin segmentasyonu ve volumetrik analiz için geliştirilen web tabanlı bir analiz platformudur. Program görüntüleri NIfTI formatında kabul eder. Platform, hippocampus alt bölümleri, beyin hacimleri ve beyin yaş tahmini gibi birçok modül sunmaktadır.

Kullanıcı, giriş yaptıktan sonra “Home” sekmesinde yer alan "Select a Pipeline" ekranında analiz etmek istediği yapı ile ilgili modülü seçmektedir (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Volbrain Platformunun "Select A Pipeline" Ekranı ve Analiz Modülleri

Modüller, beyin ve alt yapılarının farklı bölgelerine yönelik spesifik analizler gerçekleştirmek üzere tasarlanmıştır. Çalışmamızda, "Hippocampus" modülü tercih edildi ve bu modül kullanılarak hippocampus alt bölgelerinin segmentasyonu gerçekleştirildi. Bu aşamada kullanıcı, HIPS (Hippocampus Subfields) analiz arayüzüne yönlendirildi (Şekil 3.6.) ve işlem akışı detaylı bir şekilde aşağıdaki adımlarla takip edildi:

1. **Veri Yükleme:** T1-ağırlıklı yüksek çözünürlüklü görüntüler NIfTI (nii.gz) formatında yüklendi.

2. **Segmentasyon Protokolü Seçimi:** Kullanıcı, segmentasyon için aşağıdaki iki farklı analiz protokolünden birini seçebilmektedir:

- **Winterburn Protokolü:** CA1, CA2-CA3, CA4-GD, SR-SL-SM ve Subiculum alt bölümlerini detaylı analiz eden yüksek çözünürlüklü bir atlas kullanır. Winterburn atlası, 3T MR görüntü verilerinden türetilmiş olup hippocampus alt bölgelerinin anatomik detaylarını güvenilir bir şekilde saptamak amacıyla geliştirilmiştir.
- **Kulaga-Yoskovitz Protokolü:** Hippocampus’ü üç temel bileşene (CA1-3, CA4-GD, Subiculum) ayırarak analiz eden bir protokoldür. Daha kısa işlem süresi ve geniş veri setlerine uyumluluğu ile ön plana çıkar.

Hippocampus

☒ HIPS-monospectral ☐ HIPS-multispectral

Provides hippocampus subfields using monomodal (T1w) MR images.

The HIPS pipeline requires a T1w MRI as input to process your case (see [description](#)). You have to provide **anonymized and compressed** NIFTI (.nii.gz) file(s). If you supply gender and age, the expected bounds for each tissue/structure will be included in the report (see [tutorial](#)).

Please, select the segmentation protocol. The Winterburn's protocol comprises 5 hippocampal subfields (i.e., CA1, CA2-CA3, CA4-DG, SR-SL-SM and Subiculum) while the Kulaga's protocol offers 3 hippocampal subfields (i.e., CA1-3, CA4-DG and Subiculum). Finally, upload your data.

Warning: HIPS has been designed to deal with standard T1w images without any preprocessing (e.g., skull stripping, registration, ...). Sub-optimal results and/or pipeline failures can be expected for other image types.

Mandatory

Segmentation protocol

☐ Kulaga ☒ Winterburn

T1w Image

Optional

Sex Age

Şekil 3.6. HIPS Analiz Protokolü Seçimi Ekranı ve Veri Yükleme Arayüzü

3. **İşlem Tamamlanması:** Çalışmamız için Winterburn protokolü seçildi. Yaş ve cinsiyet bilgileri opsiyonel olarak girildi ve “Upload” butonu ile yükleme işlemi tamamlandı. Format uyumu ve dosya bütünlüğü kontrol edildikten sonra otomatik segmentasyon işlemi başlatıldı.

3.6. Analiz Sonucunda Elde Edilen Dosyalar

Yüklenen veriler analiz edildikten sonra sonuçlar, “Job List” ekranında görüntülendi (Şekil 3.7.). Bu ekranda kullanıcı numarası, veri yükleme tarihi ve saati, kullanılan protokol ve analiz durumu sunulmaktadır.

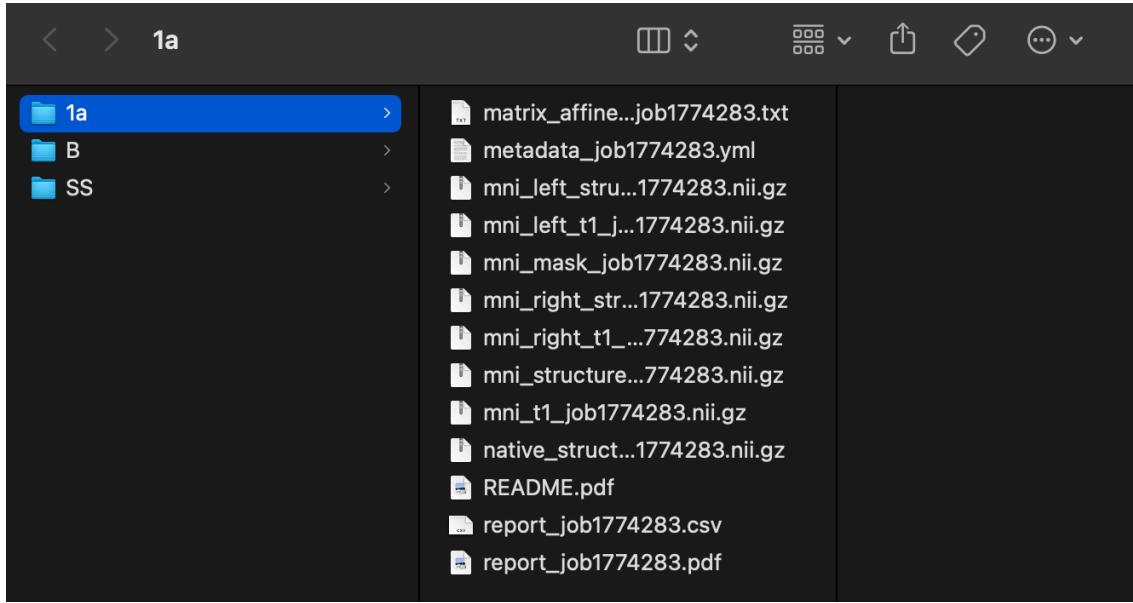
ID	Date	Pipeline	Version	Files	Status	Actions
1774283	13:30	HIPS-monospectral	1.0	i D		Download Delete Share
1723651	2024-08-20	HIPS-monospectral	1.0	i D		
1720319	2024-08-07	HIPS-monospectral	1.0	i D		
1720317	2024-08-07	HIPS-monospectral	1.0	i D		
1714228	2024-07-21	HIPS-monospectral	1.0	i D		
1711833	2024-07-15	HIPS-monospectral	1.0	i D		
1711832	2024-07-15	HIPS-monospectral	1.0	i D		
1711831	2024-07-15	HIPS-monospectral	1.0	i D		
1711830	2024-07-15	HIPS-monospectral	1.0	i D		

Şekil 3.7. Volbrain Platformunda Analiz Raporlarının Yer Aldığı “Job List” Ekranı

Analiz tamamlandıktan sonra sistem, raporları ve ilgili verileri indirme seçeneği sunar. Rapor dosyaları PDF, CSV ve nii.gz formatlarında düzenlenmiştir. İndirilen klasör içerisinde aşağıdaki dosyalar yer almaktadır (Şekil 3.8.):

- matrix_affine_jobXXXX.txt: Dönüşüm matrisine ait bilgiler
- metadata_jobXXXX.yml: Analiz protokolü ve parametre bilgileri
- mni_left_t1_jobXXXX.nii.gz: Sol hippocampus’e ait normalize edilmiş görüntü
- mni_right_t1_jobXXXX.nii.gz: Sağ hippocampus’e ait normalize edilmiş görüntü

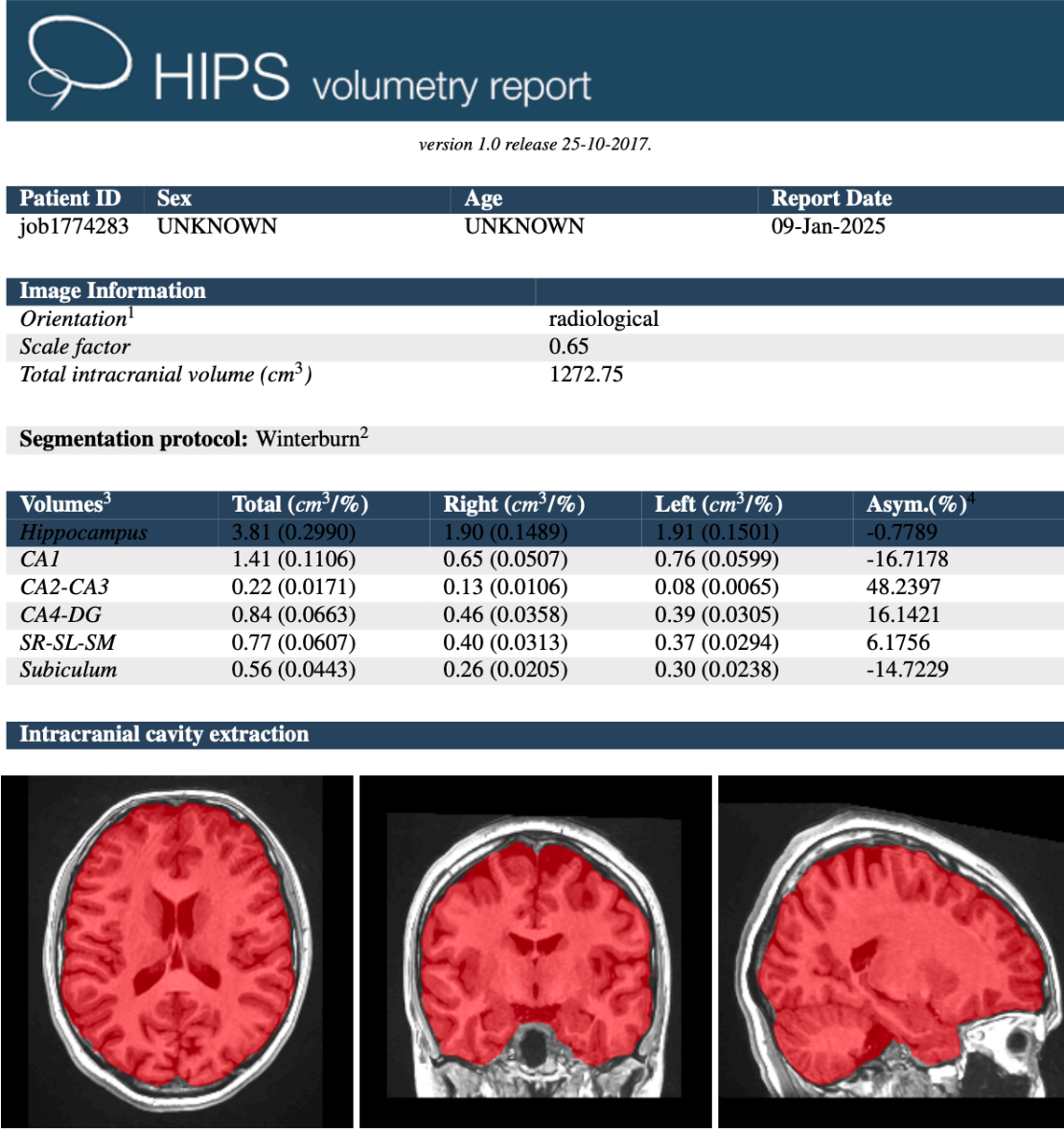
- mni_mask_jobXXXX.nii.gz: İntrakranyal boşluk maskesi
- native_structures_protocol_jobXXXX.nii.gz: Segmentasyon dosyası
- report_jobXXXX.pdf: PDF formatında detaylı volumetrik analiz raporu
- report_jobXXXX.csv: CSV formatında volumetrik veri çıktısı



Şekil 3.8. Volbrain Platformundan İndirilen Analiz Sonuç Dosyaları

3.7. Volumetrik Analiz Sonuçları

VolBrain analiz platformu aracılığıyla elde edilen detaylı volumetrik rapor sonucunda (Şekil 3.9.), her iki hippocampus'un alt alanlarına ait hacim verilerine ulaşıldı. Analiz kapsamında, toplam hippocampus hacminin yanı sıra sol ve sağ hippocampus ile alt alan hacimleri ve bu bölgeler arasındaki asimetri yüzdeleri hesaplandı. Ayrıca, intrakraniyal hacim verileri ile bu hacimlerin intrakraniyal hacme göre normalize edilmiş değerleri de hesaplandı.



Şekil 3.9. VolBrain Platformu Tarafından Sağlanan HIPS Volumetrik Analiz Raporu Örneği

CSV formatında sunulan veri dosyası; sağ ve sol hemisferlere ait hippocampus toplam hacmini, hippocampus alt alan hacimlerini, bu alanların intrakraniyal hacme göre normalize edilmiş oranlarını ve her iki hemisfer arasındaki asimetric farklılıkları gösteren asimetri değerlerini içermektedir (Şekil 3.10.).

ICV cm3	Hippocampus total cm3	Hippocampus right cm3	Hippocampus left cm3	Hippocampus total %	Hippocampus right %	Hippocampus left %	Hippocampus asymmetry	CA1 total cm3	CA1 right cm3	CA1 left cm3	CA1 total %	CA1 right %	CA1 left %	CA1 asymmetry	CA2-CA3 total cm3	CA2-CA3 right cm3	CA2-CA3 left cm3
1272.7488	3.8067	1.8954	1.9103	0.29901	0.14892	0.15009	-0.77891	1.4078	0.64506	0.76273	0.11061	0.050682	0.059928	-16.7178	0.21743	0.13494	0.08249

Şekil 3.10. VolBrain CSV Formatındaki Volumetrik Veri Çıktısı Ekran Görüntüsü

Bu adımlar sonucunda elde edilen volumetrik ölçümler, migren hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki hippocampus ve alt alan farklılıklarının karşılaştırılmasında kullanıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen volumetrik ve demografik verilerin istatistiksel analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versiyon 25) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri, sayı (n), frekans (%), ortalama, standart sapma (SS), ortanca, minimum ve maksimum parametreleri kullanılarak sunuldu. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda, verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normallik varsayımını karşılayan veriler için bağımsız örneklem t-testi uygulanırken, normallik varsayımını karşılamayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaların klinik verilerine göre oluşturulan gruplar (üç ve dört gruba ayrılmıştır) arasındaki farkları değerlendirmek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Anlamlı bulunan ANOVA sonuçlarının ardından, gruplar arasındaki farkları belirlemek için Post-Hoc testleri (Tukey) uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografi, Klinik Profiller ve Baş Ağrısının Sıklık ve Süresinin Dağılımı

Bu çalışmaya, aurasız migren hastası 125 (ortalama yaş: $32,86 \pm 10,25$ yıl; 63 kadın, 62 erkek) ve kontrol 125 (ortalama yaş: $33,71 \pm 10,95$ yıl; 64 kadın, 61 erkek) olmak üzere toplam 250 katılımcı dahil edildi. Migren hastaları, aylık yaşadıkları baş ağrısı sayısına göre dört gruba ayrıldı: grup 1 (1-4 gün/ay, n=56), grup 2 (5-9 gün/ay, n=34), grup 3 (10-14 gün/ay, n=19) ve grup 4 (14 üzeri gün/ay, n=16). Migren hastaları, ayrıca baş ağrısı süresi ortalama saate göre üç gruba ayrıldı: grup A (0-24 saat, n=66), grup B (24-72 saat, n=41), ve grup C (72 saat üzeri, n=18).

4.2. Toplam Intrakraniyal Hacim Sonuçları

Toplam intrakraniyal hacim (TIH) ortalaması migren hastalarında $1401,59 \text{ cm}^3$ ve kontrol grubunda $1381,60 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü ($p=0,269$). Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; kadınlarda TIH değerinin ortalaması migren hastalarında $1330,50 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda $1301,15 \text{ cm}^3$ olarak kaydedildi ($p=0,129$). Erkeklerde bu değer migren hastalarında $1473,79 \text{ cm}^3$ ve kontrol grubunda $1468,87 \text{ cm}^3$ olduğu saptandı ($p=0,836$).

4.3. Hippocampus ve Alt Alanlarının Hacimleri

Migren hastaları ile kontrol grubunun sağ hippocampus ve alt alan hacimleri arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.1’de sunuldu.

Tablo 4.1. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması

Bölge (cm ³)	Migren Hastaları		Kontrol Grubu		p
	(Ort±SS)	Ortanca (Min-Maks)	(Ort±SS)	Ortanca (Min-Maks)	
^a Hippocampus	2,35±0,29	2,36 (1,58-3,30)	2,26±0,35	2,26 (0,73-2,93)	0,03
^b CA1	0,87±0,12	0,88 (0,59-1,18)	0,86±0,16	0,86 (0,33-1,69)	0,43
^a CA2-CA3	0,18±0,03	0,18 (0,08-0,29)	0,18±0,03	0,18 (0,05-0,27)	0,68
^a CA4-GD	0,58±0,08	0,58 (0,38-0,91)	0,55±0,10	0,55 (0,09-0,80)	0,03
^a SR-SL-SM	0,43±0,06	0,44 (0,21-0,61)	0,41±0,07	0,42 (0,17-0,57)	0,03
^a Subiculum	0,26±0,04	0,26 (0,16- 0,37)	0,24±0,05	0,25 (0,04-0,34)	<0,001

^a: Bağımsız Örneklem t Testi, ^b: Mann-Whitney U Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Sağ tarafta hippocampus ve alt alanlarının hacimleri, gruplar arasında karşılaştırıldığında, migren hastalarında hippocampus hacmi ortalama 2,35±0,29 cm³, kontrol grubunda 2,26±0,35 cm³’ dü. Migren grubunda hippocampus hacmi kontrol grubuna göre daha büyüktü (p=0,03). CA1 alt alan hacmi migren grubunda 0,87±0,12 cm³, kontrol grubunda ise 0,86±0,16 cm³ olarak ölçüldü, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,43). CA2–CA3 alanı, migren grubunda ortalama 0,18±0,03 cm³, kontrol grubunda ise 0,18±0,03 cm³ olarak saptandı. Bu farklılık anlamlı değildi (p=0,68). CA4-GD hacmi, migren grubunda 0,58±0,08 cm³, kontrol grubunda ise 0,55±0,10 cm³ olarak belirlendi. Migren hastalarında bu alt alan hacminin daha yüksek olduğu görüldü (p=0,03). SR–SL–SM alanı, migren grubunda ortalama 0,43±0,06 cm³, kontrol grubunda ise 0,41±0,07 cm³ idi. Migren grubunda kontrol grubuna göre bu hacim daha büyüktü (p=0,03). Subiculum hacmi migren hastalarında ortalama 0,26±0,04 cm³, kontrol grubunda ise 0,24±0,05 cm³ olarak saptandı. Migren hastalarında subiculum hacmi kontrol grubuna göre daha büyüktü (p<0,001).

Migren hastaları ile kontrol grubunun sol hippocampus ve alt alan hacimleri arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.2’de sunuldu.

Tablo 4.2. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sol Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması

	Bölge (cm ³)	Migren Hastaları (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ort±SS)	p
Sol Taraf	^a Hippocampus	2,27±0,28	2,19±0,35	0,05
	^a CA1	0,84±0,11	0,82±0,10	0,22
	^a CA2-CA3	0,15±0,03	0,15±0,03	0,62
	^a CA4-GD	0,55±0,08	0,53±0,10	0,09
	^a SR-SL-SM	0,43±0,06	0,42±0,08	0,08
	^a Subiculum	0,28±0,04	0,26±0,05	<0,001

^a: Bağımsız Örneklem t Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Sol hippocampus ve alt alanlarının hacimleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Sol hippocampus hacim ortalaması migren hastalarında (2,27±0,28 cm³), kontrol grubundan (2,19±0,35 cm³) daha büyük bulundu (p=0,05). CA1 alanı ortalaması migren hastalarında 0,84±0,11 cm³, kontrol grubunda ise 0,82±0,10 cm³ olarak saptandı (p=0,22). Sol CA2-CA3 hacmi migren hastalarında 0,15±0,03 cm³, kontrol grubunda ise 0,15±0,03 cm³ idi (p=0,62). Sol CA4-GD alanı migren grubunda 0,55±0,08 cm³, kontrol grubunda 0,53±0,10 cm³ olarak belirlendi (p=0,09). Sol SR-SL-SM alanı migren hastalarında 0,43±0,06 cm³, kontrol grubunda 0,42±0,08 cm³ bulundu (p=0,08). Sol subiculum alanı migren hastalarında 0,28±0,04 cm³, kontrol grubunda ise 0,26±0,05 cm³ olarak saptandı. Migren hastalarının sol subiculum hacmi kontrol grubuna göre daha büyük bulundu (p<0,001).

Migren hastaları ile kontrol grubunun sağ hippocampus ve alt alanlarının normalize edilmiş hacim oranları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.3’de sunuldu.

Tablo 4.3. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması

Bölge (%)*	Migren Hastaları		Kontrol Grubu		p
	(Ort±SS)	Ortanca (Min-Maks)	(Ort±SS)	Ortanca (Min-Maks)	
^a Hippocampus	0,16±0,020	0,16 (0,11-0,28)	0,16±0,024	0,16 (0,05-0,22)	0,53
^b CA1	0,06±0,009	0,06 (0,03-0,10)	0,06±0,001	0,06 (0,02-0,08)	0,61
^a CA2-CA3	0,01±0,002	0,01 (0,00-0,02)	0,01±0,003	0,01 (0,00-0,01)	0,90
^a CA4-GD	0,04±0,006	0,04 (0,02-0,07)	0,04±0,007	0,04 (0,00- 0,05)	0,30
^a SR-SL-SM	0,03±0,004	0,03 (0,01-0,04)	0,03±0,005	0,03 (0,01-0,04)	0,08
^a Subiculum	0,01±0,003	0,01 (0,01-0,03)	0,01±0,004	0,01 (0,00-0,02)	0,03

^a: Bağımsız Örneklem t Testi, ^b: Mann-Whitney U Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). (%)*: Hacim/TIH (Toplam Intrakraniyal Hacim)×100%.

Migren hastaları ile kontrol grubu arasında sağ hemisferde normalize edilmiş hacim oranları karşılaştırıldığında, migren hastalarında hippocampus hacim oranı ortalama %0,16±0,020 olarak ölçüldü, kontrol grubunda bu oran %0,16±0,024 idi. Migren grubunda bu oran daha yüksek olsa da bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,53). CA1 hacim oranı migren hastalarında %0,06±0,009, kontrol grubunda %0,06±0,001 olarak ölçüldü; gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,61). CA2–CA3 oranı migren grubunda %0,01±0,002, kontrol grubunda ise %0,01±0,003 olarak belirlendi; aradaki fark anlamlı değildi (p=0,90). CA4–GD oranı migren hastalarında ortalama %0,04±0,006, kontrol grubunda ise %0,04±0,007 olarak tespit edildi. Migren grubunda bu değer daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı (p=0,30). SR–SL–SM alanı migren hastalarında %0,03±0,004, kontrol grubunda ise %0,03±0,005 olarak bulundu; bu fark da

anlamli değildi ($p=0,08$). Subiculum hacmi migren grubunda $\%0,01\pm0,003$, kontrol grubunda ise $\%0,01\pm0,004$ olarak belirlendi. Bu farklılık migren grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olup, anlamlıydı ($p=0,03$).

Migren hastaları ile kontrol grubunun sol hippocampus ve alt alanlarının normalize edilmiş hacim oranları arasındaki farkın anlamli olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.4’de sunuldu.

Tablo 4.4. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sol Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması

	Bölge (%)*	Migren Hastaları (Ort $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (Ort $\pm$ SS)	p
Sol Taraf	^a Hippocampus	0,16 $\pm$ 0,021	0,15 $\pm$ 0,024	0,36
	^a CA1	0,06 $\pm$ 0,008	0,05 $\pm$ 0,010	0,79
	^a CA2-CA3	0,01 $\pm$ 0,003	0,01 $\pm$ 0,003	0,73
	^a CA4-GD	0,03 $\pm$ 0,006	0,03 $\pm$ 0,007	0,18
	^a SR-SL-SM	0,03 $\pm$ 0,005	0,03 $\pm$ 0,006	0,19
	^a Subiculum	0,02 $\pm$ 0,004	0,01 $\pm$ 0,004	0,009

^a: Bağımsız Örneklem t Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). (%)*: Hacim/TIH (Toplam Intrakraniyal Hacim) $\times$ 100%.

Gruplar arasında, sol hemisferde yer alan hippocampus ve alt alanlarının normalize edilmiş hacim oranları karşılaştırıldı. Sol hemisferde, hippocampus oranı migren hastalarında $\%0,16\pm0,021$, kontrol grubunda ise $\%0,15\pm0,024$ olup, aralarındaki fark anlamli değildi ($p=0,36$). CA1 oranı migren hastalarında $\%0,06\pm0,008$, kontrol grubunda $\%0,05\pm0,01$ olarak ölçüldü ve anlamli bir fark bulunmadı ($p=0,79$). CA2-CA3 oranı migren hastalarında $\%0,01\pm0,003$, kontrol grubunda ise $\%0,01\pm0,003$ olarak saptandı ve anlamli bir fark gözlenmedi ($p=0,73$). CA4-GD alanının oranı migren hastalarında $\%0,03\pm0,006$, kontrol grubunda $\%0,03\pm0,007$ olup, bu fark anlamli

bulunmadı ($p=0,18$). SR-SL-SM alanının oranı migren hastalarında $\%0,03\pm0,005$, kontrol grubunda ise $\%0,03\pm0,006$ olarak hesaplandı ve anlamlı fark saptanmadı ($p=0,19$). Subiculum oranı migren hastalarında $\%0,02\pm0,004$, kontrol grubunda $\%0,01\pm0,004$ olarak ölçüldü. Migren hastalarında subiculum oranı kontrol grubuna göre daha büyük bulundu ($p=0,009$).

Migren hastaları ile kontrol grubunun hippocampus ve alt alanlarının asimetri değerleri arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.5’de sunuldu.

Tablo 4.5. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Asimetri İndekslerinin Hippocampus ve Alt Alanlarında Karşılaştırılması

Bölge (%)	Migren Hastaları		Kontrol Grubu		p
	(Ort $\pm$ SS)	Ortanca (Min-Maks)	(Ort $\pm$ SS)	Ortanca (Min-Maks)	
^a Hippocampus	3,05 $\pm$ 8,017	2,92 (-38,6-23,9)	2,90 $\pm$ 13,911	2,42 (-64,2-76,3)	0,225
^b CA1	3,91 $\pm$ 10,214	5,49 (-40,7-25,6)	4,37 $\pm$ 15,418	2,42 (-71,8-75,3)	0,236
^a CA2-CA3	17,51 $\pm$ 20,619	18,41 (-75,7-86,4)	17,51 $\pm$ 25,31	19,74 (-78,6-135,1)	0,912
^a CA4-GD	5,19 $\pm$ 9,818	4,59 (-34,4-37,4)	3,86 $\pm$ 17,419	4,15 (-75,5-78,9)	0,454
^a SR-SL-SM	-0,37 $\pm$ 12,426	-0,49 (-50,7- 37,1)	-0,75 $\pm$ 16,691	-1,80 (-43,3-104,4)	0,218
^a Subiculum	-7,09 $\pm$ 10,906	-8,62 (-40,0- 26,3)	-6,49 $\pm$ 15,61	-7,46 (-57,5- 43,3)	0,662

^a: Bağımsız Örneklem t Testi, ^b: Mann-Whitney U Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Asimetri indeksi, sağ ve sol hemisferdeki hacimlerin farkının, bu iki hemisferin ortalama hacmine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Pozitif değerler sağ hemisferin sol hemisfere göre daha büyük olduğunu, negatif değerler ise sol hemisferin sağa göre daha büyük olduğunu ifade eder.

Migren hastaları ile kontrol grubu arasında hippocampus ve alt alanlarına ilişkin asimetri indeksleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da çeşitli düzeylerde sağ-sol hacim farkları bulundu, ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.

Hippocampus asimetri indeksi migren grubunda ortalama $\%3,05 \pm 8,017$, kontrol grubunda ise $\%2,90 \pm 13,911$ olarak hesaplandı. Migren hastalarında sağ hemisfer lehine hafif bir asimetri izlenmesine rağmen bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,225$). CA1 bölgesi için asimetri indeksi migren grubunda $\%3,91 \pm 10,214$, kontrol grubunda $\%4,37 \pm 15,418$ olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,236$). CA2–CA3 alanında migren hastalarında $\%17,51 \pm 20,619$, kontrol grubunda ise $\%17,51 \pm 25,31$ asimetri indeksi elde edildi. Her iki grupta da sağ hemisferde daha büyük hacim eğilimi gözlenmekle birlikte, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,912$). CA4–GD bölgesi için migren hastalarında asimetri ortalaması $\%5,19 \pm 9,818$, kontrol grubunda ise $\%3,86 \pm 17,419$ olarak bulundu. Bu fark da anlamlı değildi ($p=0,454$). SR–SL–SM alanında migren grubunda asimetri indeksi ortalama $\%-0,37 \pm 12,426$, kontrol grubunda ise $\%-0,75 \pm 16,691$ olarak ölçüldü. Değerlerin negatif olması sol hemisferin baskın olduğunu göstermekle birlikte bu fark da anlamlı bulunmadı ($p=0,218$). Subiculum bölgesinde migren grubunda ortalama asimetri indeksi $\%-7,09 \pm 10,906$, kontrol grubunda ise $\%-6,49 \pm 15,61$ olup, sol hemisfer baskınlığı iki grupta da izlenmiş fakat aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0,662$).

Migren hastaları ile kadın kontrol grubu kadınların arasında sağ hippocampus ve alt alan hacimleri arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.6’da sunuldu.

Tablo 4.6. Kadınlarda Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması

Bölge (cm ³)	Kadın				p
	Migren Hastaları (Ort±SS)	Migren Hastaları (Ortanca (Min-Maks))	Kontrol Grubu (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ortanca (Min-Maks))	
^a Hippocampus	2,23±0,25	2,24 (1,58-2,86)	2,19±0,29	2,18 (1,26-2,81)	0,41
^b CA1	0,82±0,11	0,83 (0,61-1,07)	0,82±0,11	0,82 (0,49-1,09)	0,93
^a CA2-CA3	0,17±0,02	0,17 (0,10-0,23)	0,17±0,03	0,17 (0,07-0,25)	0,98
^a CA4-GD	0,55±0,07	0,55 (0,40-0,74)	0,54±0,08	0,54 (0,29-0,78)	0,27
^a SR-SL-SM	0,41±0,06	0,41 (0,21-0,55)	0,40±0,06	0,41 (0,17-0,53)	0,34
^a Subiculum	0,25±0,04	0,25 (0,17-0,34)	0,24±0,04	0,25 (0,11-0,33)	0,12

^a: Bağımsız Örneklem t Testi; ^b: Mann-Whitney U Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Hasta ve kontrol grubundaki kadınların, sağ hemisferde yer alan hippocampus ve alt alan hacimleri karşılaştırıldığında; tüm alt alanlarda migren grubunda daha yüksek ortalama hacim değerleri gözlenmesine rağmen, bu farklılıklar anlamlı bulunmadı (p>0,05). Kadınlarda sağ hippocampus hacmi, migren hastalarında ortalama 2,23±0,25 cm³, kontrol grubunda ise 2,19±0,29 cm³ olarak ölçüldü (p=0,41). Sağ CA1 alanı migren grubunda 0,82±0,11 cm³, kontrol grubunda 0,82±0,11 cm³ olarak hesaplandı, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,93). CA2-CA3 bölgesinde, migren hastalarında ortalama hacim 0,17±0,02 cm³, kontrol grubunda ise 0,17±0,03 cm³ olarak hesaplandı. Her iki grup arasında fark bulunmadı (p=0,98). CA4-GD alanı, migren hastalarında ortalama 0,55±0,07 cm³, kontrol grubunda ise 0,54±0,08 cm³ olarak tespit edildi (p=0,27). SR-SL-SM alanı migren hastalarında ortalama hacim 0,41±0,06 cm³, kontrol grubunda ise 0,40±0,06 cm³ olarak hesaplandı (p=0,34). Son olarak, subiculum hacmi migren hastalarında ortalama 0,25±0,04 cm³, kontrol grubunda ise 0,24±0,04 cm³ olarak ölçüldü (p=0,12).

Erkeklerde migren hastaları ile kontrol grubu arasında sağ hippocampus ve alt alan hacimleri arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.7’de sunuldu.

Tablo 4.7. Erkeklerde Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması

		Erkek				
Bölge (cm ³)		Migren Hastaları (Ort±SS)	Migren Hastaları (Ortanca (Min-Maks))	Kontrol Grubu (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ortanca (Min-Maks))	p
Sağ Taraf	^a Hippocampus	2,46±0,29	2,46 (1,66-3,30)	2,33±0,40	2,36 (0,73-2,93)	0,03
	^b CA1	0,92±0,11	0,92 (0,59-1,18)	0,91±0,19	0,93 (0,33-1,69)	0,63
	^a CA2-CA3	0,19±0,03	0,18 (0,08-0,29)	0,18±0,04	0,18 (0,05-0,27)	0,65
	^a CA4-GD	0,60±0,09	0,59 (0,38-0,91)	0,56±0,12	0,56 (0,09-0,80)	0,04
	^a SR-SL-SM	0,45±0,06	0,46 (0,29-0,61)	0,43±0,08	0,43 (0,18-0,57)	0,04
	^a Subiculum	0,27±0,04	0,27 (0,16-0,37)	0,24±0,05	0,25 (0,04-0,34)	<0,001

^a: Bağımsız Örneklem t Testi; ^b: Mann-Whitney U Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Migren hastaları ile kontrol grubundaki erkekler arasında, sağ hippocampus ve alt alanlarının hacimleri karşılaştırıldı. Migren hastalarında sağ hippocampus hacmi ortalama 2,46±0,29 cm³, kontrol grubunda ise 2,33±0,40 cm³ olarak ölçüldü. Erkek migren hastalarında kontrol grubuna göre bu hacmin anlamlı düzeyde daha büyük olduğu saptandı (p=0,03). CA1 alanı için ortalama hacim migren grubunda 0,92±0,11 cm³, kontrol grubunda ise 0,91±0,19 cm³ olarak hesaplandı; ancak bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,63). CA2-CA3 bölgesinde migren hastalarında ortalama hacim 0,19±0,03 cm³, kontrol grubunda 0,18±0,04 cm³ olup, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,65). CA4-GD alanında migren grubunda ortalama hacim 0,60±0,09 cm³, kontrol grubunda ise 0,56±0,12 cm³ olarak bulundu. Migren hastalarında bu alan, kontrol grubuna

göre daha büyüktü ($p=0,04$). SR-SL-SM bölgesinde migren hastalarında ortalama hacim $0,45\pm0,06 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $0,43\pm0,08 \text{ cm}^3$ olup, migren hastalarında kontrol grubuna göre daha büyüktü ($p=0,04$). Subiculum hacmi migren grubunda ortalama $0,27\pm0,04 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $0,24\pm0,05 \text{ cm}^3$ olarak belirlendi. Migren hastalarında kontrol grubuna göre daha büyük gözlemlendi ($p<0,001$).

Migren hastaları ile kontrol grubunun cinsiyete göre sol hippocampus ve alt alan hacimleri arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.8’de sunuldu.

Tablo 4.8. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Cinsiyete Göre Sol Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırılması

Bölge (cm^3)	Kadın			Erkek		
	Migren Hastaları (Ort $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (Ort $\pm$ SS)	p	Migren Hastaları (Ort $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (Ort $\pm$ SS)	p
^a Hippocampus	2,19 $\pm$ 0,24	2,12 $\pm$ 0,33	0,16	2,36 $\pm$ 0,29	2,28 $\pm$ 0,35	0,15
^a CA1	0,81 $\pm$ 0,10	0,79 $\pm$ 0,13	0,35	0,87 $\pm$ 0,10	0,85 $\pm$ 0,14	0,45
^a CA2-CA3	0,14 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,03	0,32	0,15 $\pm$ 0,03	0,16 $\pm$ 0,03	0,78
^a CA4-GD	0,53 $\pm$ 0,06	0,51 $\pm$ 0,09	0,19	0,57 $\pm$ 0,10	0,55 $\pm$ 0,10	0,27
^a SR-SL-SM	0,41 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,07	0,36	0,45 $\pm$ 0,07	0,43 $\pm$ 0,08	0,13
^a Subiculum	0,27 $\pm$ 0,04	0,26 $\pm$ 0,05	0,04	0,29 $\pm$ 0,04	0,26 $\pm$ 0,05	<0,001

^a: Bağımsız Örneklem t Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Gruplar arasında, sol hippocampus ve alt alanlarının hacimleri karşılaştırıldı. Sol tarafta, kadın migren hastalarında hippocampus hacmi ortalama $2,19\pm0,24 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $2,12\pm0,33 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı ve bu fark anlamlı değildi ($p=0,16$). Erkeklerde ise sol hippocampus hacmi migren hastalarında $2,36\pm0,29 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda $2,28\pm0,35 \text{ cm}^3$ olup aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,15$). Sol CA1 hacmi kadın migren hastalarında ortalama $0,81\pm0,10 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $0,79\pm0,13 \text{ cm}^3$

olarak ölçüldü ve bu farklılık anlamlı değildi ($p=0,35$). Erkeklerde ise sol CA1 hacmi migren hastalarında $0,87\pm0,10 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $0,85\pm0,14 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı ve anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p=0,45$). Sol CA2-CA3 hacmi kadın migren hastalarında $0,14\pm0,03 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $0,14\pm0,03 \text{ cm}^3$ olarak belirlendi ($p=0,32$). Erkeklerde ise sol CA2-CA3 hacmi migren hastalarında $0,15\pm0,03 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $0,16\pm0,03 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü ($p=0,78$). Sol CA4-GD alanı kadın migren hastalarında $0,53\pm0,06 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $0,51\pm0,09 \text{ cm}^3$ olarak belirlendi ($p=0,19$). Erkeklerde ise sol CA4-GD alanı migren hastalarında $0,57\pm0,10 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $0,55\pm0,10 \text{ cm}^3$ idi ($p=0,27$). Sol SR-SL-SM alanı kadın migren hastalarında $0,41\pm0,05 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda ise $0,40\pm0,07 \text{ cm}^3$ olarak tespit edildi ($p=0,36$). Erkeklerde ise sol SR-SL-SM alanı migren hastalarında $0,45\pm0,07 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda $0,43\pm0,08 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı ($p=0,13$). Son olarak, sol subiculum alanı kadın migren hastalarında $0,27\pm0,04 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda $0,26\pm0,05 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü. Kadın kontrol grubuna göre kadın migren hastalarının hacmi daha büyük bulundu ($p=0,04$). Erkeklerde ise sol subiculum alanı migren hastalarında $0,29\pm0,04 \text{ cm}^3$, kontrol grubunda $0,26\pm0,05 \text{ cm}^3$ olup, migren hastalarına göre kontrol grubunda daha küçüktü ($p<0,001$).

Kadın migren hastaları ile kadın kontrol grubunun sağ hippocampus ve alt alanlarının normalize edilmiş hacim oranları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.9'da sunuldu.

Tablo 4.9. Kadınlarda Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Hacim Oranlarının Karşılaştırılması

	Bölge (%)*	Kadın				p
		Migren Hastaları (Ort±SS)	Migren Hastaları (Ortanca (Min-Maks))	Kontrol Grubu (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ortanca (Min-Maks))	
Sağ Taraf	^a Hippocampus	0,16±0,023	0,16 (0,12-0,28)	0,16±0,019	0,17 (0,10-0,22)	0,72
	^b CA1	0,06±0,009	0,06 (0,04-0,10)	0,06±0,008	0,06 (0,03-0,08)	0,64
	^a CA2-CA3	0,01±0,002	0,01 (0,00-0,02)	0,01±0,002	0,01 (0,00-0,01)	0,81
	^a CA4-GD	0,04±0,007	0,04 (0,03-0,07)	0,04±0,006	0,04 (0,02-0,05)	0,91
	^a SR-SL-SM	0,03±0,004	0,03 (0,01-0,04)	0,03±0,005	0,03 (0,01-0,04)	0,61
	^a Subiculum	0,01±0,003	0,01 (0,01-0,03)	0,01±0,003	0,01 (0,00-0,02)	0,62

^a: Bağımsız Örneklem t Testi; ^b: Mann-Whitney U Testi, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart Sapma, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). (%)*: Hacim/TH (Toplam Intrakraniyal Hacim)×100%.

Kadınlarda migren grubu ile kontrol grubu arasında, sağ hippocampus ve alt alanlarının normalize edilmiş hacim oranları karşılaştırıldı. Kadın migren hastalarında sağ hippocampus normalize hacmi ortalama %0,17±0,023 iken, kontrol grubunda %0,16±0,019 olarak ölçüldü (p=0,72). CA1 bölgesi için normalize hacim oranları migren grubunda %0,06±0,009, kontrol grubunda ise %0,06±0,008 olarak belirlendi (p=0,64). CA2-CA3 oranı migren hastalarında %0,01±0,002, kontrol grubunda %0,01±0,002 hesaplandı (p=0,81). CA4-GD oranı migren grubunda %0,04±0,007, kontrol grubunda ise %0,04±0,006 idi (p=0,91). SR-SL-SM bölgesinin normalize hacmi migren hastalarında %0,03±0,004, kontrol grubunda %0,03±0,005 olarak bulundu (p=0,61). Subiculum alanında ise migren grubunda %0,01±0,003, kontrol grubunda %0,01±0,003 ölçüldü (p=0,62).

Erkeklerde migren hastaları ile kontrol grubunun sağ hippocampus ve alt alanlarının normalize edilmiş hacim oranları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını

test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.10'da sunuldu.

Tablo 4.10. Erkeklerde Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Hacim Oranlarının Karşılaştırılması

		Erkek				
Bölge (%)*		Migren Hastaları (Ort±SS)	Migren Hastaları (Ortanca (Min-Maks))	Kontrol Grubu (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ortanca (Min-Maks))	P
Sağ Taraf	^a Hippocampus	0,16±0,018	0,16 (0,11-0,21)	0,15±0,027	0,16 (0,05-0,20)	0,19
	^b CA1	0,06±0,008	0,06 (0,03-0,07)	0,06±0,011	0,06 (0,02-0,08)	0,25
	^a CA2-CA3	0,01±0,003	0,01 (0,00-0,01)	0,01±0,003	0,01 (0,00-0,01)	0,69
	^a CA4-GD	0,04±0,006	0,04 (0,02-0,05)	0,03±0,008	0,03 (0,00-0,05)	0,12
	^a SR-SL-SM	0,03±0,004	0,03 (0,02-0,04)	0,02±0,006	0,03 (0,01-0,03)	0,04
	^a Subiculum	0,01±0,003	0,01 (0,01-0,02)	0,01±0,004	0,01 (0,00-0,02)	0,006

^a: Bağımsız Örneklem t Testi; ^b: Mann-Whitney U Testi, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart Sapma, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). (%)*: Hacim/TIH (Toplam Intrakraniyal Hacim)×100%.

Migren hastası erkek bireyler ile kontrol grubundaki erkek bireyler arasında, sağ hemisferde yer alan hippocampus ve alt alanlarının normalize edilmiş hacim oranları karşılaştırıldı. Migren hastalarında sağ hippocampus normalize hacmi ortalama %0,16±0,018, kontrol grubunda ise %0,15±0,027 olarak saptandı (p=0,19). CA1 bölgesi için normalize hacim oranı migren hastalarında ortalama %0,06±0,008, kontrol grubunda %0,06±0,011 olup, bu fark da anlamlı değildi (p=0,25). CA2-CA3 alt alanında migren grubunda %0,01±0,003, kontrol grubunda %0,01±0,003 ölçüldü (p=0,69). CA4-GD alanında migren grubunda normalize hacim %0,04±0,006, kontrol grubunda %0,03±0,008 olarak belirlendi (p=0,12). SR-SL-SM bölgesinde ise migren hastalarında ortalama %0,03±0,004, kontrol grubunda %0,02±0,006 olarak tespit edildi. Erkek migren hastalarında SR-SL-SM bölgesinin normalize edilmiş hacim oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (p=0,04). Subiculum alanı açısından ise migren grubunda normalize hacim %0,01±0,003, kontrol grubunda %0,01±0,004 olarak ölçüldü. Erkek migren

hastalarının, erkek kontrol grubuna göre subiculum hacim oranı daha yüksek bulundu ($p=0,006$).

Migren hastaları ile kontrol grubunun cinsiyete göre sol hippocampus ve alt alanlarının normalize edilmiş hacim oranları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.11’de sunuldu.

Tablo 4.11. Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Cinsiyete Göre Sol Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması

		Kadın			Erkek		
Sol Taraf	Bölge (%)*	Migren Hastaları (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ort±SS)	p	Migren Hastaları (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ort±SS)	p
	^a Hippocampus	0,16±0,021	0,16±0,022	0,92	0,16±0,020	0,15±0,025	0,22
	^a CA1	0,06±0,008	0,06±0,009	0,98	0,05±0,008	0,05±0,010	0,69
	^a CA2-CA3	0,01±0,003	0,01±0,002	0,32	0,01±0,002	0,01±0,003	0,63
	^a CA4-GD	0,04±0,006	0,03±0,007	0,32	0,03±0,007	0,03±0,007	0,33
	^a SR-SL-SM	0,03±0,005	0,03±0,005	0,57	0,03±0,005	0,02±0,006	0,19
	^a Subiculum	0,02±0,004	0,02±0,004	0,25	0,02±0,003	0,01±0,004	0,009

^a: Bağımsız Örneklem t Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). (%)*: Hacim/TIH(Toplam Intrakraniyal Hacim)×100%.

Migren hastaları ile kontrol grubu arasında, sol hemisferde yer alan hippocampus ve alt alanlarının normalize edilmiş hacim oranları karşılaştırıldı. Sol hemisferde ise, kadın migren hastalarında hippocampus hacmi %0,16±0,021, kontrol grubunda %0,16±0,022 olarak hesaplandı ($p=0,92$). Erkeklerde ise sol hippocampus hacmi migren hastalarında %0,16±0,020, kontrol grubunda %0,15±0,025 olarak tespit edildi ($p=0,22$). Sol CA1 hacmi kadın migren hastalarında %0,06±0,008, kontrol grubunda %0,06±0,009 olarak hesaplandı, iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,98$). Erkeklerde ise sol CA1 hacmi migren hastalarında %0,05±0,008, kontrol grubunda %0,05±0,010 olarak

tespit edildi, anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,69$). Sol CA2-CA3 alanı kadın migren hastalarında $\%0,01\pm0,003$, kontrol grubunda $\%0,01\pm0,002$ olarak ölçüldü ($p=0,32$). Erkeklerde sol CA2-CA3 alanı migren hastalarında $\%0,01\pm0,002$, kontrol grubunda $\%0,01\pm0,003$ olarak hesaplandı ve anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,63$). Sol CA4-GD alanı kadın migren hastalarında $\%0,04\pm0,006$, kontrol grubunda $\%0,03\pm0,007$ olarak hesaplandı, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,32$). Erkeklerde ise sol CA4-GD alanı migren hastalarında $\%0,03\pm0,007$, kontrol grubunda $\%0,03\pm0,007$ olarak tespit edildi ($p=0,33$). Sol SR-SL-SM alanı kadın migren hastalarında $\%0,03\pm0,005$, kontrol grubunda $\%0,03\pm0,005$ olarak tespit edildi, bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,57$). Erkeklerde ise sol SR-SL-SM alanı migren hastalarında $\%0,03\pm0,005$, kontrol grubunda $\%0,02\pm0,006$ olarak hesaplandı ($p=0,19$). Son olarak, sol subiculum alanı kadın migren hastalarında $\%0,02\pm0,004$, kontrol grubunda $\%0,02\pm0,004$ olarak saptandı ($p=0,25$). Erkeklerde ise sol subiculum alanı migren hastalarında $\%0,02\pm0,003$, kontrol grubunda $\%0,01\pm0,004$ olarak hesaplandı ve erkek migren hastalarının sol hemisferde subiculum alan hacmi erkek kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,009$).

Kadınlarda migren hastaları ile kontrol grubunun hippocampus ve alt alanlarında asimetri indeks değerlerinin anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.12’da sunuldu.

Tablo 4.12. Kadınlarda Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Asimetri İndekslerinin Hippocampus Alt Alanlarında Karşılaştırılması

	Bölge (%)	Kadın				P
		Migren Hastaları (Ort±SS)	Migren Hastaları (Ortanca (Min-Maks))	Kontrol Grubu (Ort±SS)	Kontrol Grubu (Ortanca (Min-Maks))	
Asimetri İndeksi	^a Hippocampus	2,00±8,75	4,36(-38,6-22,3)	4,03±12,63	3,05(-38,1-76,3)	0,74
	^b CA1	1,98±11,57	4,12(-40,7-22,9)	4,88±13,99	2,34(-41,5-75,3)	0,97
	^a CA2-CA3	15,98±21,78	17,11(-75,7-86,4)	19,25±26,49	19,3(-72,7-135,1)	0,43
	^a CA4-GD	5,22±10,02	5,35(-34,4-27,5)	6,58±14,08	5,231(-27,3-62,8)	0,91
	^a SR-SL-SM	-0,93±12,79	0,09(-50,7-26,1)	-0,08±17,09	-1,7(-43,3-104,4)	0,34
	^a Subiculum	-7,86±11,45	-8,62(-40,0-26,3)	-6,44±16,01	-7,03(-57,5-42,6)	0,65

^a: Bağımsız Örneklem t Testi; ^b: Mann-Whitney U Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Asimetri indeksi, sağ ve sol hemisferdeki hacimlerin farkının, bu iki hemisferin ortalama hacmine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Pozitif değerler sağ hemisferin sol hemisfere göre daha büyük olduğunu, negatif değerler ise sol hemisferin sağa göre daha büyük olduğunu ifade eder.

Kadınlarda migren hastaları ile kontrol grubu arasında, sağ ve sol taraf hippocampus ve alt alanlara ait hacim farklarını yansıtan asimetri indeksleri karşılaştırıldı. Her iki grupta da hippocampus ve alt alanlara ait asimetri indeksleri geniş dağılım gösterdi ve değişkenlik yüksekti. Hippocampus bölgesinde migren grubunda ortalama asimetri indeksi %2,00±8,75, kontrol grubunda ise %4,03±12,63 olarak bulundu (p=0,74). Her iki grupta da hafif sağ dominansı görülmektedir. CA1 alt alanı için migren grubunda ortalama indeks %1,98±11,57, kontrol grubunda ise %4,88±13,99 olarak saptandı (p=0,97). CA2-CA3 bölgesinde migren grubunda %15,98±21,78, kontrol grubunda %19,25±26,49 oranında sağ dominansı bulundu; fark anlamlı olmamakla birlikte, her iki grupta da bu bölge sağ ağırlıklı asimetric görünümdeydi (p=0,43). CA4-GD bölgesinde ortalama asimetri migren hastalarında %5,22±10,02, kontrol grubunda %6,58±14,08 olarak hesaplandı (p=0,91). SR-SL-SM bölgesi her iki grupta da ortalama oldukça simetrik bir dağılım gösterdi (migren:-0,93±12,79; kontrol:-0,08±17,09) ve anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,34). Son olarak, subiculum alanında migren

hastalarında ortalama asimetri indeksi $-%7,86 \pm 11,45$, kontrol grubunda ise $-%6,44 \pm 16,01$ olarak ölçüldü ($p=0,65$).

Erkeklerde migren hastaları ile kontrol grubunun hippocampus ve alt alanlarında asimetri indeks değerlerinin anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla Bağımsız Örneklem t Testi ve Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4.13’de sunuldu.

Tablo 4.13. Erkeklerde Migren Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Asimetri İndekslerinin Hippocampus Alt Alanlarında Karşılaştırılması

	Erkek				P
	Bölge (%)	Migren Hastaları (Ort $\pm$ SS)	Migren Hastaları (Ortanca (Min-Maks))	Kontrol Grubu (Ort $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (Ortanca (Min-Maks))
Asimetri İndeksi	^a Hippocampus	4,11 $\pm$ 7,09	2,4(-24,8-23,9)	1,66 $\pm$ 15,18	2,0(-64,2-72,6)
	^b CA1	5,87 $\pm$ 8,25	5,7(-22,5-25,6)	3,8 $\pm$ 16,93	2,4(-71,8-71,8)
	^a CA2-CA3	19,06 $\pm$ 19,41	20,6(-29,8-66,6)	15,63 $\pm$ 24,05	19,8(-78,6-86,0)
	^a CA4-GD	5,17 $\pm$ 9,68	4,3(-21,4-37,4)	0,91 $\pm$ 20,14	2,5(-75,5-78,9)
	^a SR-SL-SM	0,19 $\pm$ 12,11	-1,2(-36,2-37,1)	-1,47 $\pm$ 16,36	-2,4(-32,7-80,2)
	^a Subiculum	-6,32 $\pm$ 10,35	-8,3(-25,8-18,3)	-6,55 $\pm$ 15,29	-7,6(-47,3-43,3)

^a: Bağımsız Örneklem t Testi; ^b: Mann-Whitney U Testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Asimetri indeksi, sağ ve sol hemisferdeki hacimlerin farkının, bu iki hemisferin ortalama hacmine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Pozitif değerler sağ hemisferin sol hemisfere göre daha büyük olduğunu, negatif değerler ise sol hemisferin sağa göre daha büyük olduğunu ifade eder.

Erkeklerde migren hastaları ile kontrol grubu arasında, sağ ve sol hemisferdeki hippocampus ve alt alanlara ait hacim farklarını yansıtan asimetri indeksleri karşılaştırıldı. Her iki grupta da asimetri indeksleri geniş dağılım gösterdi ve farklılık yüksek bulundu. Hippocampus bölgesinde, migren hastalarında ortalama asimetri indeksi $4,11 \pm 7,09$, kontrol grubunda ise $1,66 \pm 15,18$ olarak hesaplandı ($p=0,11$). CA1 alt alanı için, migren grubunda ortalama indeks $5,87 \pm 8,25$, kontrol grubunda ise $3,83 \pm 16,93$ olarak belirlendi ($p=0,12$). CA2-CA3 bölgesinde, migren hastalarında

ortalama $\%19,06 \pm 19,41$, kontrol grubunda ise $\%15,63 \pm 24,05$ oranında sağ dominansı gözlemlendi; fark anlamlı değildi ($p=0,53$). CA4-GD alanında, migren grubunda ortalama indeks $\%5,17 \pm 9,68$, kontrol grubunda ise $\%0,91 \pm 20,14$ olarak ölçüldü ($p=0,26$). SR-SL-SM alanında ise migren grubunda ortalama asimetri $\%0,19 \pm 12,11$, kontrol grubunda ise $-\%1,47 \pm 16,36$ bulundu; her iki grupta da simetrik dağılım görüldü ve anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,34$). Subiculum bölgesinde, migren grubunda ortalama asimetri indeksi $-\%6,32 \pm 10,35$, kontrol grubunda ise $-\%6,55 \pm 15,29$ olarak hesaplandı; her iki grupta da sol dominans görüldü ancak bu fark anlamlı bulunmadı ($p=1,00$).

4.4. Baş ağrısının Sıklığına ve Süresine Göre Hippocampus ve Alt Alanlarının Hacimsel Değerlendirilmesi

Baş ağrısı sıklığının, sağ hippocampus ve alt alan hacimleri üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla dört farklı gruba ayrılan hasta grubu arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Yapılan analiz sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.14'de sunuldu.

Tablo 4.14. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırmalı Analizi

	Bölge (cm ³)	Ağrı Sıklığı				F	p
		Grup 1 1-4 gün/ay (Ort±SS) (n=56)	Grup 2 5-9 gün/ay (Ort±SS) (n=34)	Grup 3 10-14 gün/ay (Ort±SS) (n=19)	Grup 4 14 + gün/ay (Ort±SS) (n=16)		
Sağ Taraf	Hippocampus	2,38±0,33	2,30±0,26	2,31±0,23	2,39±0,28	0,678	0,56
	CA1	0,89±0,13	0,85±0,12	0,87±0,10	0,89±0,12	0,833	0,47
	CA2-CA3	0,18±0,03	0,17±0,03	0,17±0,02	0,19±0,03	1,072	0,36
	CA4-GD	0,59±0,09	0,56±0,07	0,56±0,06	0,58±0,07	1,000	0,39
	SR-SL-SM	0,43±0,07	0,43±0,06	0,43±0,04	0,44±0,06	0,086	0,96
	Subiculum	0,26±0,44	0,26±0,04	0,26±0,04	0,27±0,04	0,140	0,93

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Ağrı sıklığına göre migren hastalarında sağ hippocampus ve alt alan hacimleri incelendi. Sağ hemisferde, hippocampus hacmi Grup 1’de ortalama 2,38±0,33 cm³, Grup 2’de 2,30±0,26 cm³, Grup 3’te 2,31±0,23 cm³ ve Grup 4’te 2,39±0,28 cm³ olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (F=0,678, p=0,56). Sağ CA1 hacmi sırasıyla Grup 1’de 0,89±0,13 cm³, Grup 2’de 0,85±0,12 cm³, Grup 3’te 0,87±0,10 cm³ ve Grup 4’te 0,89±0,12 cm³ olarak tespit edildi, bu fark da anlamlı değildi (F=0,833, p=0,47). Sağ CA2-CA3 alanı Grup 1’de 0,18±0,03 cm³, Grup 2’de 0,17±0,03 cm³, Grup 3’te 0,17±0,02 cm³ ve Grup 4’te 0,19±0,03 cm³ olarak belirlendi (F=1,072, p=0,36). Sağ CA4-GD hacmi Grup 1’de 0,59±0,09 cm³, Grup 2’de 0,56±0,07 cm³, Grup 3’te 0,56±0,06 cm³ ve Grup 4’te 0,58±0,07 cm³ olarak hesaplandı (F=1,000, p=0,39). Sağ SR-SL-SM alanı Grup 1’de 0,43±0,07 cm³, Grup 2’de 0,43±0,06 cm³, Grup 3’te 0,43±0,04 cm³ ve Grup 4’te 0,44±0,06 cm³ olarak belirlendi (F=0,086, p=0,96). Subiculum hacmi Grup 1’de 0,26±0,44 cm³, Grup 2’de 0,26±0,04 cm³, Grup 3’te 0,26±0,04 cm³ ve Grup 4’te 0,27±0,04 cm³ olarak tespit edildi ve bu farklılık anlamlı değildi (F=0,140, p=0,93).

Baş ağrısı sıklığının, sol hippocampus ve alt alan hacimleri üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla dört farklı gruba ayrılan hasta grupları arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Elde edilen bulgular Tablo 4.15'te sunuldu.

Tablo 4.15. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Sol Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırmalı Analizi

	Bölge (cm ³)	Ağrı Sıklığı				F	p
		Grup 1 1-4 gün/ay (Ort±SS) (n=56)	Grup 2 5-9 gün/ay (Ort±SS) (n=34)	Grup 3 10-14 gün/ay (Ort±SS) (n=19)	Grup 4 14 + gün/ay (Ort±SS) (n=16)		
Sol Taraf	Hippocampus	2,33±0,29 ^a	2,19±0,2 ^b	2,19±0,29 ^{abc}	2,36±0,21 ^{ac}	2,787	0,04
	CA1	0,86±0,11 ^{ac}	0,81±0,10 ^b	0,81±0,10 ^{ab}	0,88±0,09 ^c	3,140	0,02
	CA2-CA3	0,15±0,03	0,15±0,03	0,14±0,04	0,15±0,03	0,881	0,45
	CA4-GD	0,57±0,09	0,53±0,07	0,53±0,09	0,55±0,06	2,009	0,11
	SR-SL-SM	0,44±0,06 ^{ac}	0,41±0,06 ^b	0,42±0,06 ^{ab}	0,47±0,05 ^c	3,102	0,02
	Subiculum	0,29±0,04	0,28±0,04	0,27±0,04	0,29±0,02	0,993	0,39

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Sol hippocampus hacmi, Grup 1'de 2,33±0,29 cm³, Grup 2'de 2,19±0,20 cm³, Grup 3'te 2,19±0,29 cm³ ve Grup 4'te 2,36±0,21 cm³ olarak ölçüldü. Elde edilen bulgulara göre, Grup 1'in hippocampus hacmi, Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Grup 2, Grup 4'e göre daha düşük hippocampus hacmine sahip olduğu tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (F=2,787, p=0,04). Sol CA1 hacmi ise Grup 1'de 0,86±0,11 cm³, Grup 2'de 0,81±0,10 cm³, Grup 3'te 0,81±0,10 cm³ ve Grup 4'te 0,88±0,09 cm³ olarak tespit edildi. Grup 1'in CA1 hacmi, Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Grup 4'teki bireylerin, Grup 2 ve 3'e göre daha yüksek CA1 hacmine sahip oldukları belirlendi. Gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulundu (F=3,140, p=0,02). Sol CA2-CA3 hacmi Grup 1'de 0,15±0,03 cm³, Grup 2'de 0,15±0,03 cm³, Grup 3'te 0,14±0,04 cm³ ve Grup 4'te 0,15±0,03 cm³ olarak

hesaplandı, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($F=0,881$, $p=0,45$). Sol CA4-GD hacmi Grup 1’de $0,57\pm0,09$ cm³, Grup 2’de $0,53\pm0,07$ cm³, Grup 3’te $0,53\pm0,09$ cm³ ve Grup 4’te $0,55\pm0,06$ cm³ olarak belirlendi ($F=2,009$, $p=0,11$). Sol SR-SL-SM alanı ise Grup 1’de $0,44\pm0,06$ cm³, Grup 2’de $0,41\pm0,06$ cm³, Grup 3’te $0,42\pm0,06$ cm³ ve Grup 4’te $0,47\pm0,05$ cm³ olarak tespit edildi. Grup 1’in SR-SL-SM hacmi, Grup 2’ye göre daha yüksek olup anlamlı düzeyde farklıdır. Benzer şekilde, Grup 4’ün hacmi, Grup 2 ve 3’e göre anlamlı olarak daha büyüktür. Gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulundu ($F=3,102$, $p=0,02$). Son olarak, sol subiculum hacmi Grup 1’de $0,29\pm0,04$ cm³, Grup 2’de $0,28\pm0,04$ cm³, Grup 3’te $0,27\pm0,04$ cm³ ve Grup 4’te $0,29\pm0,02$ cm³ olarak hesaplandı ($F=0,993$, $p=0,39$).

Baş ağrısı sıklığının, sağ hippocampus ve alt alanlarında normalize edilmiş hacim oranları ile ilişkisini belirlemek amacıyla dört farklı gruba ayrılan hastalar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Elde edilen bulgular Tablo 4.16’de sunuldu.

Tablo 4.16. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması

	Bölge (%)*	Ağrı Sıklığı				F	p
		Grup 1 1-4 gün/ay (Ort±SS) (n=56)	Grup 2 5-9 gün/ay (Ort±SS) (n=34)	Grup 3 10-14 gün/ay (Ort±SS) (n=19)	Grup 4 14 + gün/ay (Ort±SS) (n=16)		
Sağ Taraf	Hippocampus	0,16±0,024	0,16±0,017	0,16±0,015	0,17±0,019	0,807	0,49
	CA1	0,06±0,009	0,06±0,009	0,06±0,007	0,06±0,008	0,803	0,49
	CA2-CA3	0,01±0,003	0,01±0,002	0,01±0,002	0,01±0,002	1,754	0,16
	CA4-GD	0,04±0,007	0,04±0,005	0,04±0,005	0,04±0,006	0,722	0,54
	SR-SL-SM	0,03±0,005	0,03±0,004	0,03±0,003	0,03±0,004	0,570	0,63
	Subiculum	0,01±0,004	0,01±0,002	0,01±0,003	0,01±0,003	0,330	0,80

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). (%)*: Hacim/TIH (Toplam Intrakraniyal Hacim)×100%.

Sağ tarafın normalize edilmiş hippocampus oranı Grup 1’de $0,16 \pm 0,024$, Grup 2’de $0,16 \pm 0,017$, Grup 3’te $0,16 \pm 0,015$ ve Grup 4’te $0,17 \pm 0,019$ olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($F=0,807$, $p=0,49$). CA1 oranı Grup 1’de $0,06 \pm 0,009$, Grup 2’de $0,06 \pm 0,009$, Grup 3’te $0,06 \pm 0,007$ ve Grup 4’te $0,06 \pm 0,008$ olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($F=0,803$, $p=0,49$). CA2-CA3 oranı Grup 1’de $0,01 \pm 0,003$, Grup 2’de $0,01 \pm 0,002$, Grup 3’te $0,01 \pm 0,002$ ve Grup 4’te $0,01 \pm 0,002$ olarak hesaplandı ($F=1,754$, $p=0,16$). CA4-GD oranı Grup 1’de $0,04 \pm 0,007$, Grup 2’de $0,04 \pm 0,005$, Grup 3’te $0,04 \pm 0,005$ ve Grup 4’te $0,04 \pm 0,006$ olarak tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($F=0,722$, $p=0,54$). SR-SL-SM oranı Grup 1’de $0,03 \pm 0,005$, Grup 2’de $0,03 \pm 0,004$, Grup 3’te $0,03 \pm 0,003$ ve Grup 4’te $0,03 \pm 0,004$ olarak hesaplandı ($F=0,570$, $p=0,63$). Subiculum oranı Grup 1’de $0,01 \pm 0,004$, Grup 2’de $0,01 \pm 0,002$, Grup 3’te $0,01 \pm 0,003$ ve Grup 4’te $0,01 \pm 0,003$ olarak hesaplandı, bu fark anlamlı bulunmadı ($F=0,330$, $p=0,80$).

Baş ağrısı sıklığının, sol hippocampus ve alt alanlarında normalize edilmiş hacim oranları ile ilişkisini belirlemek amacıyla dört farklı gruba ayrılan hastalar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Elde edilen bulgular Tablo 4.17’de sunuldu.

Tablo 4.17. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Sol Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması

Bölge (%)*	Ağrı Sıklığı				F	p
	Grup 1 1-4 gün/ay (Ort±SS) (n=56)	Grup 2 5-9 gün/ay (Ort±SS) (n=34)	Grup 3 10-14 gün/ay (Ort±SS) (n=19)	Grup 4 14 + gün/ay (Ort±SS) (n=16)		
Hippocampus	0,16±0,022 ^{ab}	0,15±0,018 ^a	0,15±0,02 ^a	0,17±0,016 ^b	2,893	0,03
CA1	0,06±0,009 ^{ab}	0,05±0,007 ^a	0,05±0,007 ^a	0,06±0,008 ^b	2,945	0,03
CA2-CA3	0,01±0,002	0,01±0,003	0,01±0,003	0,01±0,003	0,848	0,47
CA4-GD	0,04±0,007	0,03±0,005	0,03±0,007	0,04±0,005	1,492	0,22
SR-SL-SM	0,03±0,005 ^a	0,03±0,004 ^a	0,03±0,005 ^a	0,03±0,004 ^b	3,998	0,009
Subiculum	0,02±0,004	0,02±0,003	0,01±0,003	0,02±0,002	0,985	0,40

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). (%)*: Hacim/TIH (Toplam Intrakraniyal hacim)×100%.

Sol tarafın normalize edilmiş hippocampus oranı Grup 1’de %0,16±0,022, Grup 2’de %0,15±0,018, Grup 3’te %0,15±0,02 ve Grup 4’te %0,17±0,016 olarak hesaplandı. Grup 4’ün normalize edilmiş hippocampus oranı, Grup 2 ve Grup 3’e kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (F=2,893, p=0,03). Sol CA1 oranı Grup 1’de %0,06±0,009, Grup 2’de %0,05±0,007, Grup 3’te %0,05±0,007 ve Grup 4’te %0,06±0,008 olarak hesaplandı. Grup 4’ün CA1 oranı, Grup 2 ve Grup 3’e göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Gruplar arasındaki bu fark anlamlıydı (F=2,945, p=0,03). CA2-CA3 oranı Grup 1’de %0,01±0,002, Grup 2’de %0,01±0,003, Grup 3’te %0,01±0,003 ve Grup 4’te %0,01±0,003 olarak tespit edildi, bu fark anlamlı değildi (F=0,848, p=0,47). CA4-GD oranı Grup 1’de %0,04±0,007, Grup 2’de %0,03±0,005, Grup 3’te %0,03±0,007 ve Grup 4’te %0,04±0,005 olarak ölçüldü (F=1,492, p=0,22). SR-SL-SM oranı Grup 1’de %0,03±0,005, Grup 2’de %0,03±0,004, Grup 3’te %0,03±0,005 ve Grup 4’te %0,03±0,004 olarak hesaplandı. Grup 4’teki bireylerin SR-SL-SM oranı, diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti

($F=3,998$, $p=0,009$). Subiculum alanı Grup 1’de $\%0,02\pm0,004$, Grup 2’de $\%0,02\pm0,003$, Grup 3’te $\%0,01\pm0,003$ ve Grup 4’te $\%0,02\pm0,002$ olarak hesaplandı ($F=0,985$, $p=0,40$).

Baş ağrısı sıklığının, hippocampus ve alt alanlarının asimetri indeksleri ile ilişkisini belirlemek amacıyla dört farklı gruba ayrılan hastalar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Elde edilen bulgular Tablo 4.18’de sunuldu.

Tablo 4.18. Baş Ağrısı Sıklığına Göre Asimetri İndekslerinin Hippocampus ve Alt Alanlarında Karşılaştırılması

	Bölge (%)	Ağrı Sıklığı				F	p
		Grup 1 1-4 gün/ay (Ort $\pm$ SS) (n=56)	Grup 2 5-9 gün/ay (Ort $\pm$ SS) (n=34)	Grup 3 10-14 gün/ay (Ort $\pm$ SS) (n=19)	Grup 4 14 + gün/ay (Ort $\pm$ SS) (n=16)		
Asimetri İndeksi	Hippocampus	1,83 $\pm$ 9,06	4,73 $\pm$ 6,88	5,77 $\pm$ 6,19	0,50 $\pm$ 7,18	2,262	0,08
	CA1	3,35 $\pm$ 10,93	4,67 $\pm$ 10,16	7,46 $\pm$ 7,57	0,03 $\pm$ 9,66	1,679	0,17
	CA2-CA3	13,19 $\pm$ 21,39	17,89 $\pm$ 16,08	23,24 $\pm$ 22,58	25,04 $\pm$ 21,97	2,076	0,10
	CA4-GD	3,75 $\pm$ 9,83	6,61 $\pm$ 9,19	6,90 $\pm$ 11,52	5,18 $\pm$ 8,99	0,827	0,48
	SR-SL-SM	-2,08 $\pm$ 12,56 ^{ac}	4,11 $\pm$ 11,8 ^b	2,16 $\pm$ 10,6 ^{ab}	-6,94 $\pm$ 12,04 ^c	3,838	0,01
	Subiculum	-7,82 $\pm$ 11,17	-6,11 $\pm$ 11,36	-4,22 $\pm$ 8,74	-10,06 $\pm$ 11,18	1,008	0,39

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Asimetri indeksi, sağ ve sol hemisferdeki hacimlerin farkının, bu iki hemisferin ortalama hacmine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Pozitif değerler sağ hemisferin sol hemisfere göre daha büyük olduğunu, negatif değerler ise sol hemisferin sağa göre daha büyük olduğunu ifade eder.

Hippocampus hacmi için asimetri indeksi Grup 1’de $1,83\pm9,06$, Grup 2’de $4,73\pm6,88$, Grup 3’te $5,77\pm6,19$ ve Grup 4’te $0,50\pm7,18$ olarak hesaplandı, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($F=2,262$, $p=0,08$). CA1 asimetri indeksi Grup 1’de $3,35\pm10,93$, Grup 2’de $4,67\pm10,16$, Grup 3’te $7,46\pm7,57$ ve Grup 4’te $0,03\pm9,66$ olarak tespit edildi ($F=1,679$, $p=0,17$). CA2-CA3 asimetri indeksi Grup 1’de $13,19\pm21,39$, Grup 2’de $17,89\pm16,08$, Grup 3’te $23,24\pm22,58$ ve Grup 4’te $25,04\pm21,97$ olarak hesaplandı ($F=2,076$, $p=0,10$). CA4-GD asimetri indeksi Grup 1’de $3,75\pm9,83$, Grup 2’de $6,61\pm9,19$, Grup 3’te $6,90\pm11,52$ ve Grup 4’te $5,18\pm8,99$ olarak ölçüldü ($F=0,827$, $p=0,48$). SR-SL-

SM alanı asimetri indeksi Grup 1’de $-2,08 \pm 12,56$, Grup 2’de $4,11 \pm 11,8$, Grup 3’te $2,16 \pm 10,61$ ve Grup 4’te $-6,94 \pm 12,04$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($F=3,838$, $p=0,01$). Grup 2’nin asimetri indeksi, Grup 1 ve Grup 4’ten anlamlı düzeyde daha yüksektir. Bu bulgu, Grup 2’de SR-SL-SM alanında sağ hemisfer hacminin sol hemisferden belirgin şekilde daha büyük olduğunu, buna karşın Grup 1 ve özellikle Grup 4’te sol hemisfer hacimlerinin sağ hemisfere göre daha büyük olduğunu göstermektedir. Son olarak, subiculum asimetri indeksi Grup 1’de $-7,82 \pm 11,17$, Grup 2’de $-6,11 \pm 11,36$, Grup 3’te $-4,22 \pm 8,74$ ve Grup 4’te $-10,06 \pm 11,18$ olarak hesaplandı ($F=1,008$, $p=0,39$).

Baş ağrısı süresinin, sağ hippocampus ve alt alan hacimleri ile ilişkisini belirlemek amacıyla üç farklı gruba ayrılan hastalar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Elde edilen bulgular Tablo 4.19’da sunuldu.

Tablo 4.19. Baş Ağrısı Süresine Göre Sağ Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırmalı Analizi

		Baş Ağrısı Süresi			F	p
	Bölge (cm ³)	Grup A 0-24 saat (Ort±SS)(n=66)	Grup B 24-72 saat (Ort±SS)(n=41)	Grup C 72 saat + (Ort±SS)(n=18)		
Sağ Taraf	Hippocampus	2,32±0,27	2,42±0,31	2,27±0,30	2,014	0,13
	CA1	0,86±0,11	0,90±0,12	0,85±0,14	1,244	0,29
	CA2-CA3	0,18±0,03	0,18±0,03	0,17±0,03	1,165	0,31
	CA4-GD	0,57±0,08	0,60±0,09	0,55±0,06	2,276	0,10
	SR-SL-SM	0,43±0,06	0,45±0,05	0,41±0,07	1,916	0,15
	Subiculum	0,26±0,04	0,27±0,04	0,26±0,04	0,307	0,73

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Baş ağrısı süresine göre migren hastalarında sağ hippocampus ve alt alan hacimleri incelendi. Sağ hippocampus hacmi Grup A'da ortalama $2,32 \pm 0,27 \text{ cm}^3$, Grup B'de $2,42 \pm 0,31 \text{ cm}^3$ ve Grup C'de $2,27 \pm 0,30 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı ($F=2,014$, $p=0,13$). Sağ CA1 hacmi Grup A'da $0,86 \pm 0,11 \text{ cm}^3$, Grup B'de $0,90 \pm 0,12 \text{ cm}^3$ ve Grup C'de $0,85 \pm 0,14 \text{ cm}^3$ olarak belirlendi ve bu farklılık anlamlı bulunmadı ($F=1,244$, $p=0,29$). Sağ CA2-CA3 alanı Grup A'da $0,18 \pm 0,03 \text{ cm}^3$, Grup B'de $0,18 \pm 0,03 \text{ cm}^3$ ve Grup C'de $0,17 \pm 0,03 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($F=1,165$, $p=0,31$). Sağ CA4-GD hacmi Grup A'da $0,57 \pm 0,08 \text{ cm}^3$, Grup B'de $0,60 \pm 0,09 \text{ cm}^3$ ve Grup C'de $0,55 \pm 0,06 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü, ancak anlamlı bir fark bulunmadı ($F=2,276$, $p=0,10$). Sağ SR-SL-SM alanı Grup A'da $0,43 \pm 0,06 \text{ cm}^3$, Grup B'de $0,45 \pm 0,05 \text{ cm}^3$ ve Grup C'de $0,41 \pm 0,07 \text{ cm}^3$ olarak belirlendi ve gruplar arasındaki fark yoktu ($F=1,916$, $p=0,15$). Sağ subiculum alanı ise Grup A'da $0,26 \pm 0,04 \text{ cm}^3$, Grup B'de $0,27 \pm 0,04 \text{ cm}^3$ ve Grup C'de $0,26 \pm 0,04 \text{ cm}^3$ olarak tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($F=0,307$, $p=0,73$).

Baş ağrısı süresinin, sol hippocampus ve alt alan hacimleri ile ilişkisini belirlemek amacıyla üç farklı gruba ayrılan hastalar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Yapılan analiz sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.20'de sunuldu.

Tablo 4.20. Baş Ağrısı Süresine Göre Sol Hippocampus ve Alt Alan Hacimlerinin Karşılaştırmalı Analizi

		Baş Ağrısı Süresi			F	p
	Bölge (cm ³)	Grup A	Grup B	Grup C		
		0-24 saat (Ort±SS) (n=66)	24-72 saat (Ort±SS) (n=41)	72 saat + (Ort±SS)(n=18)		
Sol Taraf	Hippocampus	2,25±0,25	2,32±0,33	2,26±0,26	0,657	0,53
	CA1	0,83±0,09	0,85±0,12	0,84±0,12	0,449	0,63
	CA2-CA3	0,15±0,03	0,16±0,03	0,15±0,03	1,025	0,36
	CA4-GD	0,54±0,08	0,56±0,10	0,55±0,07	0,340	0,71
	SR-SL-SM	0,43±0,06	0,45±0,07	0,42±0,05	1,243	0,29
	Subiculum	0,28±0,04	0,28±0,04	0,27±0,03	0,380	0,68

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Sol hippocampus hacmi Grup A'da ortalama 2,25±0,25 cm³, Grup B'de 2,32±0,33 cm³ ve Grup C'de 2,26±0,26 cm³ olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (F=0,657, p=0,53). CA1 hacmi Grup A'da 0,83±0,09 cm³, Grup B'de 0,85±0,12 cm³ ve Grup C'de 0,84±0,12 cm³ olarak belirlendi ve bu fark bulunmadı (F=0,449, p=0,63). CA2-CA3 hacmi ise Grup A'da 0,15±0,03 cm³, Grup B'de 0,16±0,03 cm³ ve Grup C'de 0,15±0,03 cm³ olarak ölçüldü, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (F=1,025, p=0,36). CA4-GD hacmi Grup A'da 0,54±0,08 cm³, Grup B'de 0,56±0,10 cm³ ve Grup C'de 0,55±0,07 cm³ olarak hesaplandı ve bu farklılık yoktu (F=0,340, p=0,71). SR-SL-SM alanı Grup A'da 0,43±0,06 cm³, Grup B'de 0,45±0,07 cm³ ve Grup C'de 0,42±0,05 cm³ olarak belirlendi, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (F=1,243, p=0,29). Subiculum hacmi ise Grup A'da 0,28±0,04 cm³, Grup B'de 0,28±0,04 cm³ ve Grup C'de 0,27±0,03 cm³ olarak hesaplandı ve bu fark anlamlı bulunmadı (F=0,380, p=0,68).

Baş ağrısı süresinin, sağ hippocampus ve alt alanlarında normalize edilmiş hacim oranları ile ilişkisini etkisini belirlemek amacıyla üç farklı gruba ayrılan hastalar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Elde edilen bulgular Tablo 4.21’de sunuldu.

Tablo 4.21. Baş Ağrısı Süresine Göre Sağ Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması

Bölge (%)*	Baş Ağrısı Süresi			F	p
	Grup A 0-24 saat (Ort±SS)(n=66)	Grup B 24-72 saat (Ort±SS) (n=41)	Grup C 72 saat + (Ort±SS)(n=18)		
Hippocampus	0,16±0,022	0,16±0,020	0,17±0,014	0,215	0,80
CA1	0,06±0,009	0,06±0,010	0,06±0,007	0,287	0,75
CA2-CA3	0,01±0,003	0,01±0,003	0,01±0,002	0,148	0,86
CA4-GD	0,04±0,007	0,04±0,006	0,04±0,004	0,063	0,93
SR-SL-SM	0,03±0,005	0,03±0,003	0,03±0,004	0,141	0,86
Subiculum	0,01±0,003	0,01±0,003	0,02±0,003	1,037	0,35

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). (%)*: Hacim/TIH (Toplam Intrakraniyal hacim)×100%.

Sağ hemisferde, hippocampus oranı Grup A’da %0,16±0,022, Grup B’de %0,16±0,02 ve Grup C’de %0,17±0,014 olup, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($F=0,215$, $p=0,80$). CA1 oranı Grup A’da %0,06±0,009, Grup B’de %0,06±0,01 ve Grup C’de %0,06±0,007 olup, bu fark anlamlı değildi ($F=0,287$, $p=0,75$). CA2-CA3 oranı Grup A’da %0,01±0,003, Grup B’de %0,01±0,003 ve Grup C’de %0,01±0,002 olup, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($F=0,148$, $p=0,86$). CA4-GD oranı Grup A’da %0,04±0,007, Grup B’de %0,04±0,006 ve Grup C’de %0,04±0,004 olup, bu farklılık anlamlı değildi ($F=0,063$, $p=0,93$). SR-SL-SM oranı Grup A’da %0,03±0,005, Grup B’de %0,03±0,003 ve Grup C’de %0,03±0,004 olarak hesaplandı, anlamlı bir fark bulunmadı ($F=0,141$, $p=0,86$). Subiculum oranı Grup A’da %0,01±0,003,

Grup B’de $0,01 \pm 0,003$ ve Grup C’de $0,02 \pm 0,003$ olup, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($F=1,037$, $p=0,35$).

Baş ağrısı süresinin, sol hippocampus ve alt alanlarında normalize edilmiş hacim oranları ile ilişkisini belirlemek amacıyla üç farklı gruba ayrılan hastalar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Elde edilen bulgular Tablo 4.22’de sunuldu.

Tablo 4.22. Baş Ağrısı Süresine Göre Sol Tarafın Normalize Edilmiş Hippocampus ve Alt Alan Oranlarının Karşılaştırılması

	Bölge (%)*	Baş Ağrısı Süresi			F	p
		Grup A 0-24 saat (Ort $\pm$ SS)(n=66)	Grup B 24-72 saat (Ort $\pm$ SS)(n=41)	Grup C 72 saat + (Ort $\pm$ SS)(n=18)		
Sol Taraf	Hippocampus	0,16 $\pm$ 0,021	0,16 $\pm$ 0,022	0,17 $\pm$ 0,015	1,122	0,32
	CA1	0,06 $\pm$ 0,008	0,06 $\pm$ 0,009	0,06 $\pm$ 0,007	1,031	0,36
	CA2-CA3	0,01 $\pm$ 0,003	0,01 $\pm$ 0,003	0,01 $\pm$ 0,002	1,132	0,32
	CA4-GD	0,03 $\pm$ 0,006	0,03 $\pm$ 0,007	0,04 $\pm$ 0,004	1,349	0,26
	SR-SL-SM	0,03 $\pm$ 0,005	0,03 $\pm$ 0,005	0,03 $\pm$ 0,004	0,300	0,74
	Subiculum	0,02 $\pm$ 0,004	0,02 $\pm$ 0,003	0,02 $\pm$ 0,003	0,627	0,53

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). (%)*: Hacim/TIH (Toplam Intrakraniyal hacim) $\times$ 100%.

Sol hemisferde, hippocampus oranı Grup A’da $0,16 \pm 0,021$, Grup B’de $0,16 \pm 0,022$ ve Grup C’de $0,17 \pm 0,015$ olarak hesaplandı, bu fark anlamlı değildi ($F=1,122$, $p=0,32$). CA1 oranı Grup A’da $0,06 \pm 0,008$, Grup B’de $0,06 \pm 0,009$ ve Grup C’de $0,06 \pm 0,007$ olup, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($F=1,031$, $p=0,36$). CA2-CA3 oranı Grup A’da $0,01 \pm 0,003$, Grup B’de $0,01 \pm 0,003$ ve Grup C’de $0,01 \pm 0,002$ olarak tespit edildi, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($F=1,132$, $p=0,32$). CA4-GD oranı Grup A’da $0,03 \pm 0,006$, Grup B’de $0,03 \pm 0,007$ ve Grup C’de $0,04 \pm 0,004$ olup, bu fark anlamlı değildi ($F=1,349$, $p=0,26$). SR-SL-SM oranı Grup A’da $0,03 \pm 0,005$, Grup B’de $0,03 \pm 0,005$ ve Grup C’de $0,03 \pm 0,004$ olarak

hesaplandı, anlamlı bir fark bulunmadı ($F=0,300$, $p=0,74$). Son olarak, subiculum oranı Grup A'da $0,02\pm0,004$, Grup B'de $0,02\pm0,003$ ve Grup C'de $0,02\pm0,003$ olup, bu fark anlamlı değildi ($F=0,627$, $p=0,53$).

Baş ağrısı süresinin, hippocampus ve alt alanlarının asimetri indeksleri ile ilişkisini belirlemek amacıyla üç farklı gruba ayrılan hastalar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Elde edilen bulgular Tablo 4.23'te sunuldu.

Tablo 4.23. Baş Ağrısı Süresine Göre Asimetri İndekslerinin Hippocampus ve Alt Alanlarında Karşılaştırılması

Bölge (%)	Baş Ağrısı Süresi			F	p
	Grup A 0-24 saat (Ort $\pm$ SS)(n=66)	Grup B 24-72 saat (Ort $\pm$ SS)(n=41)	Grup C 72 saat + (Ort $\pm$ SS)(n=18)		
Hippocampus	2,85 $\pm$ 8,37	4,48 $\pm$ 7,55	0,50 $\pm$ 7,35	1,602	0,20
CA1	3,63 $\pm$ 10,80	5,40 $\pm$ 10,31	1,53 $\pm$ 7,25	0,948	0,39
CA2-CA3	19,13 $\pm$ 21,28	17,18 $\pm$ 19,60	12,32 $\pm$ 20,61	0,776	0,46
CA4-GD	5,29 $\pm$ 10,03 ^{ab}	7,48 $\pm$ 9,31 ^a	-0,37 $\pm$ 8,25 ^b	4,226	0,01
SR-SL-SM	-0,51 $\pm$ 12,75	0,58 $\pm$ 12,35	-2,04 $\pm$ 11,84	0,285	0,75
Subiculum	-8,66 $\pm$ 10,97	-5,89 $\pm$ 10,79	-4,11 $\pm$ 10,52	1,620	0,20

F: Tek-Yönlü Varyans Analizi (ANOVA). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Farklı üst simgeler istatistiksel önemi gösterir. CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus, SR/SL/SM: Stratum Radiatum/Stratum Lacunosum/Stratum Moleculare. Kalın yazılmış bölümler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Asimetri indeksi, sağ ve sol hemisferdeki hacimlerin farkının, bu iki hemisferin ortalama hacmine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Pozitif değerler sağ hemisferin sol hemisfere göre daha büyük olduğunu, negatif değerler ise sol hemisferin sağa göre daha büyük olduğunu ifade eder.

Hippocampus hacmi için asimetri indeksi Grup A'da $2,85\pm8,37$, Grup B'de $4,48\pm7,55$ ve Grup C'de $0,50\pm7,35$ olarak hesaplandı, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($F=1,602$, $p=0,20$). CA1 asimetri indeksi Grup A'da $3,63\pm10,80$, Grup B'de $5,40\pm10,31$ ve Grup C'de $1,53\pm7,25$ olarak tespit edildi, bu fark anlamlı değildi ($F=0,948$, $p=0,39$). CA2-CA3 asimetri indeksi Grup A'da $19,13\pm21,28$, Grup B'de $17,18\pm19,60$ ve Grup C'de $12,32\pm20,61$ olarak hesaplandı, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($F=0,776$, $p=0,46$). CA4-GD asimetri indeksi ise Grup A'da $5,29\pm10,03$, Grup B'de

7,48±9,31 ve Grup C’de -0,37±8,25 olarak hesaplandı, gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edildi (F=4,226, p=0,01). Grup C’nin asimetri indeksi, Grup A ve B’ye göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Pozitif asimetri değerleri sağ hemisferin sol hemisfere göre daha büyük olduğunu gösterirken, Grup C’de görülen negatif değer, sol hemisfer hacimlerinin sağ hemisfere göre daha büyük olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu, baş ağrısı süresi 72 saatten uzun olan bireylerde CA4-GD alanındaki hemisferik hacim dengesinin sola doğru kaydığını göstermektedir. SR-SL-SM alanı asimetri indeksi Grup A’da -0,51±12,75, Grup B’de 0,58±12,35 ve Grup C’de -2,04±11,84 olarak hesaplandı, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (F=0,285, p=0,75). Subiculum asimetri indeksi Grup A’da -8,66±10,97, Grup B’de -5,89±10,79 ve Grup C’de -4,11±10,52 olarak tespit edildi, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (F=1,620, p=0,20).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda aurasız migren hastalarına ait hippocampus ve alt alanlarına ait hacim değerleri sağlıklı grup verileri ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Hacim verileri hemisferler ve cinsiyetler arasında kıyaslandı. Bunun yanı sıra hacim verileri ile ağrı sıklığı ve ağrı süresi arasındaki ilişki de incelendi.

Literatürde migren hastalığının hippocampus hacmi ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar bulunmakla birlikte, bu araştırmaların sonuçları birbiriyle çelişkiliydi (Chong, Dumkrieger, & Schwedt, 2017; Liu ve ark., 2013; Liu ve ark., 2015). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, migren hastaları ve kronik ağrıya sahip bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla daha büyük hippocampus hacmi olduğu bildirilmiştir (Hubbard ve ark., 2014; Neeb ve ark., 2017; Liu ve ark., 2015; Smallwood ve ark., 2013).

Hubbard ve arkadaşları (ark.) ile Neeb ve ark., migren hastalarında kontrol grubuna göre daha büyük hippocampus hacmi bulmuştur (Hubbard ve ark., 2014; Neeb ve ark., 2017). Liu ve ark. kadın migren hastalarında yaptıkları çalışmada migren hastalarının hippocampus hacminin sağlıklı bireylere göre daha büyük olduğunu bildirmişlerdir (Liu ve ark., 2015). Ayrıca, kronik ağrı üzerine yapılan meta-analiz sonuçları, hippocampus'ün kontrol gruplarına kıyasla daha büyük hacim gösteren bölgelerden biri olduğunu ortaya koymuştur (Smallwood ve ark., 2013). Bu bulgular, çalışmamızın sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları hippocampus hacminin aurasız migren hastalarında kontrol grubundan daha büyük hacme sahip olduğunu gösterdi.

Çalışmamızın bulgularından farklı olarak, Cankaya ve ark., migren hastalarında hippocampus hacimde azalma bildirmiş ve bu azalmanın bilişsel fonksiyonlarla ilişkili

olabileceğini öne sürmüştür (Cankaya ve ark., 2025). Bu farklılık, çalışma gruplarının yaş dağılımlarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Gelişimsel süreçlerin hippocampus hacmi üzerindeki etkisini gösteren Wilcox ve ark., migren hastalarında çocukluk ve ergenlik döneminde hippocampus hacminin daha düşük, ancak genç erişkinlikte sağlıklı kontrollere kıyasla daha büyük olduğunu bildirmiştir (Wilcox ve ark., 2023). Çalışmamızda yaş gruplarına göre bir sınıflandırma yapılmamış olsa da yalnızca yetişkin bireylerden oluşan örneklemimiz, Wilcox ve ark.'nın bulgularıyla kısmen örtüşmektedir.

Galluzzi ve ark. yaptığı başka bir araştırmada, baş ağrısı olan 60 yaş altındaki bireylerde sağ hippocampus hacminin $2,830 \pm 0,412 \text{ cm}^3$, sol hippocampus hacminin ise $2,706 \pm 0,401 \text{ cm}^3$ olduğunu bildirmiştir (Galluzzi ve ark., 2009). Bu değerler, manuel olarak ölçülen hippocampus hacimlerini içermekte olup, çalışmamızda otomatik segmentasyon kullanılarak elde edilen hippocampus hacimleriyle paralellik göstermektedir. Bu durum, farklı yöntemler kullanılarak yapılan hippocampus hacmi ölçümlerinin birbiriyle uyumlu olduğunu ve her iki yöntemin de migren hastalarında hippocampus yapısındaki değişiklikleri değerlendirmede güvenilir olduğunu düşündürmektedir. Hacim ölçümlerinde bireyler arası kafa boyutu farklarını dengeleyebilmek amacıyla normalize edilmiş hacim değerleri de kullanıldı. Çalışmamızda total intrakraniyal hacme göre normalize edilen hippocampus hacimlerinin, gruplar arası kıyaslamalarda daha güvenilir bir değerlendirme sunduğu düşünmekteyiz. Normalizasyon işlemi sonucunda da benzer grup farklılıklarının gözlemlenmesi, ham hacim değerlerinde saptanan farkların rastlantısal değil, patofizyolojik bir temele dayandığını desteklemektedir.

Çalışmamızın bulgularının aksine, Chong ve ark. FreeSurfer programını kullanarak migren hastalarında sol hippocampus hacmini ($4,089 \pm 0,425 \text{ cm}^3$) ve toplam hippocampus hacmini ($8,341 \pm 0,917 \text{ cm}^3$) kontrol grubuna kıyasla (sırasıyla $4,276 \pm 0,425 \text{ cm}^3$; $8,690 \pm 0,855 \text{ cm}^3$) daha küçük bulmuşlardır (Chong, Dumkrieger, & Schwedt, 2017). Bu farklılığın, hacim hesaplamalarında kullanılan yöntemler arasındaki değişikliklerden kaynaklanabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızda VolBrain programı ile hippocampus ve alt alan hacimleri ölçüldü. Literatüre bakıldığında, segmentasyon programlarının karşılaştırıldığı ve VolBrain'in hippocampus hesaplamalarında diğer yöntemlere göre daha güvenilir sonuçlar verdiği öne sürülmektedir (Næss-Schmidt ve ark., 2016; Koussis ve ark., 2023; Manjón & Coupé, 2016; Manjón ve ark., 2022). Bu faktör, çalışmamızdaki hacim sonuçlarının Chong ve ark. bulgularından farklı olmasının muhtemel bir açıklaması olabilir. Bununla birlikte, söz konusu çalışmanın sonuçları sadece farklılık göstermemiş, aynı zamanda bizim bulgularımıza kıyasla oldukça yüksek değerler ortaya koymuştur. Özellikle VolBrain'in, hippocampus'ün hassas ve doğru bir şekilde hesaplanmasında FreeSurfer gibi programlara kıyasla üstün olduğunu savunan araştırmalar mevcuttur (Koussis ve ark., 2023; Manjón & Coupé, 2016; Manjón ve ark., 2022). Bu nedenle, metodolojik farklar ve kullanılan yazılım programlarının hippocampus hacim ölçümleri üzerindeki etkileri, çalışmamızın sonuçlarındaki farklılıkları açıklayabilecek önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Hippocampus'un yapısal asimetrisi, birçok nörolojik bozuklukta önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Shi et al., 2009; Pedraza et al., 2004). Bu çalışmada, sağ ve sol hippocampus hacimleri arasındaki farkı değerlendirmek amacıyla asimetri indeksleri hesaplandı. Elde edilen sonuçlara göre, aurasız migren hastalarında kontrol grubuna kıyasla belirgin bir asimetri eğilimi saptanmadı. Bu durum, aurasız migrenin

hippocampus asimetri üzerinde sınırlı bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, alt alan düzeyindeki asimetri eğilimleri daha ileri çalışmalarla değerlendirilebilir.

Maleki ve ark., migren hastalarını düşük ve yüksek frekanslı olarak gruplandırmışlardır. Düşük frekanslı migren hastalarının hippocampus hacimlerinin, yüksek frekanslı migren hastaları ve kontrol grubuna göre daha büyük olduğunu rapor etmişlerdir (Maleki ve ark., 2013). Bu bulgu, migrenin frekansına bağlı olarak hippocampus'ün farklı morfolojik değişiklikler gösterebileceğini düşündürmektedir. Liu ve ark. ise bir yıl boyunca takip ettikleri migren hastalarının hippocampus hacimlerini değerlendirmiş ve ilk değerlendirmelerinde daha büyük hippocampus hacmi tespit etmişlerdir (Liu ve ark., 2013). Bu durum, migrenin başlangıç evrelerinde hippocampus'te görülen adaptif veya kompensatuvar değişikliklerin varlığına işaret edebilir. Ancak, zamanla ağrı frekansının ve süresinin artmasıyla hippocampus hacminin küçülmeye yönelmesi, kronikleşme sürecinin sinirsel yapı üzerinde olumsuz etkileri olduğunu gösterebilir.

Migren hastalığının kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmesi, literatürdeki çalışmaların çoğunlukla kadın popülasyonuna odaklanmasına neden olmuştur. Birçok çalışma ya yalnızca kadınlar üzerinde yapılmış ya da kadın örneklem sayısının erkeklere göre çok daha fazla olduğu gruplarla gerçekleştirilmiştir (Gao ve ark., 2016; Hubbard ve ark., 2014; Schwedt ve ark., 2014). Kadın ve erkeklerin hippocampus hacimlerini karşılaştıran bazı çalışmalar bulunmasına rağmen, migren hastalarında cinsiyete göre hippocampus hacmini değerlendiren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. McHugh ve ark., sağlıklı kadın ve erkeklerin hippocampus hacimleri arasında fark olmadığını bildirirken (McHugh ve ark., 2007), Özdemir ve ark. sağlıklı erkek bireylerin

hippocampus hacimlerinin kadınlara kıyasla daha büyük olduğunu belirtmişlerdir (Özdemir ve ark., 2019). Çalışmamız, migren hastalarında hippocampus ve alt alanlarını değerlendirirken cinsiyet faktörünü göz önünde bulundurarak eşit örneklem gruplarına dayanan bir analiz yapması açısından önem taşımaktadır. Bu durum, migren hastalarında hippocampus ile cinsiyet arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Literatürde cinsiyete göre hippocampus alt alanlarını değerlendiren bazı çalışmalar mevcut olsa da, migren hastalarında bu alanlara odaklanan araştırmalar sınırlıdır (Gurlek Celik & Tiryaki, 2023; He ve ark., 2023).

He ve ark. çalışmasında FreeSurfer kullanılarak migren hastaları ile sağlıklı bireylerin hippocampus hacimleri karşılaştırılmış ve hippocampus baş, gövde, kuyruk şeklinde incelenmiştir (He ve ark., 2023). Çalışmamızda ise hippocampus'ü Winternburn protokülü ile beş segmente ayırarak detaylandırmamız, çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir. Çelik ve ark., yaptıkları araştırmada CA1, CA2-3, CA4-GD bölgelerinin sağ hemisferde kadın ve erkeklerde daha yüksek ortalamalara sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, subiculum hacminin her iki cinsiyette de sol hemisferde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Gurlek Celik & Tiryaki, 2023). Çalışmamızda, kadın migren hastalarında sol subiculum hacminin kadın kontrol grubuna göre daha yüksek, erkek migren hastalarında ise sağ hippocampus, CA4-GD ve SR-SL-SM bölgelerinin erkek kontrol grubuna kıyasla daha büyük olması, migren hastalığında cinsiyet faktörünün ve hippocampus alt alanlarının önemini vurgulamaktadır.

Aura varlığına göre hipokampal hacimdeki farklılıklar, migren fenotiplerinin beyin yapıları üzerindeki etkisini anlamak açısından önemlidir. Petrušić ve ark., auralı migren hastalarında toplam hippocampus hacminde anlamlı bir fark bulmamıştır. Ancak,

daha karmaşık aura semptomlarına sahip hastalarda hippocampus alt alan hacimlerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Migren hastalarında CA3 hacminde sağlıklı kontrollere kıyasla azalma gözlemlenmiştir (Petrušić ve ark., 2024). Çalışmamızda CA2-CA3 bölgesi birlikte analiz edilmiş olup, gruplar arasında CA2-CA3 ve CA1 hacimleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak, subiculum hacminin daha büyük olduğu belirlenmiştir. Petrušić ve ark. ayrıca subiculum ve CA1 bölgelerinin somatosensoryal ve disfazik semptomlarla ilişkili olabileceğini vurgulamıştır (Petrušić ve ark., 2024). Çalışmamız yalnızca aurasız migren hastalarını içerdiğinden doğrudan bir karşılaştırma mümkün olmamıştır. Bununla birlikte, bulgularımız farklı migren alt tiplerinin hippocampus üzerinde farklı etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.

Migren hastalığında hippocampus hacmi ve ağrı sıklığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Liu ve ark., hippocampus hacmindeki dalgalanmaların migren ataklarının sıklığı ile bağlantılı olduğunu bildirmiştir (Liu ve ark., 2017). Benzer şekilde, Yu ve ark. hippocampus'daki gri madde hacmi değişikliklerinin migren sıklığı ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (Yu ve ark., 2021). Maleki ve ark. da migren atak sayısındaki artışa paralel olarak daha küçük hippocampus hacmi gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (Maleki ve ark., 2013). Aybakan ve ark., ağırlı gün sayısı ile hippocampus hacmi arasında negatif bir ilişki olduğunu fakat bu ilişkinin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (Mahmut, Gizem, & Nevin, 2023). Ağrı sıklığına göre önce azalan sonra artan bir eğilim gösteren çalışmamızın sonuçları, bu çalışmayı kısmen desteklemektedir. Maleki ve ark., yüksek frekanslı epizodik migren hastalarında (ayda ortalama 8-14 baş ağrısı günü geçirenler) düşük frekanslı hastalara (ayda ortalama 1-2 baş ağrısı günü geçirenler) kıyasla daha az hippocampus hacmi tespit etmiştir (Maleki ve ark., 2013). Çalışmamızda da benzer şekilde, ayda 5-9 baş ağrısı günü geçiren migren

hastalarının, 1-4 gün geçirenlere kıyasla daha küçük sol hippocampus hacmine sahip olması literatürdeki bulgularla uyum göstermektedir. Bu sonuçlar, migren ataklarının sıklığının hippocampus hacmi üzerindeki olası etkilerini desteklemekte ve migrenin nöroanatomik temelleri üzerine yapılan çalışmalara katkı sağlamaktadır. Chanraud ve ark., hippocampus hacmi ile migren süresi arasında negatif bir korelasyon bulmuşlardır (Chanraud ve ark., 2014). Çalışmamızda ise hippocampus hacminde önce artış, ardından azalma eğiliminin gözlenmesi, migrenin başlangıç aşamalarında adaptif bir yanıt olasılığını, ancak sürecin kronikleşmesiyle birlikte yapısal değişikliklerin kaçınılmaz hale geldiğini düşündürülebilir. Her ne kadar çalışmamızda bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu sonuçlar migrenin kronik etkilerinin beyin yapılarındaki potansiyel yansımalarını inceleyen gelecekteki araştırmalar için ipuçları sunmaktadır.

Ağrı süresi ile hippocampus ve alt alan hacimleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda bu ilişkiyi incelemek amacıyla gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı, genel olarak hacim değerlerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ancak, 72 saatten uzun süren ağrı yaşayan migren hastalarında, CA4-GD alanının asimetri indeksinde 0-24 saat ve 24-72 saat ağrı yaşayan migren hastalarına göre sol taraf hacminin daha büyük olduğu gözlemlendi. Bu bulgu, ağrı süresinin yalnızca hacimsel büyüklük değil, aynı zamanda yapısal dağılım üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Migrenin kronikleşme eğiliminde olan alt gruplarında, uzun süreli ağrının oluşturduğu nörobiyolojik stres yanıtının hippocampus ve alt alanlarında asimetrik değişikliklere neden olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Özellikle migren hastalarında aile öyküsü gibi genetik faktörlerin ve çevresel etmenlerin göz ardı edilmesi, örneklem

grubunun yalnızca tek bir coğrafi bölgeden toplanmış olması, sonuçların genelleştirilebilirliğini kısıtlayabilir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin migren üzerindeki etkilerini de değerlendiren daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmaların, hippocampus hacmi ve alt alanları ile migren arasındaki ilişkinin daha derinlemesine anlaşılmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, migren hastalarında hippocampus hacmi ve alt alanları ile migren arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı klinik testlerle ve genetik faktörlerle birlikte değerlendirebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 125 migren hastası ve 125 kişiden oluşan kontrol grubuna ait hippocampus ve alt alanlarının hacimsel özellikleri; baş ağrısı sıklığı, süresi ve cinsiyet değişkenleri dikkate alınarak karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, migren hastalarında sağ ve sol hemisferde yer alan hippocampus hacimlerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha büyük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, sağ hemisferde yer alan CA4-GD, SR-SL-SM ve subiculum alt alanlarının hacimlerinin de migren grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sol hemisferde ise yalnızca subiculum alanı, migren grubunda daha büyük bulunmuştur.

Normalize edilmiş hacim oranları açısından değerlendirildiğinde, migren hastalarının hem sağ hem de sol hemisferdeki subiculum oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, migrenin özellikle limbik sistem içerisinde yer alan hippocampus ve subiculum bölgelerinde hacimsel değişimlere yol açabileceğini göstermektedir.

Cinsiyet değişkeni dikkate alındığında, erkeklerde migren hastalarında sağ hippocampus, CA4-GD, SR-SL-SM ve subiculum hacimlerinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, sol hemisferde hem kadın hem de erkek migren hastalarında subiculum hacminin, ilgili kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Normalize edilmiş hacim verileri doğrultusunda, erkek migren hastalarında sağ hemisferde SR-SL-SM alanı ile sağ ve sol hemisferlerdeki subiculum hacim oranlarının, erkek kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır.

Baş ağrısı sıklığına göre yapılan analizlerde, sol hippocampus, CA1 ve SR-SL-SM alt alanlarında gruplar arasında anlamlı hacim farklılıkları tespit edilmiştir. Ayda 5–

9 gün migren yaşayan bireylerde bu yapıların hacimlerinin, diğer gruplara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, sol hemisferde normalize edilmiş hacim oranları açısından değerlendirildiğinde de hippocampus, CA1 ve SR-SL-SM alt alanlarında gruplar arasında farklılıklar gözlenmiştir.

Asimetri indeksi açısından yapılan değerlendirmelerde, yalnızca SR-SL-SM alt alanında baş ağrısı sıklığına göre gruplar arasında farklılık bulunmuştur. Bu durum, baş ağrısı sıklığının hemisferler arası yapısal asimetri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Baş ağrısı süresi değişkenine göre yapılan analizlerde, yalnızca CA4-GD alt alanının asimetri indeksi açısından gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Baş ağrısı süresi 72 saatten uzun olan bireylerde CA4-GD asimetri değerinin negatif yönde olması, bu bireylerde sol hemisfer hacminin sağ hemisfere göre daha büyük olduğunu ortaya koymaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, migrenin hippocampus ve alt alanlarında hem hacimsel artışlara hem de hemisferik asimetriye neden olabileceği ve bu yapısal değişikliklerin baş ağrısı sıklığı ve süresi ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Gelecekte yapılacak uzunlamasına çalışmalar, hippocampus hacminde gözlenen değişikliklerin migrenin bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğunu netleştirebilir. Ayrıca, bu tür yapısal farklılıkların klinik belirtilerle nasıl ilişkili olduğunu ve terapötik müdahalelerle modüle edilip edilemeyeceğini araştırmak, migren tedavisinde yeni hedefler belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, hippocampus'un migren patofizyolojisindeki rolünü daha ayrıntılı inceleyen ileri nörogörüntüleme ve deneysel çalışmaların yürütülmesi önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Afifi, A. K., & Bergman, R. A. (2005). *Functional Neuroanatomy: Text and Atlas, 2nd Edition: Text and Atlas*. McGraw-Hill Education. https://books.google.com.tr/books?id=_cWKT9-P9LAC
- Aguilar-Shea, A. L., Membrilla Md, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2022). Migraine review for general practice. *Aten Primaria*, 54(2), 102208. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>
- Akarsu, E. O., Baykan, B., Ertas, M., Zarifoğlu, M., Kocasoy Orhan, E., Saip, S., Siva, A., Önal, A. E., & Karli, N. (2020). Sex Differences of Migraine: Results of a Nationwide Home-based Study in Turkey. *Noro Psikiyatr Ars*, 57(2), 126-130. <https://doi.org/10.29399/npa.23240>
- Alcamo, I. E., Review, P., & Bergdahl, J. (2012). *Anatomy Coloring Workbook*. Random House Information Group. <https://books.google.com.tr/books?id=EzUBpvjjPf8C>
- Amin, F. M., Asghar, M. S., Hougaard, A., Hansen, A. E., Larsen, V. A., de Koning, P. J., Larsson, H. B., Olesen, J., & Ashina, M. (2013). Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 12(5), 454-461. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70067-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70067-x)
- Amiri, P., Kazeminasab, S., Nejadghaderi, S. A., Mohammadinasab, R., Pourfathi, H., Araj-Khodaei, M., Sullman, M. J. M., Kolahi, A. A., & Safiri, S. (2021). Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*, 12, 800605. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.800605>
- Anand, K. S., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol*, 15(4), 239-246. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.104323>
- Arifoğlu, Y. (2017). Her Yönüyle Anatomi (1. Baskı). *İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul*.
- Ashina, M., Katsarava, Z., Do, T. P., Buse, D. C., Pozo-Rosich, P., Özge, A., Krymchantowski, A. V., Lebedeva, E. R., Ravishankar, K., Yu, S., Sacco, S., Ashina, S., Younis, S., Steiner, T. J., & Lipton, R. B. (2021). Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*, 397(10283), 1485-1495. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32160-7)
- Ashina, M., Terwindt, G. M., Al-Karaghali, M. A., de Boer, I., Lee, M. J., Hay, D. L., Schulte, L. H., Hadjikhani, N., Sinclair, A. J., Ashina, H., Schwedt, T. J., & Goadsby, P. J. (2021). Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*, 397(10283), 1496-1504. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32162-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32162-0)
- Barnes, N. P. (2015). Migraine headache in children. *BMJ Clin Evid*, 2015.
- Bicakci, S., Bozdemir, N., Over, F., Saatci, E., & Sarica, Y. (2008). Prevalence of migraine diagnosis using ID Migraine among university students in southern Turkey. *J Headache Pain*, 9(3), 159-163.
- Bigal, M. E., Ferrari, M., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., & Goadsby, P. J. (2009). Migraine in the triptan era: lessons from epidemiology, pathophysiology, and clinical science. *Headache*, 49 Suppl 1, S21-33. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01336.x>

- Breitenfeld, T., Jurasic, M. J., & Breitenfeld, D. (2014). Hippocrates: the forefather of neurology. *Neurol Sci*, 35(9), 1349-1352. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1869-3>
- Burch, R. C., Buse, D. C., & Lipton, R. B. (2019). Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*, 37(4), 631-649. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>
- Butler A.B., Hudon W. (2005). *Comparative Vertebrate Neuroanatomy: Evaluation and Adaptation*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/0471733849>
- Cankaya, S., Ayyildiz, B., Sayman, D., Duran, U., Ucak, D., Karaca, R., Ayyildiz, S., Oktem, E. O., Lakadamyali, H., Sayman, C., Ozsimsek, A., Yalçinkaya, A., Hanoglu, L., Velioglu, H. A., & Yulug, B. (2025). Hippocampal connectivity dynamics and volumetric alterations predict cognitive status in migraine: A resting-state fMRI study. *Neuroimage*, 305, 120961. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120961>
- Carbaat, P. A., & Couturier, E. G. (2016). [Headache: classification and diagnosis]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 123(11), 539-544. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2016.11.16122> (Hoofdpijn: classificatie en diagnose.)
- Catani, M., Dell'acqua, F., & Thiebaut de Schotten, M. (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(8), 1724-1737.
- Chanraud, S., Di Scala, G., Dilharreguy, B., Schoenen, J., Allard, M., & Radat, F. (2014). Brain functional connectivity and morphology changes in medication-overuse headache: Clue for dependence-related processes? *Cephalalgia*, 34(8), 605-615.
- Charles, A. (2013). The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache*, 53(2), 413-419. <https://doi.org/10.1111/head.12026>
- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*, 17(2), 174-182. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30435-0)
- Chong, C. D., Dumkrieger, G. M., & Schwedt, T. J. (2017). Structural Co-Variance Patterns in Migraine: A Cross-Sectional Study Exploring the Role of the Hippocampus. *Headache*, 57(10), 1522-1531. <https://doi.org/10.1111/head.13193>
- Collaborators, G. D. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1545-1602.
- Diamond, S. (1991). Migraine headaches. *Med Clin North Am*, 75(3), 545-566. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30432-1](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30432-1)
- Dodick, D. W. (2018a). Migraine. *Lancet*, 391(10127), 1315-1330. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30478-1)
- Dodick, D. W. (2018b). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58 Suppl 1, 4-16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
- Domitrz, I., & Cegielska, J. (2022). Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine-From Theory to Practice. *Nutrients*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/nu14051089>
- Duvernoy, H. M., Naidich, T. P., Raybaud, C., Risold, P. Y., Salvolini, U., & Scarabine, U. (2005). *The human hippocampus: Functional anatomy, vascularization and*

- serial sections with MRI* (3rd ed.). American Journal of Neuroradiology, 26(10), 2702. <https://www.ajnr.org/content/ajnr/26/10/2702.full.pdf>
- Ertas, M., Baykan, B., Orhan, E. K., Zarifoglu, M., Karli, N., Saip, S., Onal, A. E., & Siva, A. (2012). One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*, 13(2), 147-157. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0414-5>
- Galluzzi, S., Testa, C., Boccardi, M., Bresciani, L., Benussi, L., Ghidoni, R., Beltramello, A., Bonetti, M., Bono, G., Falini, A., Magnani, G., Minonzio, G., Piovan, E., Binetti, G., & Frisoni, G. B. (2009). The Italian Brain Normative Archive of structural MR scans: norms for medial temporal atrophy and white matter lesions. *Aging Clin Exp Res*, 21(4-5), 266-276. <https://doi.org/10.1007/bf03324915>
- Gao, Q., Xu, F., Jiang, C., Chen, Z., Chen, H., Liao, H., & Zhao, L. (2016). Decreased functional connectivity density in pain-related brain regions of female migraine patients without aura. *Brain Res*, 1632, 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.007>
- Geurts, J. J., Bö, L., Roosendaal, S. D., Hazes, T., Daniëls, R., Barkhof, F., Witter, M. P., Huitinga, I., & van der Valk, P. (2007). Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66(9), 819-827. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e3181461f54>
- Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J., & Goadsby, P. J. (2016). The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*, 87(3), 309-313. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002789>
- Graham, J. R., & Wolff, H. G. (1938). MECHANISM OF MIGRAINE HEADACHE AND ACTION OF ERGOTAMINE TARTRATE. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 39, 737-763.
- Gray H., Standring S., Ellis H., Berkovitz B.K.B. (2005). Gray's Anatomy, 39th Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice. *American Journal of Neuroradiology*, 26(10), 2703-2704. <https://www.ajnr.org/content/ajnr/26/10/2703.full.pdf>
- Grodzka, O., Dzagoevi, K., Rees, T., Cabral, G., Chądzyński, P., Di Antonio, S., Sochań, P., MaassenVanDenBrink, A., & Lampl, C. (2025). Migraine with and without aura-two distinct entities? A narrative review. *J Headache Pain*, 26(1), 77.
- Gurlek Celik, N., & Tiryaki, S. (2023). Changes in the volumes and asymmetry of subcortical structures in healthy individuals according to gender. *Anat Sci Int*, 98(4), 506-519. <https://doi.org/10.1007/s12565-023-00714-w>
- Güven, H., Çilliler, A. E., & Çomoğlu, S. S. (2013). Cutaneous allodynia in patients with episodic migraine. *Neurol Sci*, 34(8), 1397-1402. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1249-9>
- Hansen, J. M., Goadsby, P. J., & Charles, A. C. (2016). Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*, 36(3), 216-224. <https://doi.org/10.1177/0333102415584601>
- He, M., Kis-Jakab, G., Komáromy, H., Perlaki, G., Orsi, G., Bosnyák, E., Rozgonyi, R., John, F., Trauninger, A., Eklics, K., & Pfund, Z. (2023). The volume of the thalamus and hippocampus in a right-handed female episodic migraine group. *Front Neurol*, 14, 1254628. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1254628>
- Hubbard, C. S., Khan, S. A., Keaser, M. L., Mathur, V. A., Goyal, M., & Seminowicz, D. A. (2014). Altered Brain Structure and Function Correlate with Disease Severity and Pain Catastrophizing in Migraine Patients. *eNeuro*, 1(1), e20.14. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0006-14.2014>

- İzci Y, Erbaş Y. C. (2015). Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 25(3), 287–295.
- Judas, M. (2010). Judaš M, Pletikos M (2010) A note on the sea-horse in the human brain. *Translational Neuroscience* 1(4):335-337. *Translational Neuroscience*, 1, 335-337.
- Jung, J., Laverick, R., Nader, K., Brown, T., Morris, H., Wilson, M., Auer, D. P., Rotshtein, P., & Hosseini, A. A. (2021). Altered hippocampal functional connectivity patterns in patients with cognitive impairments following ischaemic stroke: A resting-state fMRI study. *Neuroimage Clin*, 32, 102742. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102742>
- Karsan, N., & Goadsby, P. J. (2020). Imaging the Premonitory Phase of Migraine. *Front Neurol*, 11, 140. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00140>
- Kelman, L. (2004). The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*, 44(9), 865-872. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x>
- Kelman, L. (2006). The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 26(2), 214-220. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x>
- Koussis, P., Toulas, P., Glotsos, D., Lamprou, E., Kehagias, D., & Lavdas, E. (2023). Reliability of automated brain volumetric analysis: A test by comparing NeuroQuant and volBrain software. *Brain Behav*, 13(12), e3320. <https://doi.org/10.1002/brb3.3320>
- Kulkarni, N. V. (2006a). *Clinical Anatomy for Students: Problem Solving Approach*. <https://doi.org/10.5005/jp/books/10116>
- Kulkarni, N. V. (2006b). *Clinical Anatomy for Students. Problem Solving Approach*. (1/e ed.). <https://doi.org/10.5005/jp/books/10116>
- Kurth, F., Thompson, P. M., & Luders, E. (2018). Investigating the differential contributions of sex and brain size to gray matter asymmetry. *Cortex*, 99, 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.11.017>
- Laurell, K., Artto, V., Bendtsen, L., Hagen, K., Häggström, J., Linde, M., Söderström, L., Tronvik, E., Wessman, M., Zwart, J. A., & Kallela, M. (2016). Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*, 36(10), 951-959. <https://doi.org/10.1177/0333102415620251>
- Lauritzen, M., & Strong, A. J. (2017). 'Spreading depression of Leão' and its emerging relevance to acute brain injury in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 37(5), 1553-1570. <https://doi.org/10.1177/0271678x16657092>
- Li, Z., Zhou, J., Lan, L., Cheng, S., Sun, R., Gong, Q., Wintermark, M., Zeng, F., & Liang, F. (2020). Concurrent brain structural and functional alterations in patients with migraine without aura: an fMRI study. *J Headache Pain*, 21(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01203-5>
- Liu, H. Y., Chou, K. H., & Chen, W. T. (2018). Migraine and the Hippocampus. *Curr Pain Headache Rep*, 22(2), 13. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0668-6>
- Liu, H. Y., Chou, K. H., Lee, P. L., Fuh, J. L., Niddam, D. M., Lai, K. L., Hsiao, F. J., Lin, Y. Y., Chen, W. T., Wang, S. J., & Lin, C. P. (2017). Hippocampus and amygdala volume in relation to migraine frequency and prognosis. *Cephalalgia*, 37(14), 1329-1336. <https://doi.org/10.1177/0333102416678624>
- Liu, J., Lan, L., Li, G., Yan, X., Nan, J., Xiong, S., Yin, Q., von Deneen, K. M., Gong, Q., Liang, F., Qin, W., & Tian, J. (2013). Migraine-related gray matter and white

- matter changes at a 1-year follow-up evaluation. *J Pain*, 14(12), 1703-1708. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.013>
- Liu, J., Lan, L., Mu, J., Zhao, L., Yuan, K., Zhang, Y., Huang, L., Liang, F., & Tian, J. (2015). Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase in hippocampal structural and functional changes of female migraine sufferers. *Hum Brain Mapp*, 36(5), 1782-1795. <https://doi.org/10.1002/hbm.22737>
- Lucas, C. (2021). Migraine with aura. *Rev Neurol (Paris)*, 177(7), 779-784. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.010>
- Mac, L. P. (1949). Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med*, 11(6), 338-353. <https://doi.org/10.1097/00006842-194911000-00003>
- Mahmut, A. N., Gizem, G., & Nevin, P. (2023). Changes in the hippocampal volume in chronic migraine, episodic migraine, and medication overuse headache patients. *Ideggyogy Sz*, 76(11-12), 373-378. <https://doi.org/10.18071/isz.76.0373> (A hippocampus-térfogát változásai krónikus migrénben, epizodikus migrénben és gyógyszer-túlhasználat miatti fejfájásban.)
- Maleki, N., Becerra, L., Brawn, J., McEwen, B., Burstein, R., & Borsook, D. (2013). Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Struct Funct*, 218(4), 903-912. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0437-y>
- Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., & Goadsby, P. J. (2014). Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 137(Pt 1), 232-241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt320>
- Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform*, 10, 30. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
- Manjón, J. V., Romero, J. E., Vivo-Hernando, R., Rubio, G., Aparici, F., de la Iglesia-Vaya, M., & Coupé, P. (2022). vol2Brain: A New Online Pipeline for Whole Brain MRI Analysis. *Front Neuroinform*, 16, 862805. <https://doi.org/10.3389/fninf.2022.862805>
- McHugh, T. L., Saykin, A. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., Cleavinger, H. B., Rabin, L. A., Mamourian, A. C., & Shen, L. (2007). Hippocampal volume and shape analysis in an older adult population. *Clin Neuropsychol*, 21(1), 130-145. <https://doi.org/10.1080/13854040601064534>
- Mitchell, B. L., Diaz-Torres, S., Bivol, S., Cuellar-Partida, G., Gerring, Z. F., Martin, N. G., Medland, S. E., Grasby, K. L., Nyholt, D. R., & Rentería, M. E. (2022). Elucidating the relationship between migraine risk and brain structure using genetic data. *Brain*, 145(9), 3214-3224. <https://doi.org/10.1093/brain/awac105>
- Mutso, A. A., Radzicki, D., Baliki, M. N., Huang, L., Banisadr, G., Centeno, M. V., Radulovic, J., Martina, M., Miller, R. J., & Apkarian, A. V. (2012). Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci*, 32(17), 5747-5756. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0587-12.2012>
- Næss-Schmidt, E., Tietze, A., Blicher, J. U., Petersen, M., Mikkelsen, I. K., Coupé, P., Manjón, J. V., & Eskildsen, S. F. (2016). Automatic thalamus and hippocampus segmentation from MP2RAGE: comparison of publicly available methods and implications for DTI quantification. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 11(11), 1979-1991. <https://doi.org/10.1007/s11548-016-1433-0>
- Nakashiba, T., Young, J. Z., McHugh, T. J., Buhl, D. L., & Tonegawa, S. (2008). Transgenic inhibition of synaptic transmission reveals role of CA3 output in

- hippocampal learning. *Science*, 319(5867), 1260-1264. <https://doi.org/10.1126/science.1151120>
- Neeb, L., Bastian, K., Villringer, K., Israel, H., Reuter, U., & Fiebach, J. B. (2017). Structural Gray Matter Alterations in Chronic Migraine: Implications for a Progressive Disease? *Headache*, 57(3), 400-416. <https://doi.org/10.1111/head.13012>
- Özdemir, M., Soysal, H., Eraslan, Ö., & Dilli, A. (2019). Normative hippocampal volumetric measurements using magnetic resonance imaging. *Turk J Med Sci*, 49(5), 1464-1470. <https://doi.org/10.3906/sag-1903-233>
- Papadopoulos, D., Dukes, S., Patel, R., Nicholas, R., Vora, A., & Reynolds, R. (2009). Substantial archaocortical atrophy and neuronal loss in multiple sclerosis. *Brain Pathol*, 19(2), 238-253. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00177.x>
- Papez, J. W. (1995). A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7(1), 103-112. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.1.103>
- Pedraza, O., Bowers, D., & Gilmore, R. (2004). Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(5), 664-678.
- Pescador Ruschel, M. A., & De Jesus, O. (2025). Migraine Headache. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Petrušić, I., Radović, M., Daković, M., Radojičić, A., & Coppola, G. (2024). Subsegmentation of the hippocampus in subgroups of migraine with aura patients: advanced structural neuroimaging study. *J Headache Pain*, 25(1), 182. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01888-y>
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C. F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., Matthews, P. M., Rawlins, J. N., & Tracey, I. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci*, 21(24), 9896-9903. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-24-09896.2001>
- Popko, L. (2018). Some Notes on Papyrus Ebers, Ancient Egyptian Treatments of Migraine, and a Crocodile on the Patient's Head. *Bull Hist Med*, 92(2), 352-366. <https://doi.org/10.1353/bhm.2018.0030>
- Rasmussen, B. K., Jensen, R., Schroll, M., & Olesen, J. (1991). Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol*, 44(11), 1147-1157. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90147-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90147-2)
- Ray, J. C., Darby, D., Butzkueven, H., Matharu, M. S., & Hutton, E. J. (2024). Cognitive assessment during the phases of a spontaneous migraine: a prospective cohort study. *Neurol Sci*, 45(9), 4445-4449. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07520-w>
- Romero, J. E., Coupé, P., & Manjón, J. V. (2017). HIPS: A new hippocampus subfield segmentation method. *Neuroimage*, 163, 286-295. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.049>
- Şahin, B. (2024). Anatomi hızlı çalışma kitabı: Nöroanatomi ve özel duyu organları, Cilt 3 (1. baskı). Nobel Tıp Kitabevleri. ISBN: 978-625-634-031-2.
- Şahin, B. (Ed.). (2025). Temel insan anatomisi. Cilt 3: Nöroanatomi ve özel duyu organları (1. baskı). Nobel Tıp Kitabevleri. ISBN: 978-625-5562-00-5.
- Salib, M., Joshi, A., Katona, L., Howarth, M., Micklem, B. R., Somogyi, P., & Viney, T. J. (2019). GABAergic Medial Septal Neurons with Low-Rhythmic Firing Innervating the Dentate Gyrus and Hippocampal Area CA3. *J Neurosci*, 39(23), 4527-4549. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3024-18.2019>

- Sans-Dublanc, A., Razzauti, A., Desikan, S., Pascual, M., Monyer, H., & Sindreu, C. (2020). Septal GABAergic inputs to CA1 govern contextual memory retrieval. *Sci Adv*, 6(44). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba5003>
- Schoonman, G. G., Evers, D. J., Terwindt, G. M., van Dijk, J. G., & Ferrari, M. D. (2006). The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*, 26(10), 1209-1213. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01195.x>
- Schünke, M., Ross, L. M., Schulte, E., Lamperti, E. D., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2007). *Thieme Atlas of Anatomy: Head and Neuroanatomy*. Thieme. https://books.google.com.tr/books?id=wlGDPwz_7KoC
- Schwedt, T. J. (2013). Multisensory integration in migraine. *Curr Opin Neurol*, 26(3), 248-253. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328360edb1>
- Schwedt, T. J., Chong, C. D., Chiang, C. C., Baxter, L., Schlaggar, B. L., & Dodick, D. W. (2014). Enhanced pain-induced activity of pain-processing regions in a case-control study of episodic migraine. *Cephalalgia*, 34(12), 947-958. <https://doi.org/10.1177/0333102414526069>
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 19(11), 1055-1064.
- Smallwood, R. F., Laird, A. R., Ramage, A. E., Parkinson, A. L., Lewis, J., Clauw, D. J., Williams, D. A., Schmidt-Wilcke, T., Farrell, M. J., Eickhoff, S. B., & Robin, D. A. (2013). Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain*, 14(7), 663-675. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.001>
- Society, H. C. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1-211.
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Tassorelli, C., Barré, J., & Andrée, C. (2014). The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*, 15(1), 31. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-31>
- Stovner, L. J., & Andree, C. (2010). Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*, 11(4), 289-299. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0217-0>
- Su, L., Hayes, L., Soteriades, S., Williams, G., Brain, S. A. E., Firbank, M. J., Longoni, G., Arnold, R. J., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2018). Hippocampal Stratum Radiatum, Lacunosum, and Molecular Sparing in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*, 61(1), 415-424. <https://doi.org/10.3233/jad-170344>
- Suzuki, M., Hagino, H., Nohara, S., Zhou, S. Y., Kawasaki, Y., Takahashi, T., Matsui, M., Seto, H., Ono, T., & Kurachi, M. (2005). Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb Cortex*, 15(2), 187-193. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh121>
- Szperka, C. (2021). Headache in Children and Adolescents. *Continuum (Minneapolis)*, 27(3), 703-731. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000993>
- Tsai, C.-L., Chou, K.-H., Lee, P.-L., Liang, C.-S., Kuo, C.-Y., Lin, G.-Y., Lin, Y.-K., Hsu, Y.-C., Ko, C.-A., & Yang, F.-C. (2023). Shared alterations in hippocampal structural covariance in subjective cognitive decline and migraine. *Frontiers in aging neuroscience*, 15, 1191991.

- Viana, M., Sances, G., Linde, M., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., Terrazzino, S., Nappi, G., Goadsby, P. J., & Tassorelli, C. (2017). Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia*, 37(10), 979-989. <https://doi.org/10.1177/0333102416657147>
- Viana, M., Tronvik, E. A., Do, T. P., Zecca, C., & Hougaard, A. (2019). Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. *J Headache Pain*, 20(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1008-x>
- Villar-Martinez, M. D., & Goadsby, P. J. (2022). Pathophysiology and Therapy of Associated Features of Migraine. *Cells*, 11(17). <https://doi.org/10.3390/cells11172767>
- Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., Charlson, F., Davis, A., Degenhardt, L., & Dicker, D. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, 386(9995), 743-800.
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., & Aboyans, V. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2163-2196.
- Wilcox, S. L., Nelson, S., Ludwick, A., Youssef, A. M., Lebel, A., Beccera, L., Burstein, R., & Borsook, D. (2023). Hippocampal volume changes across developmental periods in female migraineurs. *Neurobiol Pain*, 14, 100137. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2023.100137>
- Winterburn, J. L., Pruessner, J. C., Chavez, S., Schira, M. M., Lobaugh, N. J., Voineskos, A. N., & Chakravarty, M. M. (2013). A novel in vivo atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3 T magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 74, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.003>
- Yu, Y., Zhao, H., Dai, L., Su, Y., Wang, X., Chen, C., Shang, Y., Ke, J., & Hu, C. (2021). Headache frequency associates with brain microstructure changes in patients with migraine without aura. *Brain Imaging Behav*, 15(1), 60-67. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00232-2>
- Yushkevich, P. A., Yang, G., & Gerig, G. (2016). ITK-SNAP: An interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2016, 3342-3345. <https://doi.org/10.1109/embc.2016.7591443>
- Zagami, A., & Bahra, A. (2006). Symptomatology of migraines without aura. In. Lippincott Williams & Wilkins.

EK 1. Etik Kurul Onay Formu

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 83116987 - 749
 Konu : Etik Kurul Kararı
 Toplantı Tarihi : 23.11.2023
 Toplantı No : 2023/21
 Proje No : 23-KAEK-273

19.12.2023

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Mert NAHİR

Etik Kurulumuzun 23.11.2023 tarihli toplantısında görüşülen 23-KAEK-273 kayıt numaralı **“Migren Hastalarında Beyin Kortikal Yapılarının Manyetik Rezonans Görüntüleri Kullanılarak Retrospektif Hacimsel Analizi”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.



