



**MİGREN HASTALARININ ÇOKLU DUYUSAL BÜTÜNLEMeye
YÖNELİK SANAL DİNAMİK ETKİLEŞİM SİSTEMLERİ İLE
İNCELENMESİ**

Merve Sevgi İNCE GÜZEL

**DOKTORA TEZİ
ANATOMİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Merve Sevgi İNCE GÜZEL
04/01/2024

MİGREN HASTALARININ ÇOKLU DUYUSAL BÜTÜNLEMeye YÖNELİK SANAL DİNAMİK ETKİLEŞİM SİSTEMLERİ İLE İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

Merve Sevgi İNCE GÜZEL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2024

ÖZET

Çalışmamızda sanal dinamik etkileşim sistemleri kullanarak migren hastalarında duyuşal profilleri ve çoklu duyuşal entegrasyon süreçlerini araştırmayı amaçladık. Tek modlu duyuşal işleme üzerine yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, migren hastalarında çoklu duyuşal entegrasyonun farklılık gösterdiğini ortaya koyan daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Görsel, işitsel, sözel ve haptik modalitelerin çoklu duyuşal entegrasyonu migrende değerlendirilmemiştir. Toplam 78 kadın katılımcı (28 aurasız migrenli ve 50 sağlıklı kontrol) yalnızca görsel uyarana veya "görsel", "görsel ve işitsel", "görsel, işitsel ve sözel" ve "görsel, işitsel, sözel ve haptik" çoklu duyuşal uyarılara maruz kaldıkları 12 turluk sanal dinamik etkileşimli oyunlar oynamıştır. Katılımcılar dört gruba dağıtılmıştır: Migrenli çoklu duyu (14 yetişkin), migrenli görsel (14 yetişkin), sağlıklı çoklu duyu (25 yetişkin) ve sağlıklı görsel (25 yetişkin). Katılımcıların duyuşal profillerini değerlendirmek için Duyu Profili Anketi kullanılmıştır. Aurasız migren hastalarının oyun performansı ve hata oranı görsel uyarı oyununda sağlıklı kontrollerle benzerdi. Çoklu duyuşal uyarı oyununda ortalama oyun puanı aurasız migren hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha düşüktü (78.38 ± 5.78 vs. 82.32 ± 4.97 , $p=0.028$). Dördüncü, yedinci ve onuncu turlarda yeni duyuşal modalitelerin eklenmesi, aurasız migren hastalarında daha düşük oyun skorları ile sonuçlandı ($p=0.044$, $p=0.049$, $p=0.016$). Ayrıca, migren hastalarının duyuşal hassasiyet ve duyuşal kaçınma puanları sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.000$, $p=0.001$). Çalışmamızda görsel uyarılara işitsel, sözel ve haptik uyarıların eklenmesiyle aurasız migren hastalarının oyun performansının olumsuz etkilendiği ilk kez gösterilmiştir. Haptik uyarılar da dahil olmak üzere duyuşal modalitelerin çoklu duyuşal bütünlemesi migren hastalarında interiktal dönemde bile bozulmaktadır. Sanal oyunlar, migren hastalığının seyrinde duyuşal sorunların etkisini değerlendirmek için kullanılabilir.

Bilim Kodu : 1005

Anahtar Kelimeler : Migren, görsel uyarı, haptik, işitsel, sözel, çoklu duyuşal bütünleme, duyuşal işleme, oyun

Sayfa Adedi : 120

Danışman : Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

2. Danışman : Prof. Dr. Hayrunnisa BOLAY BELEN

EVALUATION OF MIGRAINE PATIENTS BY VIRTUAL DYNAMIC INTERACTION SYSTEMS FOR MULTISENSORY INTEGRATION

(Ph. D. Thesis)

Merve Sevgi İNCE GÜZEL

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

January 2024

ABSTRACT

In this study we aimed to investigate sensory profiles and multisensory integration processes in migraine patients using virtual dynamic interaction systems. Multisensory integration of visual, auditory, verbal, and haptic modalities have not been evaluated in migraine. A total of 78 female (28 migraine without aura-50 healthy controls) played 12-round virtual dynamic interactive games in which they were exposed to visual stimulus or multisensory stimulus of "visual", "visual and auditory", "visual, auditory, and verbal" and "visual, auditory, verbal, and haptic." Subjects were randomized into four groups: Migraine multisensory (14-adults), migraine visual (14-adults), healthy multisensory (25-adults), and healthy visual (25-adults). Sensory Profile Questionnaire was utilized to assess the participants' sensory profiles. The gaming performance of migraine patients were similar to healthy controls in visual stimulus game. In multisensory stimulation average gaming score was lower in migraine patients compared to healthy individuals (78.38 ± 5.78 vs. 82.32 ± 4.97 , $p=0.028$). Exposure to new sensory modalities in the 4th, 7th, and 10th rounds resulted in lower gaming scores in migraine patients ($p=0.044$, $p=0.049$, $p=0.016$). In addition, migraine patients' sensory sensitivity and sensory avoidance scores were significantly higher than healthy subjects ($p=0.000$, $p=0.001$). The virtual dynamic game approach showed for the first time that gaming performance of migraine patients was negatively affected upon addition of auditory, verbal, and haptic stimuli onto visual stimuli. Multisensory integration of sensory modalities including haptic stimuli is disturbed even in the interictal period in migraine patients. Virtual games can be employed to assess the impact of sensory problems in the course of the migraine disease.

Science Code : 1005

Key Words : Migraine, visual stimulus, haptic, auditory, verbal, multisensory integration, sensory processing, sensory profiles, game

Page Number : 120

Supervisor : Prof. Dr. Meltem BAHCELIOGLU

Co Supervisor : Prof. Dr. Hayrunnisa BOLAY BELEN

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, ne zaman danışsam büyük bir ilgiyle ellerinden gelenin fazlasını sunan, güler yüzlerini ve samimiyetlerini benden esirgemeyen, vizyonları ve pratik çözümleriyle her açıdan örnek aldığım, öğrencileri olmaktan büyük gurur duyduğum kıymetli danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU ve Sayın Prof. Dr. Hayrunnisa BOLAY BELEN'e,

Beni anatomi ile tanıştıran ve bu süreçlerin tümüne dahil olmamı sağlayan, yol göstericiliğini hayranlıkla izlediğim Sayın Prof. Dr. Rabet GÖZİL'e,

Tez sürecimdeki destek ve katkıları için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. İ. Nadir GÜLEKON, Sayın Prof. Dr. Tuncay PEKER, Sayın Prof. Dr. Zafer Kutay COŞKUN, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Kerem ATALAR ve Sayın Öğr. Gör. Ayşe SOYLU'ya,

Tez konumun şekillenmesinde ve hayata geçirilmesindeki değerli katkılarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Kutluk Bilge ARIKAN'a,

Akademik hayatımın her aşamasında katkı ve manevi desteklerini esirgemeyen canım arkadaşlarım Öğr. Gör. Cansu ÖZTÜRK ve Arş. Gör. Özgenur KOÇAK'a

Tüm çalışmalarımdaya desteğini, sevgisini ve güvenini benden esirgemeyen, her anımda yanımda olan sevgili eşim Öğr. Gör. İlkem GÜZEL'e ve beni bu günlere getiren, tüm eğitim hayatımda en az benim kadar emeği olan ve her zaman arkamda desteklerini hissettiğim en büyük şansım olan aileme; annem Hülya İNCE, babam Ahmet İNCE, kardeşim Umut Barış İNCE'ye ve canım Pons'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, doktora sürecime katkılarından dolayı TÜBİTAK 2211-A Yurt İçi Genel Doktora Burs Programı'na teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İşlevsel Nöroanatomi	3
2.1.1. Somatosensoriyal yolların işlevsel anatomisi	4
2.1.2. Merkezi görme yolu anatomisi.....	11
2.1.3. Merkezi işitme yolu anatomisi	13
2.1.4. Thalamus'un işlevsel anatomisi	15
2.2. Baş Ağrısının Nöroanatomi	17
2.3. Duyusal İşleme ve Çoklu Duyusal Bütünlemenin Anatomisi.....	19
2.4. Duyusal İşleme ve Çoklu Duyusal Bütünleme	22
2.5. Migren	24
2.5.1. Migren epidemiyolojisi	24
2.5.2. Migren klinik özellikleri	24
2.5.3. Migren patofizyolojisi ve anatomisi	26
2.6. Migrende Duyusal İşleme ve Çoklu Duyusal Bütünleme.....	31

	Sayfa
2.6.1. Migrende tek modlu duyuşal işleme	31
2.6.2. Migrende çoklu duyuşal bütünleme	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Katılımcılar	35
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	35
3.3. Veri Toplama Araçları	36
3.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu	37
3.3.2. Sanal Dinamik Etkileşim Sistemleri	37
3.3.3. Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi	40
3.3.4. Migren Özürlülük Değerlendirmesi Ölçeğı (MIDAS).....	41
3.3.5. Baş Ağrısı Etki Ölçeğı (HIT-6).....	41
3.3.6. Visual Analog Skala.....	42
3.3.7. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğı.....	42
3.3.8. Ağrı Özellikleri Formu.....	42
3.4. Çalışma Tasarımı	43
3.5. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	45
4.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Analiz Sonuçları	46
4.2. Ağrı Özellikleri Formu Verilerinin Analiz Sonuçları	48
4.3. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğı (HADÖ) Verilerinin Analiz Sonuçları	50
4.4. Sanal Dinamik Etkileşim Sistemi Verilerinin Analiz Sonuçları	51
4.5. Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi Verilerinin Analiz Sonuçları	60
5. TARTIŞMA.....	65

	Sayfa
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	85
EKLER.....	99
EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi.....	100
EK-2. Sosyodemografik Bilgi Formu	105
EK-3. Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi	106
EK-4. Migren Özürlülük Değerlendirmesi Ölçeği.....	110
EK-5. Baş Ağrısı Etki Testi	111
EK-6. Visual Analog Skala	112
EK-7. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği	113
EK-8. Ağrı Özellikleri Formu	114
ÖZGEÇMİŞ	116

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. AYDP'nin 18-64 yaş aralığı için norm değerleri.....	41
Çizelge 4.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri	47
Çizelge 4.2. Migrenli grupların ağrı özellikleri.....	49
Çizelge 4.3. Grupların ortalama skor, CV ve RMSE değerleri.....	52
Çizelge 4.4. Migrenli katılımcıların duyu profili puanları ve ağrı özellikleri arasındaki ilişki	63
Çizelge 4.5. Migrenli katılımcıların duyu profili puanları ve anksiyete-depresyon puanları arasındaki ilişki.....	64

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Katılımcıların seçim sürecini gösteren akış şeması	45
Şekil 4.2. Migrenli gruplarda ağrıya eşlik eden bulguların dağılımı	50
Şekil 4.3. Migrenli grupların anksiyete ve depresyon skorları	51
Şekil 4.4. Tüm grupların ortalama oyun skorlarının karşılaştırması	53
Şekil 4.5. Tüm grupların ortalama RMSE değerleri	54
Şekil 4.6. Sağlıklı görsel grubunun oyun skorları.....	55
Şekil 4.7. Migrenli görsel grubunun oyun skorları	56
Şekil 4.8. Sağlıklı çoklu duyu grubunun oyun skorları	57
Şekil 4.9. Migrenli çoklu duyu grubunun oyun skorları	58
Şekil 4.10. Migrenli görsel ve migrenli çoklu duyu gruplarının oyun skorları	59
Şekil 4.11. Sağlıklı çoklu duyu ve migrenli çoklu duyu gruplarının oyun skorları.....	60
Şekil 4.12. Tüm grupların ortalama çeyrek değerleri	61
Şekil 4.13. Tüm migrenli ve sağlıklı katılımcıların çeyrek değerlerinin karşılaştırması	62

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Funiculus dorsalis	6
Resim 2.2. Funiculus anterolateralis	7
Resim 2.3. Merkezi görme yolu	12
Resim 2.4. Merkezi işitme yolu	14
Resim 2.5. Thalamus nükleusları ve kortikal projeksiyonları	17
Resim 3.1. Unity'de uygulanan lider-takipçi sanal gerçeklik ortamı	39
Resim 5.1. Migren hastalarında primer görme korteksinin bağlantıları	68
Resim 5.2. Migren hastalarında primer işitme korteksinin bağlantıları	69
Resim 5.3. Migren hastalarında primer somatik duyu korteksi, primer görme korteksi ve primer işitme korteksinin bileşik etkileşimli bağlantıları	70
Resim 5.4. Migren hastalarının ve sağlıklıların lokal, uzak ve global fonksiyonel bağlantı yoğunlukları	72
Resim 5.5. İnteriktal dönem migren hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla farklılık gösteren iki önemli fonksiyonel bağlantı ağının bağımsız bileşen analizi ile ayrılmış temsili	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
$\Delta\phi_m$	örnek noktasının görelî fazı
m_v	sanal kütle
c_v	sanal sönümlleme sabiti
F_{user}	joystickten gelen analog sinyal
S	skor
e_{max}	tolere edilebilir maksimum hata
k_v	sanal yay sabiti
L	kutbun toplam uzunluğu
n	örnek nokta sayısı
%	yüzde
dk	dakika
fps	frame per second
Hz	hertz
kHz	kilohertz
mm	milimetre
n	örnekleme birey sayısı
N	evren birey sayısı
p	probability (olasılık)
α	alfa
β	beta

Kısaltmalar**Açıklamalar****ABD**

Amerika Birleşik Devletleri

ark.

arkadaşları

ATP

Adenosine Triphosphate

AYDP

Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi

C1

Servikal 1

C2

Servikal 2

C4

Servikal 4

CGRP

Calcitonin Gene Related Peptide

Co1

Koksigeal 1

CRH

Corticotropin Releasing Hormone

CV

Circular Variance

fMRI

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GABA

Gamma Amino-Butyric Acid

HADÖ

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

HIT-6

Headache Impact Test

ICHD

The International Classification of Headache Disorders

MATLAB

Matrix Laboratory

MÇD

Migrenli Çoklu Duyu Grubu

MG

Migrenli Görsel Grubu

MIDAS

Migraine Disability Assessment

PET

Positron Emission Tomography

RMSE

Root Mean Square Error

S2

Sakral 2

S5

Sakral 5

SÇD

Sağlıklı Çoklu Duyu Grubu

SG	Sağlıklı Görsel Grubu
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T6	Torakal 6
VAS	Visual Analog Skala
VR	Virtual Reality
Q1	Düşük Kayıt
Q2	Duyusal Arayış
Q3	Duyusal Hassasiyet
Q4	Duyusal Kaçınma

1. GİRİŞ

Duyu bütünleme, çevreden ve vücuttan alınan tüm duyuşsal bilgilerin işlenmesini, bütünleştirilmesini ve düzenlenmesini içeren nörolojik bir süreçtir. Çoklu duyuşsal bütünleme, çevredeki ortamı değerlendirmek için birçok farklı duyuşsal modaliteden alınan bilgilerin birlikte işlenmesi ve modüle edilmesiyle çevrenin birleşik bir algısının oluşturulmasını sağlar [1]. Çevrenin birleşik algısı, birden fazla duyuşsal alandan gelen bilginin entegre edilmesi ve birlikte modüle edilmesiyle üretilir. Bununla birlikte, çevrenin birleşik algısı, birey üzerinde her bir duyuşsal alandan gelen bilgilerin basit bir toplamından daha fazla etkiye sahiptir. Çoklu duyuşsal bütünleme süreci çeşitli kortikal ve subkortikal alanların katılımıyla gerçekleştirilmektedir [2].

Migren, çeşitli coğrafi bölgelerde her yaştan ve etnik kökenden insanı etkileyen küresel bir problemdir [3]. İki bin yılı aşkın süredir var olan ve yılda bir milyardan fazla hastayı etkileyen migren hastalığı, en yaygın altıncı engellilik sebebidir [4]. Migren hastalarında gözlenen çeşitli semptomlar ve nörolojik problemler oldukça karmaşık ve geniş kapsamlıdır [5]. Migrenli beyinler, çeşitli duyuşsal semptomlar üretebilmelerinin yanı sıra duyuşsal bilgiyi işleme biçimleri açısından da benzersiz özelliklere sahiplerdir [6]. Birçok çalışmada, migren hastalarının tek modlu ve çok modlu duyuşsal girdileri işleme, bütünleştirme ve algılama konusunda sağlıklı bireylere göre farklılıklar gösterdiği ortaya koyulmuştur [7]. İktal dönemde, migrenliler ağrılı ve ağrısız somatosensoriyel, görsel, işitsel ve koku duyuşlarına karşı aşırı duyarlılık geliştirir. İktal dönemde gelişen bu atipik duyuşsal algı interiktal dönemde de devam etmektedir. İnteriktal dönemde migrenliler genellikle çeşitli duyuş modalitelerine karşı düşük uyarılma eşiği göstermektedirler [8].

Migrende görülen duyuşsal algı değişikliklerinin atipik kortikal eksitasyon, sensitizasyon ve habitüasyondan kaynaklanabileceği düşünülmektedir [6]. Literatürdeki fizyolojik çalışmalar da migren hastalarının duyuşsal işlemede sağlıklı insanlardan farklı işlevler gösterdiğini bildirmiştir [9-14]. Ayrıca, fonksiyonel görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalar da migren hastalarının duyuşsal işlemede görev alan fonksiyonel ağlarının ve beyin alanlarının sağlıklı popülasyondan farklı olduğunu ortaya koymuştur [15, 16].

Migrenli hastaların tek modlu görsel, işitsel ve somatosensoriyel uyaranları sağlıklı bireylerden farklı şekilde işledikleri bilinmektedir [17]. Görülen bu atipik tek modlu duyuşal işlemeye ek olarak, migren hastalarının çoklu duyuşal bütünleme süreçlerinin de normalden farklı olduğu düşünölmektedir.

Migren hastalığının klinik özellikleri ağrı, dokunsal, görsel, işitsel ve koku uyaranları arasındaki etkileşime bağılı olarak ortaya çıkmaktadır [18]. Migrenli hastaların farklı duyuşal modalitelerine karşı gösterdikleri aşırı duyarlılıkları arasındaki etkileşimin, tek modlu ağrı, görsel, işitsel ve koku işleme ile ilgili kortikal alanların aktivasyonunun yanı sıra; yakınsak girdiler alan ve daha sonra çoklu duyuşal modalitelerin bütünleştirilmesinden sorumlu olan hetermodal işleme alanlarına kapsamlı projeksiyonlar yapan subkortikal alanların da aktivasyonundan kaynaklandığı düşünölmektedir. Migren hastalarının kortikal ve subkortikal yapılarını anatomik olarak inceleyen çalışmalarda, migrenlilerin duyuşal işlemlemeyi ve çoklu duyuşal bütünlemeyi sağlayan nöroanatomik yapılarının ve işlevsel bağlantılarının sağlıklı popölasyondan bazı farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir [19].

Migren hastalarının interiktal dönemdeki tek modlu duyuşal modalitelerini işleme süreçlerinin sağlıklı popölasyondan farklı olduğu bilinmesine rağmen, literatürde migrenlilerin çoklu duyuşal entegrasyon süreçlerinin sağlıklı popölasyondan farklı olduğunu gösteren araştırmalar görece az sayıdadır. Araştırma hipotezimiz migren hastalarının çoklu duyuşal bütünleme süreçlerinin sağlıklı bireylerden birçok yönden farklı olduğudur. Bu işlevsel nöroanatomik araştırmanın amacı, migren hastalığının nöroanatomik yapısı, çıkan yollar ve cortex cerebri'deki bağlantıları, normal yapılarla ve işlevsel bağlantılarla karşılaştırarak migren hastalarının çoklu duyuşal bütünleme süreçlerindeki farklılıklarını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İşlevsel Nöroanatomi

Medulla spinalis'in substantia alba'sı esas olarak akson ve dendritlerden oluşmakta ve funiculus anterior, funiculus dorsalis ve funiculus lateralis'e ayrılarak organize olmaktadır. Medulla spinalis içerisinde yükselen yollar, dokunma, ağrı-ısı ve propriyosepsiyon duyularını ve iç organların basınç ve ağrı duyularını supraspinal seviyelere iletmektedir. İletilen duyuların bir kısmı cortex cerebri'ye iletilerek bilinç seviyesine ulaşırken, bir kısmı cerebellum gibi subkortikal merkezlere giderek bilinçaltı düzeyde kalmaktadır. Medulla spinalis nöronları, doğrudan telencephalon, truncus cerebri, cerebellum ve diencephalon gibi supraspinal alanlara lifler gönderebildiği gibi dolaylı olarak ikinci bir nöronla sinaps yaptıktan sonra da lifler gönderebilmektedir [20].

Çıkan yollar, medulla spinalis'in substantia alba'sında funiculus anterior, funiculus lateralis ve funiculus dorsalis'te bulunan ganglion spinale ve spinal nöronların santral uzantıları tarafından oluşturulmaktadır [20].

Spinal nöronların en küçüğü olan internöronların hücre gövdeleri medulla spinalis içinde yer almaktadır. Bazı internöronların uzantıları tek bir spinal segment içinde sınırlı kalırken, bazıları aksonlarını substantia grisea'yı çevreleyen substantia alba'ya göndererek iki veya daha fazla spinal segment yukarıya veya aşağıya uzanmaktadır. Bu uzantıları süreçler propriospinal lifler olarak adlandırılmakta ve fasciculi proprii'yi oluşturmaktadır. İternöronların çoğu spinal reflekslerde görev almakta, küçük bir kısmı ise inen motor yollar ile motor nöronlar arasında ara istasyon olarak görev yapmaktadır [20].

Orta büyüklükteki spinal nöronlar, substantia grisea'nın büyük kısmında bulunan ve çoğu ganglion spinale afferentlerinden girdi alan ve aksonlarını beyne ileten projeksiyon nöronlarıdır [20].

Spinal nöronların en büyükleri, iskelet kaslarına giden α motor nöronlardır. Kas içciklerine giden daha küçük γ motor nöronlar ise dağınık olarak bulunmaktadır [20].

Ganglion spinale, radix posterior ve radix anterior'un spinal sinirleri oluşturmak üzere bir araya geldiği foramen intervertebralis'te radix posterior üzerinde yer almaktadır. C1 ve C2 ganglionları, diğer servikal, torakal ve lumbal segmentlerden farklı olarak foramen intervertebrale'de değil, arcus vertebra üzerinde bulunmaktadır. S2-S5 ve Co1 ganglionları ise canalis vertebralis içerisine yerleşmiş konumdadır. Her bir ganglion spinale yaklaşık 50.000 unipolar nöron içermektedir. Merkezi uzantıları radix posterior içerisinde medulla spinalis'e girmekte ve uyarıları ganglion spinale nöronlarından medulla spinalis'e iletmektedir. Periferik uzantıları ise vücuttan gelen uyarıları ganglion spinale nöronlarına iletmektedir [20].

2.1.1. Somatosensoriyal yolların işlevsel anatomisi

Bilinçli duyular, eksteroseptif ve proprioseptif olmak üzere iki başlıkta incelenmektedir. Eksteroseptif duyular, dış dünyadan gelen; vücut yüzeyindeki somatik reseptörlere ya da görme ve işitme reseptörlerine etki eden duyulardır. Somatik duyular, dokunma, basınç, ısı, soğuk ve ağrı duyularından oluşmaktadır. Proprioseptif duyular, vücut içinde oluşan, ilgili lokomotor sistem reseptörleri (kaslar, eklemler, kemikler) ve vestibüler labirent reseptörleriyle alınan duyulardır. Cortex cerebri'ye ulaşan bilinçli proprioseptif bilgi, vücut hareketsizken eklem pozisyon hissi ve hareket sırasında ise kinestetik duyu olarak tanımlanmaktadır [21].

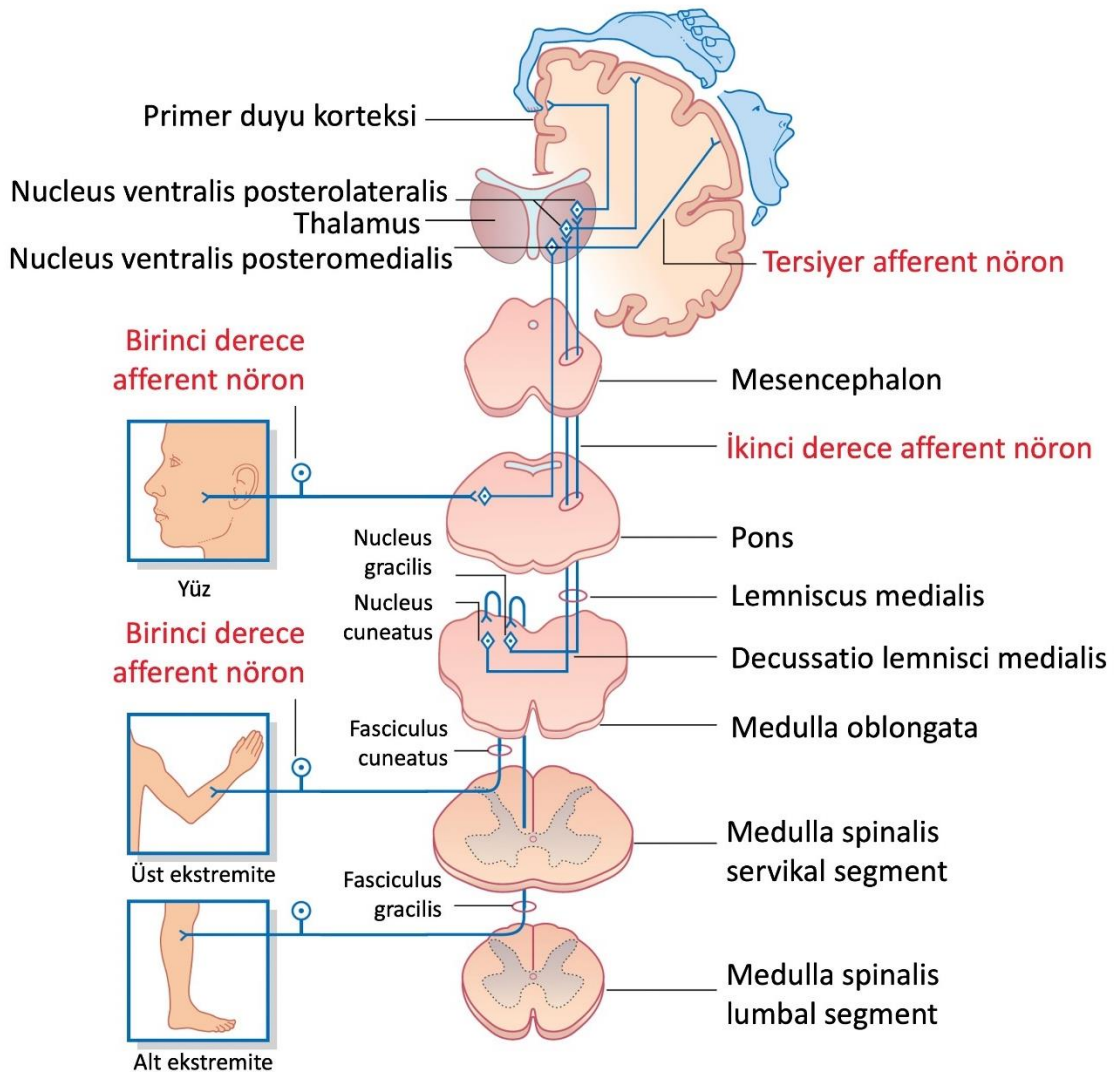
Bilinçsiz duyular, interoseptif ve proprioseptif olmak üzere iki başlıkta incelenmektedir. Bilinçsiz proprioseptif duyular, spinoserebellar yollar aracılığıyla cerebellum'a ulaşmaktadır. İnteroseptif duyular ise, visseral reflekslerde yer alan bilinçsiz afferent sinyaller olarak tanımlanmaktadır [21].

Somatik duyuşal algıda dorsal kolon-lemniscus medialis (funiculus dorsalis) ve funiculus anterolateralis olmak üzere iki ana yol görev almaktadır [20].

Funiculus posterior

Dokunulan yerin lokalizasyonu, propriyosepsiyon, taktil diskriminasyon, basınç ve vibrasyon duyuları funiculus dorsalis aracılığıyla cortex cerebri'ye iletilmektedir (Resim 2.1). Funiculus posterior'un birinci derece afferentlerini ganglion spinale nöronları

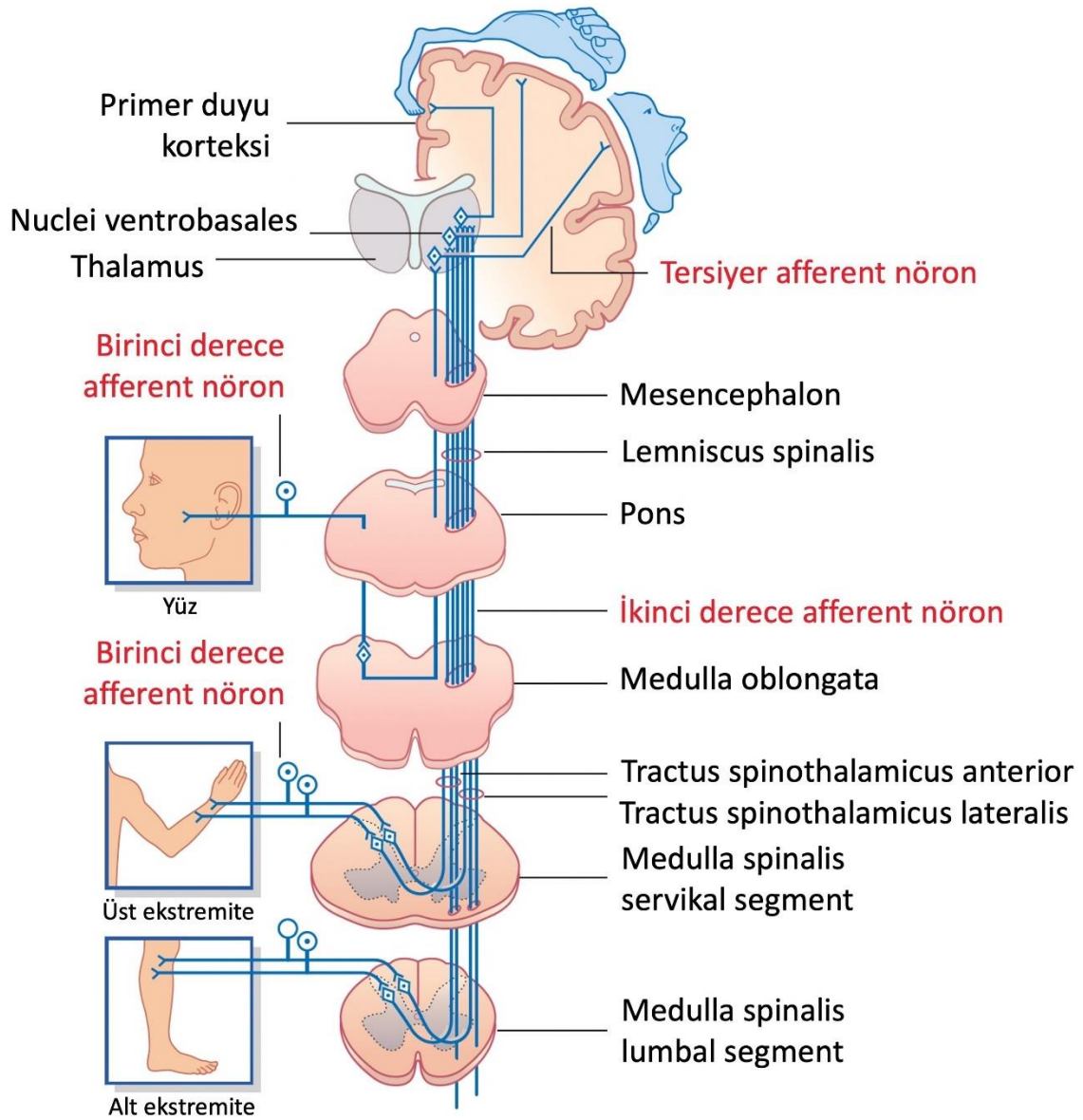
oluşturmaktadır. Bu nöronların periferik uzantıları Meissner ve Pacini korpüskülleri, Ruffini sonlanmaları, Merkel kompleksleri, nöromüsküler içcikler ve Golgi tendon organları'ndan bilgi almaktadır. Alt ekstremiteden ve gövdenin alt kısmından (T6 seviyesinin altından) gelen merkezi uzantılar, medulla spinalis'in substantia grisea'sına girdikten sonra fasciculus gracilis içerisinde yükselmekte ve medulla oblongata'daki nucleus gracilis'e ulaşmaktadır. Üst ekstremiteden ve gövdenin üst kısmından (T6 seviyesi ve üstünden) gelen lifler ise funiculus cuneatus içerisinde yükselerek medulla oblongata'daki nucleus cuneatus'a ulaşmaktadır. İkinci derece afferentler dorsal kolon nükleusları olan nucleus gracilis ve nucleus cuneatus'ta başlamakta ve medulla oblongata'nın tegmentum bölümünün ventralinden geçmektedirler. Fibrae arcuate interna olarak isimlendirilen bu lifler decussation lemnisci medialis'te çaprazlaşarak karşı tarafta lemniscus medialis adı verilen birer şerit oluşturmaktadırlar. Lemniscus medialis, pons ve tegmentum mesencephali boyunca yükselirken orta hattan giderek uzaklaşmaktadır. Bu yola pons seviyesinde baş ve boyundan gelen nucleus principalis nervi trigemini aksonları da eklenmektedir. Lemniscus medialis, thalamus'un nucleus ventralis posterolateralis'inde sonlanmaktadır. Ayrıca baş ve yüz bölgesinden gelen lifler de lemniscus medialis'e katılarak nucleus ventralis posteromedialis'e ulaşmaktadır. Üçüncü derece afferentler thalamus'tan primer somatik duyu merkezine (Brodmann 3,1,2 nolu alan) projekte olmaktadır [20, 21].



Resim 2.1. Funiculus dorsalis (Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience 7th Edition'dan değiştirilerek alınmıştır.)

Funiculus anterolateralis

Funiculus anterolateralis'te tractus spinothalamicus, tractus spinotectalis, tractus spinoreticularis, tractus spinoolivaris, tractus spinocervicalis, tractus spinohypothalamicus, tractus spinocerebellaris posterior, tractus spinocerebellaris anterior, tractus spinocerebellaris rostralis ve tractus cuneocerebellaris yer almaktadır (Resim 2.2) [20, 22].



Resim 2.2. Funiculus anterolateralis (Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience 7th Edition'dan değiştirilerek alınmıştır.)

Tractus spinothalamicus

Tractus spinothalamicus, kaba dokunma, ağrı-ısı ve basınç duyularını thalamus'a taşıyan tractus spinothalamicus anterior ve tractus spinothalamicus lateralis'ten oluşmaktadır. Esas olarak kaba dokunma ve basınç duyularından sorumlu olan tractus spinothalamicus anterior'un birinci derece nöronları ganglion spinale içinde bulunmaktadır. Ganglion spinale'deki nöronların merkezi uzantıları medulla spinalis'te aynı segmentte veya (fasciculus dorsolateralis içinde yer değiştirilerek) birkaç üst veya alt segmentte başlıca

lamina I, IV, V olmak üzere lamina I, II, IV-VI ve X nöronlarıyla sinaps yapmaktadırlar. Bu ikinci derece nöronların aksonlarının büyük kısmı comissura alba anterior'da çaprazlaşarak kontralateral tarafa geçerken yaklaşık %10'luk kısmı ipsilateral tarafta kalmaktadır. Funiculus anterior içerisinde yükselen aksonlar thalamus'ta asıl nucleus ventralis posterolateralis'e gitmektedir. Ayrıca nucleus ventralis posteromedialis, nucleus centralis lateralis ve nuclei intralaminaires'te sonlanmaktadırlar. Üçüncü derece nöronları oluşturan thalamus nucleuslarının nöronları ise primer somatik duyu merkezine projekte olmaktadır [20, 22].

Esas olarak ağrı-ısı duyularının taşınmasından sorumlu olan tractus spinothalamicus lateralis'in birinci derece nöronları ganglion spinale'de bulunmaktadır. İkinci derece nöronları ise medulla spinalis'te başlıca lamina I, IV, V olmak üzere lamina I, II, IV-VI ve X'da bulunmaktadır. Bu nöronların aksonları comissura alba anterior'da çaprazlaşarak kontralateral tarafta tractus spinothalamicus lateralis'i oluşturmaktadır. Thalamus'ta nucleus ventralis posterolateralis, nucleus ventralis posteromedialis, nucleus centralis lateralis, nuclei intralaminaires ve nuclei posteriores'te sinaps yapan nöronlar, primer somatik duyu merkezine projekte olmaktadır [20, 22].

Tractus spinotectalis

Medulla spinalis'ten mesencephalon'un colliculus superior'una uzanan tractus spinotectalis, hem spinovizüel reflekslerden hem de ağrı-ısı ve dokunma duyusunun taşınmasından sorumludur. Birinci derece nöronları ganglion spinale'de ve ikinci derece nöronları medulla spinalis'te kontralateral lamina I, III-V, VII ve VIII'de bulunmaktadır. İkinci derece nöronların merkezi uzantıları tractus spinothalamicus ile birlikte funiculus anterolateralis'te yükselerek colliculus superior'a ulaşmaktadır [20, 22].

Tractus spinoreticularis

Filogenetik olarak somatosensoriyel yolların en eskisi olan tractus spinoreticularis, deri ve derin dokulardan gelen hem ağrılı hem de ağrısız uyarıların iletiminden sorumludur. Ayrıca uyanıklık durumunun başlatılması, sürdürülmesi ve duyuların afektif doğası hakkında limbik sisteme bilgi verilmesi de tractus spinoreticularis'in görevlerindendir. Birinci derece nöronları ganglion spinale'de bulunmaktadır. Ganglion spinale nöronlarının merkezi

uzantıları funiculus anterolateralis içerisinde yükselerek başlıca medulla oblongata olmak üzere pons ve mesencephalon'da bulunan formatio reticularis nükleuslarında sonlanmaktadır. Truncus cerebri'nin tüm seviyelerinde sonlanan bu yol somatotopik organizasyona sahip değildir. Truncus cerebri'deki formatio reticularis nöronlarının merkezi uzantıları thalamus'ta nucleus ventralis posterolateralis'te ve nuclei intralaminaires'te sinaps yapmaktadır. Thalamus'taki nöronların aksonları ise asendan retiküler aktive edici sistemi oluşturarak primer somatik duyu korteksine projekte olmaktadır [20, 22].

Tractus spinoolivaris cerebellaris

Tractus spinoolivaris cerebellaris, motor adaptasyon ve motor öğrenmede, gövde ve proksimal ekstremité kaslarının koordinasyonunda görev almaktadır. Ganglion spinale'de bulunan birinci derece nöronların periferik uzantıları kas ve tendon proprioseptörlerinden ve deri reseptörlerinden bilgi almakta, merkezi uzantıları ise alınan bilgiyi medulla spinalis'te lamina IV, V ve VI'daki ikinci derece nöronlara iletmektedir. İkinci derece nöronların merkezi uzantıları çapraz yaparak funiculus anterior ve funiculus lateralis arasında yükselmektedir. Üçüncü derece nöronlar nucleus olivarius inferior'da sinaps yapmaktadır. Bu lifler, pedunculus cerebellaris inferior aracılığıyla kontralateral serebellar kortekste sonlanmaktadır [20, 22].

Tractus spinocervicalis

Basınç ve ağrı-ısı duyularının taşınmasından sorumlu olan tractus spinocervicalis, insanda oldukça küçük görülmektedir. Birinci derece nöronu ganglion spinale'de, ikinci derece nöronu ise intumescencia cervicalis seviyesinde lamina I, II, III, V'te ve nucleus cervicalis lateralis (C1-C4)'te bulunmaktadır. İkinci derece nöronların merkezi uzantıları ipsilateral olarak funiculus lateralis'te yükselmekte, üst servikal segmentlere geldiğinde ise çapraz yaparak kontralateral tarafta lemniscus medialis içerisinde seyretmektedir. Lemniscus medialis içerisinde seyreterek thalamus'un nucleus ventralis posterolateralis'inde sonlanan yola tractus cervicothalamicus adı verilmektedir [20, 22].

Tractus spinocerebellaris rostralis

Üst ekstremiteye ait kinestezi ve koordinasyon bilgilerinin cerebellum'a iletilmesinden sorumludur. Birinci derece nöronu ganglion spinale'de, ikinci derece nöronu ise medulla spinalis'te lamina V, VI ve VII'de bulunmaktadır. İkinci derece nöronun merkezi uzantıları ipsilateral olarak yükseldikten sonra pedunculus cerebellaris inferior aracılığıyla cerebellum'a ulaşmaktadır [20, 22].

Tractus cuneocerebellaris

Üst ekstremitenin ince motor hareketlerinin düzgün yapılmasını ve hareketlerin akıcılığını sağlamaktadır. Nucleus dorsalis'in bulunmadığı servikal segmentlerden medulla oblongata'da bulunan nucleus cuneatus accessorius'a kadar ulaşmaktadır. Tractus spinocerebellaris posterior'un üst ekstremitedeki eşleniğidir [20, 22].

Dokunsal bilginin işlenmesi

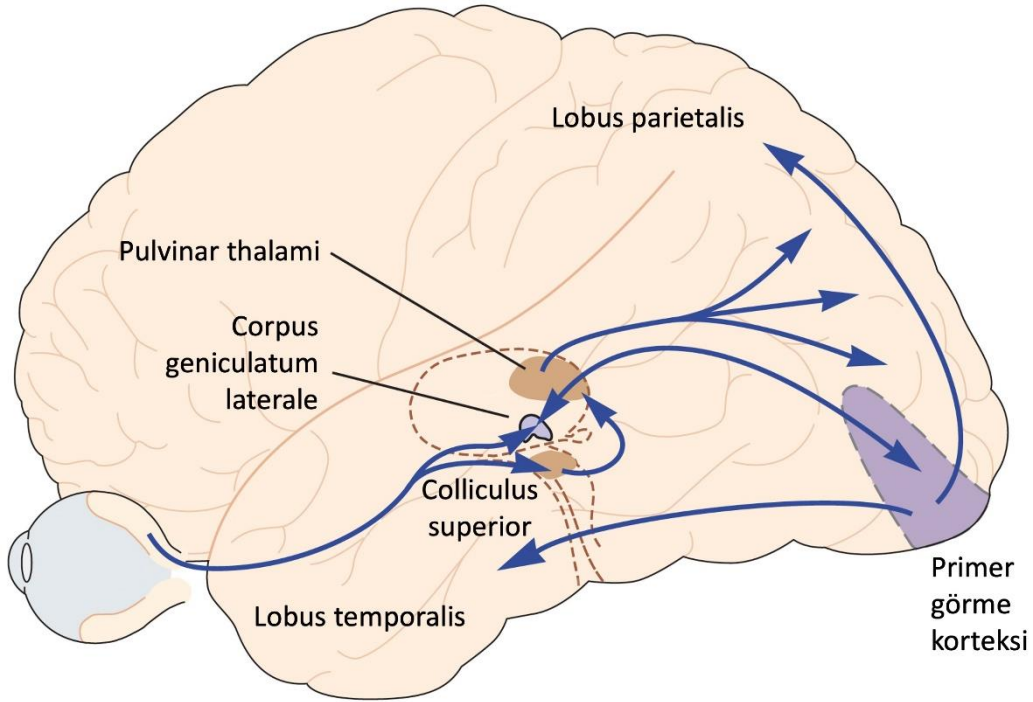
Funiculus dorsalis lifleri ve nükleuslarını oluşturan nöronlar topografik bir organizasyona sahiptir. Üst ekstremitte, fasciculus cuneatus ve nucleus cuneatus ile lateralde temsil edilirken, alt ekstremitte ve gövdenin alt yarısı fasciculus gracilis ve nucleus gracilis ile medialde temsil edilmektedir. Dokunma ve propriyosepsiyonun bilgilerine ait somatosensoriyel alt modaliteler de bu bölgelerde işlevsel olarak ayrılmaktadır. Funiculus dorsalis nükleuslarının rostral üçte birlik bölümünde kas afferentlerinden gelen proprioseptif nöronlar etkindir, kaudalinde ise dokunsal nöronlar baskındır. Bu nöronların aksonları, vücudun kontralateral tarafından gelen dokunma ve propriyosepsiyon bilgilerini thalamus'a ileten lemniscus medialis'i oluşturmaktadır. Ekstremitelerden ve gövdeden gelen dokunma ve propriyosepsiyon bilgisi thalamus'ta nucleus ventralis posterolateralis'e giderken, yüz ve ağızdan gelen bilgiler nucleus ventralis posteromedialis'e gitmektedir. Dokunma bilgisi esas olarak primer duyu korteksinin 3b alanına, propriyosepsiyon bilgisi ise 3a alanına iletilmektedir [23].

Primer duyu korteksi nöronlarının dokunma uyarısına cevabı, öncelikle periferdeki nöronların reseptif alanlarından gelen uyarıya bağlıdır. Daha üst düzey somatosensoriyel alanlar ise periferdeki nöronlardan alınan bilgiye ek olarak hedef belirleme ve dikkat

modülasyonu gibi inen bilişsel süreçlerden de etkilenmektedir. Üst düzey somatosensoriyel alanlar ile ilgili yapılan çalışmalar, lobus parietalis'in ventral ve dorsal bölgelerinin somatosensoriyel bilginin işlenmesinde tamamlayıcı işlevleri olduğunu göstermektedir. Somatosensoriyel assosiasyon alanı, sulcus lateralis'in üst kenarında, operculum parietale'de bulunmaktadır. Fizyolojik çalışmalar, bu alanın ele yerleştirilen nesnelerin dokunsal olarak tanınmasında (stereognoz), şekil ve doku gibi uzamsal özelliklerinin ve titreşim frekansı gibi zamansal özelliklerin ayırt edilmesinde kilit rol oynadığını göstermektedir. Somatosensoriyel assosiasyon alanındaki nöronların reseptif alanları, primer duyu korteksi nöronlarınınkinden daha büyüktür ve genellikle bilateralidir. Bu tür geniş ve bilateral reseptif alanlar, hem tek elde kavranan büyük bir nesnenin şeklinin algılanmasını, hem de basketbol topu gibi daha büyük nesneleri iki elle algılanması ve yükün iki el arasında paylaştırılmasını sağlamaktadır [23].

2.1.2. Merkezi görme yolu anatomisi

Görsel uyarıların işlenmesi retinal ganglion hücrelerinden alınan bilgilerin sırasıyla nervus opticus, tractus opticus, thalamus ve cortex cerebri'ye iletilmesiyle gerçekleşmektedir (Resim 2.3). Nervus opticus, retinal ganglion hücrelerinin merkezi uzantılarının discus opticus'a doğru uzanarak bir araya gelmesiyle ve miyelin kılıfla sarılmasıyla oluşmaktadır. Nervus opticus, bulbus oculi'den ayrıldıktan sonra canalis opticus aracılığıyla orbita'dan çıkmakta ve chiasma opticum'a gelmektedir. Chiasma opticum'da nervus opticus aksonlarının nasal hemiretinadan gelen bölümü çaprazlaşarak kontralateral tarafa geçerken, temporal hemiretinadan gelen bölümü ipsilateral tarafta kalmaktadır. Nasal hemiretinadan gelen aksonlar kontralateral corpus geniculatum laterale'de, temporal hemiretinadan gelen aksonlar ipsilateral corpus geniculatum laterale'de sonlanmaktadır. Chiasma opticum'dan sonra uzanan akson demetleri tractus opticus olarak isimlendirilmektedir. Tractus opticus'un uzandığı corpus geniculatum laterale, 6 laminadan oluşmaktadır. İçten dışa doğru sıralanmakta olan lamina 1, 4, 6 kontralateral gözden, lamina 2, 3, 5 ipsilateral gözden gelen bilgileri almaktadır. Corpus geniculatum laterale nöronlarından başlayan aksonlar lobus occipitalis'e doğru ışınsal olarak uzanmakta ve radiatio optica olarak isimlendirilmektedir. Lobus occipitalis'te bulunan primer görme korteksi, tüm uzunluğu boyunca sulcus calcarinus'un duvarını çevrelemektedir. Retina'dan başlayıp sulcus calcarinus'a ulaşan lifler tractus retinogeniculocalcarinus olarak isimlendirilmektedir. Sulcus calcarinus'un üstünde kalan alan cuneus, altında kalan alan gyrus lingualis olarak isimlendirilmektedir [24].



Resim 2.3. Merkezi görme yolu (Kandell's Principles of Neural Science 5th Edition'dan değiştirilerek alınmıştır.)

Görsel bilginin işlenmesi

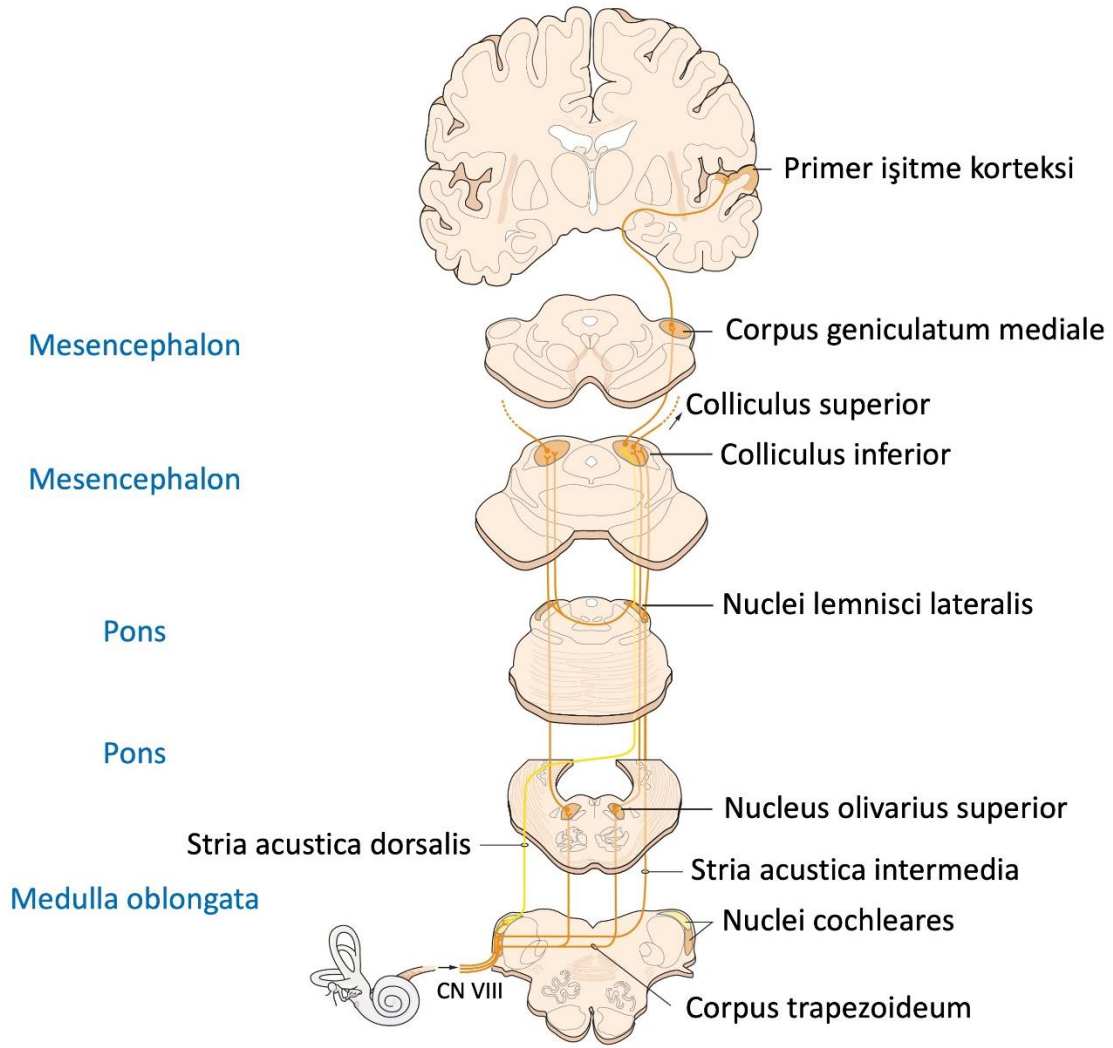
Primer görme korteksi Brodmann'ın 17 numaralı alanı, sekonder görme korteksi ise 18 numaralı alanına karşılık gelmektedir. Bunlara ek olarak 19 numaralı alan, genellikle anatomik kriterlerle tanımlanamayan, işlevsel olarak farklı birkaç alanı içermektedir. Kortikal görme alanlarının işlevsel olarak ayrılan alt alanlarının sayısı türler arasında değişiklik göstermektedir. Makak maymunlarında 30'dan fazla alan tanımlanmış, insanlardaki tüm görsel alanlar henüz tanımlanmamıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanılarak işlevsel özellikler üzerine yapılan çalışmalar, görme alanlarının iki hiyerarşik yolakta organize olduğunu göstermektedir. Bu yolaklar nesne tanıma ile ilgili ventral yolak ve hareketlerin yönlendirmesi için görsel bilginin kullanımı ile ilgili dorsal yolak olarak tanımlanmaktadır [23].

Ventral yolak, primer görme korteksinden lobus temporalis'e uzanmaktadır. Gyrus temporalis inferior, nesnelerin şekilleri ve kişilerin yüzleri hakkında bilginin depolandığı

alan olarak tanımlanmaktadır. Dorsal yolak, primer görme korteksini lobus parietalis'e ve oradan da lobus frontalis'e bağlamaktadır. Görsel bilgiyi gözlerin ve ekstremitelerin hareketini yönlendirmek (görsel-motor entegrasyon) için kullanan bir bölge olan sulcus intraparietalis'ten geçmektedir. Ventral ve dorsal yolaklar birbiriyle karşılıklı bağlantılara sahiptir. Örneğin, dorsal yolaktaki hareket bilgisi, kinematik ipuçları aracılığıyla nesne tanımayla katkıda bulunabilmektedir [23].

2.1.3. Merkezi işitme yolu anatomisi

İşitsel uyarılarının işlenmesi cochlea'dan alınan bilgilerin sırasıyla truncus cerebri, thalamus ve cortex cerebri'ye iletilmesiyle gerçekleşmektedir (Resim 2.4). Nervus cochlearis'in büyük bölümü ganglion spirale'de yer alan bipolar nöronların myelinli merkezi uzantılarından, küçük bir bölümü de ganglion hücrelerinin myelinsiz uzantılarından oluşmaktadır. Nervus cochlearis lifleri, pons'ta nuclei cochleares'e ulaşmaktadır. Nucleus cochlearis anterior'un merkezi uzantıları bilateral olarak corpus trapezoideum ve nucleus olivarius superior'a projekte olmaktadır. Nucleus olivarius superior, lateral ve medial nükleuslardan oluşan bir komplekstir. Nucleus olivarius superior lateralis, kulaklar arasındaki ses şiddeti farkına bağlı olarak sesin lokalizasyonunun belirlenmesinde, nucleus olivarius superior medialis ise iki kulaktan gelen seslerin zaman farkının kodlanmasında görev almaktadır. Nuclei cochleares ve nucleus olivarius superior kompleksinin efferent uzantıları lemniscus lateralis'i oluşturmaktadır. Lemniscus lateralis'in bir kısmı nuclei lemnisci lateralis'te, bir kısmı ise colliculus inferior'da sinaps yapmaktadır. Colliculus inferior'a gelen tüm işitme bilgileri birleştirilerek brachium colliculi inferioris aracılığıyla corpus geniculatum mediale'ye aktarılmaktadır. Corpus geniculatum mediale, işitme yolunun talamik nükleusudur ve efferentlerini primer işitme korteksine göndermektedir. Corpus geniculatum mediale'nin merkezi uzantıları radiatio acustica'yı oluşturarak gyri temporales transversus'te bulunan primer işitme korteksine projekte olmaktadır [20, 21].



Resim 2.4. Merkezi işitme yolu (Kandell's Principles of Neural Science 5th Edition'dan değiştirilerek alınmıştır.)

İşitsel bilginin işlenmesi

İşitsel bilgi, colliculus inferior'dan corpus geniculatum mediale'ye ve oradan da primer işitme korteksine iletilmektedir. Memelilerin primer işitme korteksi, tonotopik organizasyona sahip çok sayıda farklı bölge tarafından çevrelenmektedir. Elektrofizyolojik çalışmalar ve çeşitli görüntüleme çalışmaları, insanlarda primer işitme korteksinin gyri temporales transversi (Heschl)'de bulunduğunu bildirmektedir. Buna ek olarak, yapılan fMRI çalışmaları, maymunlarda olduğu gibi insanlarda da saf ton içeren işitsel bilginin öncelikle primer alanlarda, dar bantlı gürültü patlamaları gibi karmaşık seslerin ise sekonder işitme alanlarında aktivasyon sağladığını açıklamışlardır [23].

2.1.4. Thalamus'un işlevsel anatomisi

Thalamus, tüm sinir sisteminin nükleuslardan oluşan en büyük kütlesi olarak tanımlanmaktadır. Nucleus reticularis thalami haricinde tüm talamik nükleusların cortex cerebri ile karşılıklı eksitator bağlantıları bulunmaktadır. Thalamus bu bağlantıları sayesinde duyunun algıya dönüştürülmesini sağlamaktadır. Talamik nükleuslar fonksiyonel olarak, spesifik (relay) nükleuslar, asosiasyon nükleusları ve non-spesifik nükleuslar olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir [20, 22].

Spesifik nükleuslar; cortex cerebri'nin spesifik duyu ve motor alanları ile karşılıklı bağlantıları olan nükleuslardır [20, 22].

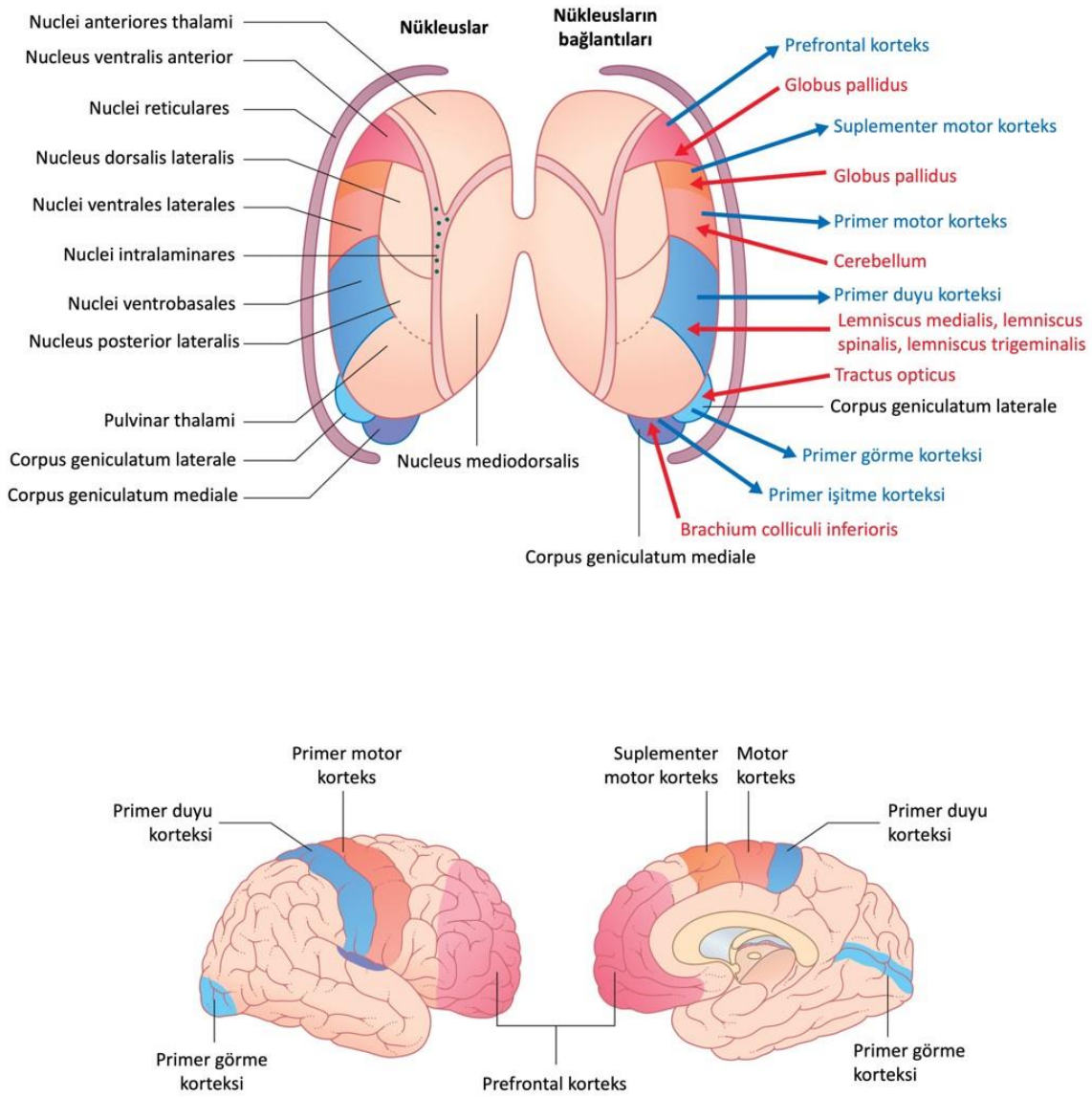
- Nuclei anteriores, fasciculus mammillothalamicus'tan gelen bilgileri almakta ve gyrus cinguli'ye projekte olmaktadır. Limbik sistem ve hafıza ile ilgili fonksiyonları bulunmaktadır [20, 22].
- Nucleus ventralis anterior, globus pallidus'tan afferent bilgiler almakta ve prefrontal kortekse projekte olmaktadır [20, 22].
- Nucleus ventralis lateralis, globus pallidus ve nucleus dentatus'tan afferent bilgiler almaktadır. Efferentleri ise primer motor alan ve premotor alana projekte olmaktadır [20, 22].
- Nuclei ventrobasales, nucleus ventralis posterolateralis ve nucleus ventralis posteromedialis'ten oluşmaktadır. Lemniscus medialis, lemniscus spinalis ve lemniscus trigeminalis liflerinin tümü nuclei ventrobasales'e gelmektedir. Yüz ve baş bölgesi nucleus ventralis posteromedialis'te, gövde ve ekstremiteler ise nucleus ventralis posterolateralis'te temsil edilmektedir. Efferentleri ise primer duyu korteksine projekte olmaktadır [20, 22].
- Nuclei corporis geniculati medialis, işitme yollarının talamik nükleusudur. Colliculus inferior'dan afferent bilgileri almakta ve gyrus temporalis superior'daki primer işitme korteksine projeksiyon yapmaktadır [20, 22].
- Nuclei corporis geniculati lateralis, görme yolunun talamik nükleusudur. Tractus opticus aracılığıyla her iki gözden retinal bilgileri almakta ve lobus occipitalis'teki primer görme korteksine projekte olmaktadır [20, 22].

Asosiasyon nükleusları; karşılıklı olarak cortex cerebri'nin asosiasyon alanları ile bağlantılı olan nükleuslardır [20, 22].

- Nucleus dorsalis lateralis, corpus mamillare'den afferent bilgiler almakta, efferentleri ise gyrus cinguli ve gyrus parahippocampalis'e projeksiyon yapmaktadır. Hafıza ve limbik sistem ile ilgili fonksiyonları bulunmaktadır [20, 22].
- Nucleus mediodorsalis, olfaktör ve limbik alanlardan bilgiler almakta ve prefrontal kortekse projeksiyonlar göndermektedir [20, 22].
- Nucleus lateralis posterior ve nuclei pulvinares, colliculus superior'dan afferent bilgiler almaktadır. Efferentleri ise tüm görsel asosiasyon alanlarına ve parietal asosiasyon alanlarına projekte olmaktadır [20, 22].

Non-spesifik nükleuslar; herhangi bir duyuşsal modaliteye özgü olmayan nuclei intralaminaires ve nuclei reticulares thalami'yi içermektedir [20, 22].

- Nuclei intralaminaires, lamina medullaris interna'nın içinde yer almakta ve formatio reticularis'in devamı olarak kabul edilmektedir. Cortex cerebri'ye ve corpus striatum'a projeksiyonları bulunmaktadır [20, 22].
- Nuclei reticulares thalami, herhangi bir yeni işitsel, görsel veya dokunsal uyarının, uyanık durumdaki kortikal aktivitenin normal arka plan gürültüsünden izole edilmesine yardımcı olmaktadır. Spesifik talamik nükleuslarından gelen tüm projeksiyonlar, nuclei reticulares thalami'den geçmektedir (Resim 2.5) [20, 22].



Resim 2.5. Thalamus nükleusları ve kortikal projeksiyonları (Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience 7th Edition'dan değiştirilerek alınmıştır.)

2.2. Baş Ağrısının Nöroanatomisi

Saçlı deri, deri, tendon, fasya, kas, mukoz membranlar, arterler ve venler, meningeal katmanlar, paranazal sinüsler, eklemler ve kemiklerdeki nosiseptörler tarafından alınan uyarılar merkezi yapılara iletilmekte ve daha sonra baş ağrısı olarak algılanmaktadır [20].

Baş ve boyun kasları, saçlı deri, boyun eklemleri, temporomandibular eklem, dişler, paranazal sinüsler, dura mater cranialis, kraniyal damarlar ve venöz sinüsler baş ağrısı için en önemli kraniyal yapılardandır. Başın ön kısmı ile fossa cranii anterior ve fossa cranii

media'dan gelen nosiseptif bilgiler nervus trigeminus aracılığıyla, başın arka kısmı, fossa cranii posterior ve boyun bölgesinden gelen nosiseptif bilgiler üst servikal spinal sinirler aracılığıyla merkezi ağrı alanlarına iletilmektedir. Bu yapılardan gelen nosiseptif bilgiler ganglion trigeminale'de sinaps yaptıktan sonra nucleus spinalis nervi trigemini'ye ulaşmaktadır. Bir kısmı ise üst servikal segmentlerdeki ganglion spinale'de bulunan bipolar nöronların aksonları tarafından alınmakta ve medulla spinalis'in üst servikal segmentlerinde cornu posterius'ta bulunan ikinci derece nöronlara iletilmektedir. Nucleus spinalis nervi trigemini ve medulla spinalis'in üst servikal segmentlerinde cornu posterius'ta bulunan ikinci derece nöronlar trigeminoservikal kompleks olarak adlandırılmaktadır. Sayılan yapılara ek olarak, musculus trapezius'un orta ve alt parçalarının innervasyonuna katılan nervus vagus ve nervus accessorius da trigeminoservikal komplekse katılmaktadır [20, 25].

Nervus trigeminus'un nervus ophtalmicus, nervus maxillaris ve nervus mandibularis dallarının tamamı dura mater cranialis'in innervasyonuna katılmaktadır. Nervus ophtalmicus, nervi ethmoidales aracılığıyla fossa cranii anterior'un büyük bölümünün innervasyonundan sorumludur. Fossa cranii media ve buradaki dura mater, ağırlıklı olarak nervus mandibularis tarafından ve nervus maxillaris tarafından innerve edilmektedir. Fossa cranii posterior ve buradaki dura mater ise C1-C2 nervi spinales, nervus vagus ve nervus hypoglossus tarafından innerve edilmektedir [20, 25].

Nervus trigeminus'un üç dalının reseptif alanlarından ve üst servikal spinal sinirlerden alınan periferik nosiseptif bilgiler, truncus cerebri'de nucleus spinalis nervi trigemini'de birleşmektedir. Ayrıca üst servikal spinal sinirlerin reseptif alanlarından alınan nosiseptif bilgiler de nucleus spinalis nervi trigemini'ye taşınmaktadır. Nervus trigeminus ve üst servikal spinal sinirlerden gelen afferent nosiseptif bilgilerin birleştirilmesiyle oluşan işlevsel kompleks, kraniyofasyal yapılardan gelen duyuusal bilgilerin işlenmesini sağlamaktadır [20, 25].

Nucleus spinalis nervi trigemini'de bulunan ikinci derece nöronlar, lemniscus trigeminalis aracılığıyla kontralateral thalamus'ta nucleus ventralis posteromedialis'e projekte olmaktadır. Nucleus ventralis posteromedialis, ağrı bilgisini gyrus postcentralis'in alt kısmında yer alan primer ve sekonder duyu korteksinin yüz bölgesine iletmektedir. Bu yol lateral ağrı yolu olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, nervus ophtalmicus'un nosiseptif uyarımı,

primer duyu korteksi, lobus insularis ve gyrus cinguli'nin ön bölümünde (anterior singulat korteks) aktivasyona neden olmaktadır [20, 25].

Nosiseptif bilginin duygusal yönleriyle ilgili yol medial ağrı yolu olarak tanımlanmaktadır. Nucleus spinalis nervi trigemini, nucleus parabrachialis, corpus amygdaloideum ve anterior singulat korteks arasındaki anatomik bağlantılar aracılığıyla, nosisepsiyon sırasında oluşan duygusal ve otonomik yanıtlar düzenlenmektedir [20, 25].

Nucleus spinalis nervi trigemini'den çıkan lifler, nucleus salivatorius superior, substantia grisea centralis, nuclei parabrachiales, hypothalamus, cerebellum, formatio reticularis gibi birçok subkortikal alana projeksiyon yapmaktadır. Özellikle nuclei parabrachiales'e yapılan projeksiyonlar ağrıya verilen otonomik ve duygusal yanıtlarla ilişkilendirilmektedir [20, 25].

Nucleus spinalis nervi trigemini nöronlarının ipsilateral nucleus salivatorius superior'a projeksiyon yapan lifleri trigemino-parasempatik refleksin afferent kolunu oluşturmaktadır. Efferent kol ise nucleus salivatorius superior'dan çıkarak ganglion sphenopalatinum'da sinaps yapmaktadır. Ganglion sphenopalatinum'dan ayrılan lifler ise intrakraniyal ve ekstrakraniyal arterler, glandulae lacrimales, tunica conjunctiva, nasal mukoza dahil olmak üzere birçok kraniyal yapıya projekte olmaktadır. Nervus trigeminus'un nosiseptif olarak uyarılması, cortex cerebri'de depolarizasyon dalgalarının yayılması yoluyla trigemino-parasempatik refleksi başlatabilmekte ve meningeal kan akışının artmasına neden olabilmektedir [20, 25].

2.3. Duyusal İşleme ve Çoklu Duyusal Bütünlemenin Anatomisi

Duyusal bilginin işlenmesinde ve çoklu duyusal bütünlemede temel olarak görev alan kortikal ve subkortikal alanlar colliculus superior, nuclei basales, thalamus, primer duyu korteksi, posterior parietal korteks, premotor korteks, inferior prefrontal korteks ve sulcus temporalis superior'un posterioru olarak sıralanabilir [2, 7, 26].

Colliculus superior'da oldukça fazla sayıda bulunan multisensoriyel nöronlar, bu alanın birden fazla uyarana yanıt verilmesinde görev alan önemli bir alan olmasını sağlamaktadır. Colliculus superior, kontralateral görsel alandaki uyarılara yanıt olarak oryantasyondaki değişiklikleri (örneğin, bakış kaymaları) kontrol etmektedir. Görsel, işitsel ve

somatosensoriyel bilgiler, cortex cerebri'den inen ve farklı duyu yolları içinde yükselen projeksiyonların colliculus superior'da birleşmesiyle elde edilmektedir.

Thalamus nöronları, lemniscus medialis aracılığıyla dış ortamdan alınan bilgileri cortex cerebri'ye aktarmaktadır. Hem thalamus nöronları hem de kortiko-talamik geribildirim nöronları thalamus ve cortex cerebri arasında sürekli iletişim sağlayarak duysal işlemeye katkıda bulunmaktadır [27].

Thalamus nükleusları, birinci veya daha yüksek dereceden nakil nükleusları olarak sınıflandırılmaktadır. Birinci derece thalamus nükleusları, duysal impulsları primer duyu korteksine iletmektedir. Yüksek derece thalamus nükleusları ise cortex cerebri'nin beşinci katmanından bilgi almakta ve aldığı bilgiyi yüksek dereceli cortex cerebri alanlarına iletmektedir. Bu görevlerine bağlı olarak thalamus kortiko-kortikal salınımların da senkronizasyonuna aracılık etmektedir [28].

Kortiko-talamik geribildirim nöronları cortex cerebri'nin altıncı katmanında bulunmaktadır. Bu nöronların aksonları hem thalamus'a hem de cortex cerebri'ye projeksiyon yapmaktadır. Kortiko-talamik nöronların aksonları, hem thalamus nakil nöronlarına monosinaptik impuls göndermekte hem de nuclei reticularis thalami nöronları ve lokal inhibitör nöronlar tarafından iletilen polisinyaptik inhibisyonu sağlamaktadır. Bu nedenle, kortiko-talamik aktivitenin thalamus fonksiyonları üzerinde hem eksitatör hem de inhibitör etkileri bulunmaktadır. Ayrıca, kortiko-talamik nöronlar cortex cerebri'ye periferden iletilen duysal impulsları güçlendirerek alıcı alanı keskinleştirmektedir [29, 30].

Kortiko-talamik geri bildirim, thalamus nöronlarının duyarlılığını hem lokal hem de global düzeyde etkilemektedir. Lokal olarak somatosensoriyel, işitsel ve görsel sistemlerdeki thalamus nöronlarının duysal tepkilerini selektif olarak arttırmaktadır. Global olarak ise uyku ve uyanıklık sırasında thalamus nöronlarının duyarlılığı ayarlanmaktadır. Ayrıca kortiko-talamik geri bildirim ağırlı uyaranlara verilen talamik yanıtı ve thalamus ile primer duyu korteksi arasındaki bilgi akışını da arttırmaktadır [28].

Nuclei reticularis thalami nöronları hem talamo-kortikal nöronlardan hem de cortex cerebri'den bilgi almaktadır ancak talamo-kortikal nöronlarla karşılıklı olarak bağlantısı bulunmamaktadır. Prefrontal korteks, corpus amygdaloideum, diğer thalamus alanları ve

pars basalis thelencephali (bazal ön beyin bölgesi) nuclei reticularis thalami'ye projekte olarak cortex cerebri aktivasyonunu dolaylı olarak etkilemektedir. Böylece nuclei reticularis thalami, talamo-kortikal nöronların yanıt modunun ve duyuusal bilginin cortex cerebri'ye akışının kontrolünü, lateral inhibisyonu ve uykunun sürdürülmesini sağlamaktadır [31, 32].

Nuclei reticularis thalami, anatomik olarak yedi farklı motor, limbik ve duyuusal işlem alanı içermektedir. Kortikal yayılan depresyon sırasında bu alanlardan görsel alanın selektif olarak aktive edildiği bilinmektedir. Valproik asit ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid reseptör (calcitonin gene related peptide: CGRP) antagonistinin uygulanması, kortikal yayılan depresyon ile indüklenen nuclei reticularis thalami aktivasyonunu inhibe etmektedir. Nuclei reticularis thalami'deki GABA (gama amino bütirik asit) duyarlı nöronların kortikal yayılan depresyon tarafından disfonksiyonu, duyuusal bilginin cortex cerebri'ye aktarımının artmasına ve duyuusal uyarana karşı hipersensitiviteye neden olmaktadır. Bu durum migren hastalığında ortaya çıkmaktadır. Nuclei reticularis thalami'nin uyku, seçici dikkat, lateral inhibisyon ve duyuusal uyarınların ayırt edilmesinde önemli bir rol oynadığı göz önüne alındığında, migrendeki klinik özellikleri ve duyuusal problemlerin anlaşılmasında thalamus'un önemi artmaktadır [30, 33].

Nucleus ventralis posterolateralis, nucleus ventralis posteromedialis ve nucleus lateralis posterior'dan gelen talamo-kortikal somatosensoriyel projeksiyonlar primer ve sekonder duyu korteksine ulaşmaktadır. Bu nükleusların efferentleri dokunma ve ağrı duyusunu iletmektedir [28].

Somatosensoriyel bilgi, nucleus posterior medialis thalami aracılığıyla Brodmann'ın 3a, 3b, 1 ve 2 alanlarından oluşan primer duyu korteksinin 1. katmanına iletilmektedir. Primer duyu korteksi nöronları hem doğrudan hem de talamo-kortikal bağlantılar aracılığıyla primer motor kortekse projekte olmaktadır. Gyrus precentralis ve gyrus postcentralis birlikte sensorimotor korteks olarak adlandırılmaktadır (27).

Primer motor korteksin dördüncü katmanına thalamus'tan eksitator impulslar gelirken, bu katmandan ikinci ve üçüncü katmanlara tek yönlü eksitator impulslar iletilmektedir. Doğrudan ve thalamus aracılığıyla primer duyu korteksinden primer motor kortekse olan projeksiyonlar, somatosensoriyel motor bütünleme için önemlidir. Yapılan çalışmalarda

primer motor korteks ile prefrontal korteks arasında doğrudan bağlantılar olduğu da bildirilmiştir [34].

Görsel, somatosensoriyel ve işitsel gibi farklı duyu modaliteleri posterior parietal kortekste bütünleştirilmektedir. Posterior parietal korteksin, primer duyu korteksi, primer motor korteks ve prefrontal korteks ile bağlantıları bulunmaktadır. Bu alan fonksiyonel olarak hareketlerin planlanması, kontrolü ve düzeltilmesiyle ilgilidir (27).

Sulcus temporalis superior, anlamlı işitsel ve görsel uyaranlara yanıt olarak güçlü bir şekilde aktivasyon göstermektedir. Sulcus temporalis superior'un yakınında bulunan lateral oksipital korteks alanı hem görsel hem de dokunsal uyaranlara yanıt olarak güçlü aktivasyon gösterirken, nesnelerin işitsel temsillerine yanıt vermemektedir [35]. Görsel hareketin işlenmesi için önemli bir bölge olan V5 alanı da sulcus temporalis superior yakınında lokalizedir. V5 alanı, görsel harekete yanıt olarak güçlü aktivasyon gösterirken, dokunsal ve işitsel uyarana yanıt olarak istirahat durumundan daha zayıf aktivasyon göstermektedir. Sulcus temporalis superior işitsel, görsel ve çoklu duyusal uyaranlara yanıt verecek şekilde organize olmuştur [36].

2.4. Duyusal İşleme ve Çoklu Duyusal Bütünleme

Duyu bütünleme, çevreden ve vücuttan alınan tüm duyusal bilgilerin işlenmesini, bütünleştirilmesini ve düzenlenmesini içeren nörolojik bir süreçtir. Duyusal işleme ise beyne iletilen duyusal girdilerin kodlanmasını, depolanmasını, gerektiğinde hatırlanmasını ve uygun cevapların oluşturulmasını sağlayan süreç olarak tanımlanmaktadır [37-39].

Duyu bütünleme kavramı ilk olarak 1972 yılında Ayres tarafından tanımlanmıştır. Ayres Duyu Bütünleme Teorisi'ne göre insanların içinde bulundukları çevreye uygun hareket edebilmeleri, çevreden aldıkları duyuların uygun şekilde işlenebilmesine ve duyusal girdilerin çevreden gelen bilgilerle bütünleştirilmesine bağlıdır. Ayres'e göre duyu bütünleme, uygun davranışın oluşmasını sağlayan duyusal bilginin nöral organizasyonudur [37].

Ayres Duyu Bütünleme Teorisi'ne uygun olarak geliştirilen duyusal işleme modelleri arasında en sık kullanılanı Dunn Duyusal İşleme Modeli'dir. Bu modele göre nörolojik eşik

ve davranışsal tepki olmak üzere iki temel yapıdan oluşan duyuşal işleme becerisi, Dört Çeyrek Modeli ile sınıflandırılmaktadır [40]. Nörolojik eşik yüksek olması, bireylerin uyarılara karşı hassasiyetinin azaldığını gösterirken, nörolojik eşik düşük olması ise bireylerin hassasiyetlerinin arttığını ve daha kolay uyarıldıklarını göstermektedir. Davranışsal tepki, aktif ve pasif davranışsal tepki olmak üzere iki bileşen içermektedir. Aktif davranışsal tepki, duyuşal girdinin türü ve miktarıyla ilgili kontrol davranışlarından; pasif davranışsal tepki ise uyarılara karşı içsel tepkilerden oluşmaktadır. Duyuşal işleme becerisi, düşük kayıt, duyuşal arayış, duyuşal hassasiyet ve duyuşal kaçınma olmak üzere dört çeyrek yapıdan oluşmaktadır [38, 40, 41].

Düşük kayıt, pasif davranışsal tepki ve yüksek nörolojik eşikten oluşmaktadır. Nörolojik eşik yüksek olmasından dolayı duyuşal uyarılardaki değişikliklerin fark edilmesi zorlaşmıştır. Duyuşal uyarıların düzenlenmesine yönelik pasif davranışsal tepki gösterilmektedir. Bireyler duyuşal uyarıdan zengin bir çevre isteği taşımazlar [41].

Duyuşal arayış, aktif davranışsal tepki ve yüksek nörolojik eşikten oluşmaktadır. Nörolojik eşik yüksek olmasından dolayı duyuşal uyarılardaki değişikliklerin fark edilmesi için uyarıya duyulan ihtiyaç artmıştır. Duyuşal uyarıların düzenlenmesine yönelik aktif davranışsal tepki gösterilmektedir. Bireyler daha fazla duyuşal uyarı sağlayabilmek için gerekli çevre düzenlemelerini ve öz düzenlemeyi yapmaktadır. Ayrıca motor davranışta artış ile güçlü duyuşal uyarı arayışı görülmektedir [41].

Duyuşal hassasiyet, pasif davranışsal tepki ve düşük nörolojik eşikten oluşmaktadır. Nörolojik eşik düşük olmasına bağlı olarak duyuşal uyarılara karşı hassasiyette artış görülmektedir. Ancak bireyler içsel isteklerinden dolayı değil pasif davranıştan dolayı duyuşal uyarıya maruz kalmaktadır. Duyuşal uyarılara karşı stres cevabı görülebilmektedir [41].

Duyuşal kaçınma, aktif davranışsal tepki ve düşük nörolojik eşikten oluşmaktadır. Nörolojik eşik düşük olmasına bağlı olarak duyuşal uyarılara karşı hassasiyette artış görülmektedir. Bireyler rahatsız oldukları duyuşal uyarılardan aktif olarak kaçınma eğilimindedir [41].

2.5. Migren

Migren, iki bin yıldan daha uzun bir süredir var olan, incelendiği her kıtada varlığı kanıtlanan ve bir yılda bir milyardan fazla hastanın atak geçirmesine neden olan en yaygın altıncı sıradaki dizabilite nedenidir [4]. Ayrıca tüm nörolojik bozukluklar arasında migren en yüksek dizabilite seviyesine sahip olan hastalıktır [5].

2.5.1. Migren epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü bünyesinde 2016 yılında 132 ülkeden alınan verilerin derlenmesiyle gerçekleştirilen Küresel Hastalık Yüğü çalışmasında dünya çapında 1,04 milyar insanın migren hastası olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada migren görülme sıklığı genel olarak %14,4, kadınlarda %18,9 ve erkeklerde %9,8 olarak bildirilmiştir. Bu proje kapsamında migren prevalansının en düşük Çin ve Afrika'da, en yüksek ise Avrupa'da olduğu saptanmıştır [4]. Amerika Birleşik Devletleri'nin yaptığı ulusal araştırma sonuçlarına göre Amerika'da migren ve şiddetli baş ağrısı sıklığı genel olarak %15,3, kadınlarda %20,7 ve erkeklerde %9,7 olarak bildirilmiştir [42]. Ülkemizde 2012 yılında yapılan bir çalışmada kesin migren prevalansı genel olarak %16,4, kadınlarda %24,6 ve erkeklerde %8,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kesin migren tanısı alanlar ile birlikte muhtemel migren tanısı alanlar da incelenmiştir. Kesin ve muhtemel migren tanısı alanlar birlikte değerlendirildiğinde migren prevalansı genel olarak %28,8, kadınlarda %38 ve erkeklerde %20 olarak bildirilmiştir [43].

2.5.2. Migren klinik özellikleri

Migren, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından, “4-72 saat süren ataklarla seyreden, tekrarlayıcı primer baş ağrısı bozukluğu” olarak tanımlamaktadır. ICHD-III (The International Classification of Headache Disorders) kriterlerine göre migren baş ağrısı tipik olarak, tek taraflı, pulsatif, orta veya şiddetli yoğunluktadır. Bunlara ek olarak baş ağrısı rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenmektedir ve baş ağrısına mide bulantısı, fotofobi veya fonofobi eşlik etmektedir [44].

Migren, atakların sıklığına göre sınıflandırılmaktadır; ayda 1-14 gün arasında ortaya çıkan baş ağrısı epizodik migren olarak tanımlanırken, ayda 15 gün veya daha fazla görülen baş ağrısı kronik migren olarak tanımlanmaktadır [45].

Migren klasik olarak prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere 4 faza ayrılmıştır. Prodrom fazın süresi, genellikle saatler ile günler arasında sürmektedir ve neredeyse her zaman aura veya baş ağrısı fazından önce gelmektedir. Prodrom faz sırasında sıklıkla yorgunluk, boyun rahatsızlığı, esneme, gastrointestinal rahatsızlıklar ve emosyonel durum değişiklikleri gibi bulgular bildirilmektedir. Görsel bozukluklar, duyuşal bozukluklar, konuşma bozuklukları veya beyin sapı bozukluklarını içeren aura fazı ise migrenli bireylerin yaklaşık üçte birinde görülmektedir [46].

Prodrom faz

Migren hastalarının büyük çoğunluğu tipik migren baş ağrıları başlamadan çok önce bir dizi uyarıcı semptom deneyimlemektedir. Migren atağının baş ağrısı evresinden 72 saat öncesine kadar ortaya çıkabilen öncül semptomları ruh hali ve aktivite değişiklikleri, sinirlilik, yorgunluk, yeme isteği, tekrarlayan esneme, ense sertliği ve fonofobi olarak sıralanmaktadır. Bu semptomlar aura, baş ağrısı ve hatta postdrom fazlarında da devam edebilmektedir [47, 48]. Prodrom faz semptomlarının büyük ölçüde hypothalamus kökenli olması ve PET (pozitron emisyon tomografi) kullanılarak yapılan görüntüleme çalışmalarının, bu semptomların varlığında hipotalamik kan akışında bir artışı göstermesi, atağın erken evrelerinde hypothalamus'un belirgin bir rol oynadığını düşündürmektedir [49].

Aura fazı

Migrenlilerin yaklaşık üçte biri, migren atakları sırasında geçici nörolojik bozuklukları içeren migren aurası yaşamaktadır [50]. ICHD-III migren aurasını, en az biri tek taraflı lokalizasyonda olan, 5 dakika veya daha uzun sürede gelişen ve her birinin 5 dakika ile 60 saat arasında sürdüğü, bir veya daha fazla geçici, tamamen geri dönüşlü nörolojik defisit olarak tanımlamaktadır. Olguların %90'ından fazlasında pozitif, negatif veya her iki fenomeni birden gösteren görsel bir aura bulunurken, en yaygın bozukluk, duyuşal, motor, konuşma, beyin sapı ve retinal aura semptomları olarak da ortaya çıkabilmektedir [51]. Aura

semptomları baş ağrısı fazından önce görülebildiği gibi, baş ağrısı fazına kadar devam edebilmekte ve hatta baş ağrısı fazı sırasında da başlayabilmektedir [48].

Baş ağrısı fazı

Migren baş ağrısı, tek taraflı, pulsatif, orta veya şiddetli yoğunlukta ve fiziksel aktivite ile şiddetlenen ağrı olarak tanımlanmaktadır; bu özelliklerden ikisi tanı kriterlerini karşılamak için yeterlidir. Ayrıca ayda 1-14 gün arasında ortaya çıkan baş ağrısı epizodik migren olarak tanımlanırken, ayda 15 gün veya daha fazla görülen baş ağrısı kronik migren olarak tanımlanmaktadır [52].

Postdrom faz

Postdrom faz semptomları ile ilgili yapılan az sayıdaki çalışma sonuçlarına göre, bu fazın semptomları prodrom fazın semptomlarını yansıtmaktadır [47, 53, 54]. Tipik postdrom faz semptomları yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü ve boyun tutulması olarak bildirilmiştir. Bu semptomlar prodrom fazda başlayabilmekte, baş ağrısı fazı boyunca postdrom fazına kadar devam edebilmekte, baş ağrısı fazı sırasında başlayabilmekte veya baş ağrısı fazı sona erdikten sonra da ortaya çıkabilmektedir [55].

2.5.3. Migren patofizyolojisi ve anatomisi

Migrenin tüm evrelerinde gözlemlenen çeşitli semptomlar ve nörolojik bozukluklar oldukça karmaşık ve geniş kapsamlıdır. Duyusal, bilişsel, otonomik işlevlerde ve emosyonda yaşanabilen bozukluklar migren patofizyolojisine her evrede farklı nöral ağların dahil olduğunu düşündürmektedir [5].

Prodrom faz

Prodrom faz sırasında yaşanan ruh hali değişiklikleri, yemek yeme isteği, kas hassasiyeti, yorgunluk, fotofobi ve esneme gibi yaygın semptomlar, atağın erken aşamalarında hypothalamus, truncus cerebri, limbik sistem ve belirli cortex cerebri alanlarının tutulumuna işaret etmektedir [49, 56, 57]. Pozitron emisyon tomografi kullanarak gliseril trinitrat ile indüklenen migren atakları olan hastaları inceleyen bir çalışmada, prodrom faz sırasında

posterolateral hypothalamus'un yanı sıra mesencephalon tegmentum'u, periaqueductal gri madde (substantia grisea centralis), dorsal pons (tegmentum pontis) ve çeşitli kortikal alanlarda da aktivasyonlar bulunmuştur [49]. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, interiktal fazdaki migren hastalarında hypothalamus ile beynin ağrı iletimi ve otonomik işlevle ilgili alanları arasında sağlıklı kontrollere kıyasla daha güçlü işlevsel bağlantılar olduğu ortaya konulmuştur [58]. Bu çalışma prodrom fazı da kapsayan interiktal dönemde görülebilen otonomik semptomların da hypothalamus ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Migrende görülen bulantı, kusma ve susama gibi klinik özelliklerin yanı sıra lakrimasyon, nazal konjesyon ve rinore gibi kraniyal otonomik semptomlar da merkezi sinir sisteminde otonomik fonksiyonlarda değişiklik olduğunu göstermektedir [58, 59]. Otonomik fonksiyonlarda görülen değişiklikler prodrom fazdan postdrom faza kadar görülebilmektedir [60]. Yapılan bir çalışmada stres ve fizyolojik ya da emosyonel durumdaki bazı değişiklikler gibi migren tetikleyicilerinin homeostazisi değiştirme ve parasempatik tonusu artırma yoluyla nosiseptif yolları aktive ettiği bildirilmiştir [61]. Beyin zarlarının norepinefrin salınımıyla gerçekleşen sempatik innervasyonu dural afferentler ve dural fibroblastlar üzerindeki etkisi yoluyla pronosiseptif sinyale katkıda bulunabilmektedir [62]. Stresle indüklenen CRH (corticotropin releasing hormone) salınımına yanıt olarak kappa-opioid sistemin aktivasyonu da stres kaynaklı migrende rol oynayabilmektedir [63, 64]. Nucleus salivatorius superior'a projekte olan nöral ağları içeren fizyolojik mekanizmalar, hem meninksleri hem de meningeal damarları innerve eden parasempatik efferentlerde nosiseptör aktivasyonuna neden olabilmektedir [60].

Thalamus'a ulaşan nosiseptif trigeminovasküler sinyaller, hypothalamus ve truncus cerebri nöronlarından eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerin salınmasıyla modüle edilebilmektedir. Dolayısıyla, hypothalamus ve truncus cerebri nöronlarından gelen bilgiler, migrenli hastalarda allostatik yük (beyin tarafından yönetilebilen fizyolojik veya emosyonel stres miktarı) için yüksek ve düşük ayar noktaları oluşturabilmektedir. Böylece nosiseptif sinyallerin cortex cerebri'ye iletimi düzenlenebilmektedir [56, 65].

Prodrom fazın baş ağrısı fazına geçip geçmeyeceği, döngüsel truncus cerebri aktivitesinin sirkadiyen fazı tarafından belirlenebilmektedir [5, 56, 57, 65]. Döngüsel truncus cerebri aktivitesi yüksek ise, nosiseptif trigeminovasküler sinyallerin iletimi için eşik yükselmekte

ve nosiseptif sinyaller inhibe edilmektedir. Döngüsel truncus cerebri aktivitesi düşük ise, nosiseptif sinyallerin iletimi için eşik düşmekte ve böylece migren baş ağrısı meydana gelebilmektedir [56, 65].

Aura fazı

Migren ataklarının yaklaşık üçte birinde aura fazı görülmektedir. En yaygın aura semptomları görme bozukluklarıdır; diğer yaygın semptomlar duysal ve motor bozukluklar, konuşma ve görme bozuklukları ile yüksek kortikal fonksiyonların bozulması olarak sıralanabilmektedir [66].

Migren ile kortikal yayılan depresyon arasında nörofizyolojik bir ilişki olabileceği bildirilmiştir [67, 68]. Kortikal yayılan depresyonun, nöronal ve glial hücre membranlarında yavaşça (2-6 mm/dk) yayılan bir depolarizasyon dalgası ile karakterize olduğu düşünülmektedir. Bu yayılımı 30 dakikaya kadar kortikal aktivitenin inhibisyonu takip ettiği bildirilmiştir. Aura semptomlarının başlaması ve ilerlemesi de bu zaman aralığına denk gelmektedir. Yayılan kortikal depresyon dalgasının aynı zamanda bir hiperemi dalgası ile ilişkili olduğu ve devamında uzun süreli bir kortikal oligemi fazı görülebileceği düşünülmektedir [69, 70]. Kortikal yayılan depresyon, nöronları yaklaşık 30-50 saniye boyunca kronik olarak depolarize eden hücre dışı potasyumdaki lokal yükselmelerle başlayabilmektedir. İlk hücre dışı potasyum birikiminin, cortex cerebri'deki aşırı uyarılmış nöronların tekrarlanan depolarizasyon ve repolarizasyonunun bir sonucu olarak meydana geldiği bildirilmiştir. Hücre dışında biriken potasyum, daha sonra salındığı hücreleri daha da depolarize edebilmektedir. Bu büyük potasyum akışı, hücre zarı iyonik gradyanlarının büyük ölçüde bozulması, sodyum ve kalsiyum akışının yanı sıra glutamat salınımı ile ilişkili görülmektedir [68, 69, 71]. İlk çalışmalar dalgaların yayılmasının potasyum veya glutamatın interstisyel difüzyonuna bağlı olduğunu bildirmiştir, ancak daha sonraki hipotezler yayılmaya glial hücrelerin veya nöronların arasındaki gap-junctionların aracılık ettiğini öne sürmektedir [70]. Yapılan hayvan çalışmaları, kortikal yayılan depresyonun trigeminal nosisepsiyonu aktive edebileceği ve böylece baş ağrısı mekanizmalarını tetikleyebileceği hipotezini desteklemektedir [72, 73].

Baş ağrısı fazı

Migrende görülen karakteristik zonklayıcı baş ağrısının trigeminovasküler yolun aktivasyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir [56]. Trigeminovasküler yol, nosiseptif bilgiyi meninkslerden beynin merkezi bölgelerine ve ardından cortex cerebri'ye iletmektedir. Ganglion trigeminale'den kaynaklanan nosiseptif lifler meninksleri ve büyük serebral arterleri innerve etmektedir. Bu nosiseptif innervasyon esas olarak nervus trigeminus, nervus ophtalmicus dalı aracılığıyla gerçekleşmektedir [5]. Ganglion trigeminale'den gelen afferent projeksiyonlar, nucleus spinalis nervi trigemini pars caudalis'indeki ve trigeminal servikal kompleksteki (medulla spinalis C1-C2 segmentleri dorsal boynuzunu kapsayan alan) ikinci dereceden nöronlarla sinaps yapmadan önce komşu deri bölgeleri, perikraniyal ve paraspinal kaslar ve diğer C1-C2 innervasyonlu dokulardan gelen girdilerle birleşmektedir. Periorbital, oksipital ve servikal bölgelerdeki yansıyan ağrının, afferent projeksiyonların ekstrakraniyal yapılardan gelen nöronlarla birleşmesine bağlı olduğu düşünülmektedir [17, 74, 75]. Trigeminal servikal kompleksten çıkan yollar, sinyalleri truncus cerebri, thalamus, hypothalamus ve nuclei basales'e iletmektedir [76]. Bu çekirdeklerin cortex cerebri'ye olan projeksiyonları nosiseptif sinyallerin bilişsel, emosyonel ve diskriminatif yönlerinin işlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca bu prjeksiyonlar ftofobi, fonofobi, bilişsel işlev bozukluğu, osmofobi ve allodini gibi semptomlara yol açan farklı cortex cerebri alanlarına da projekte olmaktadır [56, 77].

Migren ağrısı, dura mater'i innerve eden nosiseptif nöronların uyarılmasının ardından CGRP ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptid-38 gibi vazoaktif nöropeptidlerin salınmasıyla periferik olarak başlamaktadır. Bu aktivasyon trigeminovasküler yol boyunca sinyalizasyona neden olmaktadır [78, 79]. Bazı araştırmacılar tarafından kortikal yayılan depresyonun meningeal nosiseptörlerin aktivasyonuna bağlı başladığı düşünülmektedir [68]. Kortikal yayılan depresyon sırasında lokal olarak salınan ATP (adenozin trifosfat), glutamat, potasyum, hidrojen iyonları, CGRP ve nitroz oksit gibi moleküller meningeal nosiseptörlere doğru yayılarak reseptörleri aktive etmektedir [17]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sıçan primer görme alanının fokal uyarımının kortikal yayılan depresyonu indüklediği ve meningeal nosiseptörlerin uzun süreli aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu nöronal aktivasyon, auranın başlangıcı ile baş ağrısının başlangıcı arasındaki zaman ile tutarlı olarak, indüklenen kortikal yayılan depresyondan yaklaşık 14 dakika sonra meydana gelmektedir [73]. Ek olarak, kortikal yayılan depresyonun anestezi uygulanmış sıçanların

nucleus spinalis nervi trigemini'deki trigeminovasküler nöronlarda devam eden artmış aktiviteye yol açabildiği bildirilmiştir [80]. Yapılan preklinik çalışmalarda kortikal yayılan depresyonun merkezi sinir sistemine özgü bir mekanizma ile merkezi trigeminal duyuşal nöronları doğrudan aktive veya disinhibe edebileceği gösterilmiştir. Bu deneylerde, ganglion trigeminale'nin duyuşal blokajı, trigeminoservikal kompleksteki ikinci derece trigeminovasküler nöronların kortikal yayılan depresyon ile indüklenen aktivasyonunu bozmamıştır. Bu durum, kortikal yayılan depresyonun yalnızca periferik bir etki ile merkezi trigeminovasküler sinyali arttırmak için hareket etmediğini ve bu nedenle migren ağrısının merkezi bir mekanizma ile de ortaya çıkabileceğini göstermektedir [81].

Postdrom faz

Migren patofizyolojisinde beyin sapındaki nöromodülatör yapıların disfonksiyonunun, önemli bir bileşen olduğu düşünülmektedir [82]. Locus coeruleus, major noradrenerjik çekirdek olarak kortikal işlevlerin düzenlenmesinde hayati bir role sahiptir ve afferent sinyallere verilen yanıtları modüle ettiği bilinmektedir [83]. Yapılan çalışmalarda akut migren atakları sırasında locus coeruleus'un aktive olduğu ve postdrom fazda baskın bir rol oynayabileceği gösterilmiştir [84, 85].

Prodrom ve baş ağrısı fazlarında tegmentum pontis aktivasyonu fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir [84-86]. Bu aktivasyon, α_2 -adrenoseptör mekanizmasının aracılık ettiği yaygın bir vazokonstriksiyona yol açan locus coeruleus'u içerebilmektedir [49, 87]. Postdrom fazında görülen bölgesel serebral kan akışındaki azalmaların, beyin sapı çekirdeklerinin aktivasyonu sonucu α_2 -adrenoseptör mekanizması aracılığıyla görülen yaygın vazokonstriksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu aktivasyon ağrı modülasyonu sağlayan bir mekanizma olarak hizmet edebilmenin yanında bölgesel serebral kan akışındaki azalmadan kaynaklanan değişken postdromal semptomlara da yol açabilmektedir [88].

Postdrom fazında görülen bölgesel serebral kan akışındaki azalmaları açıklayabilecek bir başka mekanizma da kortikal yayılan depresyondur. Kortikal yayılan depresyon genellikle spontan ve uyarılmış elektriksel aktiviteyi 5-15 dakika boyunca susturabilmektedir. Bununla birlikte, hipoglisemi, hipoksi ve iskemi gibi bazı patofizyolojik durumlarda, kortikal yayılan depresyon kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir [89]. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleriyle kortikal yayılan depresyonu inceleyen bir çalışmada, depresyon dalgalarının

yayılımı sonrasında kalıcı hipoperfüzyon görüldüğü bildirilmiştir [90]. Bu nedenle migrende görülen perfüzyon değişikliklerinin patofizyolojik olarak kortikal yayılan depresyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [91].

2.6. Migrende Duyusal İşleme ve Çoklu Duyusal Bütünleme

Çoklu duyusal bozulma migren baş ağrısı ataklarının karakteristik özelliklerinden biridir. Migren atağından 12 saat öncesine kadar ve atak sırasında hastalar duyusal uyaranları (ışık, ses ve kokular) hoş olmayan ve hatta acı verici olarak deneyimleyebilmektedirler. Bazen migren hastaları bunları ataklarının tetikleyicileri olarak da bildirmektedirler [28].

Migrenli beyinler, çeşitli duyusal semptomları üretme kabiliyetinin yanı sıra duyusal bilgiyi işleme şekli açısından da benzersiz görülmektedir [6]. Migrenlilerin tek ve çok modlu duyusal girdileri işleme ve algılamalarında farklılıklar olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [7]. Migrenliler iktal dönemde, ağrılı ve ağrısız somatosensoriyel, görsel, işitsel ve koku duyularına aşırı hassasiyet algısı geliştirmektedirler. İnteriktal dönemde, atipik duyusal algı devam etmekte ve migren hastaları genellikle çeşitli uyaranlara karşı düşük uyarılma eşiği göstermektedirler. Buna ek olarak migrenlilerde farklı duyusal modalitelerden gelen bilgilerin atipik bütünlemesi (atipik çoklu duyusal entegrasyon) görülmektedir [8].

Migrende görülen duyusal algılama değişikliklerinin büyük olasılıkla atipik kortikal eksitasyona, sensitizasyona ve habituasyona bağlı olduğu düşünülmektedir [6]. Migren hastalarının duyusal işlemede sağlıklılarından farklı işlevler gösterdiği yapılan fizyolojik çalışmalarda da bildirilmiştir [9-14]. Ayrıca fonksiyonel görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda da migren hastalarında duyusal işlemeye katılan anormal fonksiyonel ağlar ve beyin bölgeleri olduğu saptanmıştır [15, 16].

2.6.1. Migrende tek modlu duyusal işleme

Migrenlilerin tek modlu verilen görsel, işitsel ve somatosensoriyel uyarıyı işleme süreçlerinin sağlıklılarından farklı olduğu düşünülmektedir [17].

Görsel uyarı

Çoğu migren hastası, interiktal dönemde ışığa karşı hassasiyetlerinin arttığını (%75) ve baş ağrılarının ışık kaynaklı olarak şiddetlendiğini (%60-90) bildirmektedirler [92]. Ayrıca migrenlilerin görsel hassasiyet eşiklerinin sağlıklılara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır [93]. Güneş ışığına maruz kalma, yanıp sönen veya titreyen ışıklar, televizyon, bilgisayar ekranları ve desenli ışıklar dahil olmak üzere çeşitli görsel uyaranlar migren ataklarını tetikleyebilmektedir [94].

Yapılan çalışmalarda komplet nervus opticus hasarı olan migrenliler fotofobi yaşamazken, nervus opticus'u sağlam olan görme engelli migrenlilerde fotofobinin izlendiği bildirilmiştir. Migrenlilerde görülen fotofobi deneyimi için nervus opticus sinyallerinin gerekli olduğu belirtilmiştir [17].

Işık, retinal ganglion hücreleri yoluyla nuclei posteriores thalami nöronlarını aktive etmektedir. Thalamus nöronlarının bazılarının dural afferent alanları da bulunmaktadır. Bu nöronlar ağrılı uyaranların ve görsel uyaranların işlenmesine katılan cortex cerebri bölgelerine projeksiyon yapmaktadır. Dural ve retinal-talamokortikal yoldan artan kortikal girdi; görsel uyarım varlığında ağrı algısını ve ağrı varlığında görsel uyaranların algılanmasını güçlendirebilmektedir [95, 96].

İşitsel uyarı

Migren hastalarında işitsel uyaranlara karşı artan hassasiyet, ses algısında değişiklik, hiperakuzi, migren ataklarının işitsel tetikleyicilerle aktivasyonu, ataklar sırasında gürültüden kaçınma gibi bulguların görüldüğü bilinmektedir. Migrenlilerin yaklaşık %60'ı interiktal dönemde sese karşı hassasiyet bildirirken, yaklaşık %70-90'ı iktal dönemde gürültüye karşı hassasiyet veya nefret bildirmektedir [17, 97].

Ses hipersensitivitesinin nöroanatomik temeli primer işitme alanına projekte olan dura-duyarlı thalamus nöronlarıdır. Nuclei posteriores thalami'nin ve thalamus'un lateralinde yer alan nukleus gruplarının dura-duyarlı nöronları, primer ve sekonder işitme alanlarına projekte olmaktadır. Migrenin işitsel uyaranları işleme yeteneğinde potansiyel bir bozulmaya işaret eden otolojik komorbiditeleri vardır [77]. Yapılan çalışmalar migrenli hastaların sensorinöral işitme kaybı risklerinin sağlıklılardan daha fazla olduğunu

göstermektedir [98]. Ayrıca migren hastalarının cochlear tüy hücresi aktivasyonunda hem duyuşal afferent hem de beyin sapı efferent mekanizmalarını içeren farklılıklar gösterdiği saptanmıştır [99].

Somatosensoriyel uyarı

Migren hastaları, normalde ağrılı olan ve olmayan somatosensoriyel uyarılara karşı gelişmiş hassasiyet göstermektedirler [100]. İnteriktal dönemde migrenliler tarafından ağrısız olarak değeriendirilen mekanik ve termal uyarıların, iktal dönemde hem sefalik hem de ekstrasefalik bölgelerde ağrılı olarak algılandığı bildirilmiştir [101, 102]. Sağlıklılarla karşılaştırıldığında, migrenlilerde interiktal dönem termal ve mekanik ağrı eşikleri de daha düşük bulunmuştur [103]. Ayrıca migrenlilerin yaklaşık %60-70'inde iktal dönemde kutanöz allodini geliştiğı bildirilmiştir. Allodinik migren hastaları için tıraş olmak, duş almak, küpe-gözlük takmak ve saç taramak ağrıya neden olabilmektedir [100, 104].

Migren hastalarının, nervus trigeminus tarafından innerve edilen bölgenin eşik üstü elektriksel uyarımına yanıt olarak sağlıklılara kıyasla daha yüksek bir ağrı hissettiğı bildirilmiştir ve bu durum trigeminal hiperaljezi olarak tanımlanmıştır. Ayrıca migren hastalarının trigeminal bölgenin tekrarlayan elektriksel uyarımına karşı habituasyon eksikliğine bağılı olarak ağrı deneyimlerinin de giderek arttığı saptanmıştır [105]. Migrenlilerin iktal ve interiktal dönemde yaşadıkları allodini ve hiperaljezinin nöronal sensitizasyona (belirli bir uyarana yanıt olarak nöronların uzun süreli artmış eksitasyonu) bağılı olabileceğı düşünölmektedir. Sefalik allodininin dura mater'den ve yüzün kutanöz bölgelerinden sinyaller alan nuc. spinalis nervi trigemini'nin caudal bölümü nöronlarının sensitizasyonundan kaynaklandığı düşünölmektedir. Ekstrasefalik allodininin ise thalamus ve cortex cerebri nöronlarının daha yaygın sensitizasyonundan kaynaklanabileceğı bildirilmiştir [100].

2.6.2. Migrende çoklu duyuşal bütünleme

Çoklu duyuşal bütünleme, farklı duyuşal modalitelerden gelen bilgilerin birleşik bir algı oluşturarak çevredeki ortamı değeriendirmek için birlikte işlenmesi ve birlikte modöle edilmesi anlamına gelmektedir [1]. Birden fazla duyuşal alandan gelen bilginin

bütünleştirilmesi ve birlikte modüle edilmesiyle çevrenin birleşik algısı üretilmektedir. Ancak çevrenin birleşik algısı, bireye her bir duyuşal alandan gelen ayrı ayrı bilgilerin basit toplamından daha fazla etkiye sahiptir [2]. Çoklu duyuşal bütünleme, çeşitli kortikal ve subkortikal sahaların katılımıyla gerçekleştirilmektedir.

Migren hastalarında atipik tek modlu duyuşal işlemeye ek olarak, anormal çoklu duyuşal bütünlemenin de görüldüğü düşünülmektedir. Ağrı, dokunma, görsel, işitsel ve koku uyaranları arasındaki etkileşim, migren atağının çeşitli klinik karakteristiklerini oluşturmaktadır. Örneğin, ses veya ışık gibi bir duyuşal modaliteden gelen uyaranlara maruz kalmanın, ağrı gibi başka bir duyuşal modalitenin algısını etkileyebildiği bildirilmiştir. Migren hastaları genellikle görsel, işitsel ve görsel olmayan uyaranlara maruz kalmanın baş ağrısının şiddetini artırdığını bildirmektedirler [18].

Yapılan çalışmalarda migrenlilerde görülen sensitivite semptomlarının kümelenme gösterdiği saptanmıştır. Koku sensitivitesinin artmasının görsel sensitivite artışını tetiklediği ve kutanöz allodininin varlığının fonosensitiviteyi arttırdığı bildirilmiştir [18]. Migrenlilerin hipersensitiviteleri arasındaki bu etkileşimin, tek modlu ağrı, görsel, işitsel ve koku işleme ile ilgili kortikal sahaların yanı sıra konverjan girdiler alan ve daha sonra çoklu duyuşal modalitelerin entegrasyonundan sorumlu hetermodal işleme alanlarına geniş projeksiyonlar yapan subkortikal sahaların aktivasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir [19].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran 28 kadın migren hastası ve 50 sağlıklı gönüllü kadın katılımcı incelenmiştir. Çalışma öncesinde Yüksek İhtisas Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/16/02 numaralı etik onay alınmıştır. Katılımcıların her biri çalışma öncesinde bilgilendirilmiş ve çalışma için onayları alınmıştır. Randomize kontrollü paralel gruplu olarak tasarlanan çalışmamızda katılımcılar dört gruba ayrılmıştır: Migrenli çoklu duyu grubu (MÇD: 14 yetişkin), migrenli görsel grubu (MG: 14 yetişkin), sağlıklı çoklu duyu grubu (SÇD: 25 yetişkin) ve sağlıklı görsel grup (SG: 25 yetişkin).

Migren hastalığının epidemiyolojisinde cinsiyet farklılığını ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır [43, 106, 107]. Hastalık kadın cinsiyette daha fazla görülmesine rağmen, kadın migren hastalarıyla yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bu sebeple çalışmamız kadın migren hastalarıyla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, sanal dinamik etkileşimli oyunlarda cinsiyetle ilgili yanlılığı önlemek adına çalışmamıza erkek katılımcı dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Migrenli katılımcılar için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- ICHD-III kriterlerine göre aurasız migren kriterlerini karşılamak
- İnteriktal dönemde olmak (son 72 saat içerisinde ağrı olmaması)
- 18-35 yaşları arasında olmak
- Kadın olmak
- Katılmaya gönüllü olmak

Migrenli katılımcılar için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Araştırmaya katılan nöroloji uzmanı tarafından yapılan ayrıntılı nörolojik muayenede herhangi bir anormal bulgu saptanması

- Kronik sistemik hastalığa sahip olmak
- Psikiyatrik hastalığa sahip olmak
- Kronik ağrı sendromu düşündüren bulgulara sahip olmak
- Auralı migren hastalığına sahip olmak
- Migren için profilaktik tedavi almak
- Kronik migren veya ilaç aşırı kullanım baş ağrısı kriterlerini sağlamak
- Hamilelik
- Alkol/uyuşturucu kullanım hikâyesine sahip olmak
- Kafa içinde yer kaplayan lezyonu bulunmak

Migren tanısı, hastayı muayene eden bir nörolog tarafından konmuş ve nörolojik muayenede herhangi bir anormal bulgusu olan katılımcılar araştırma dışı bırakılmıştır.

Sağlıklı katılımcılar için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-35 yaşları arasında olmak
- Kadın olmak
- Katılmaya gönüllü olmak

Sağlıklı katılımcılar için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Baş ağrısına sahip olmak
- Kronik sistemik hastalığa sahip olmak
- Psikiyatrik hastalığa sahip olmak
- Kronik ağrı sendromu düşündüren bulgulara sahip olmak
- Hamilelik
- Alkol/uyuşturucu kullanım hikâyesine sahip olmak
- Kafa içinde yer kaplayan lezyonu bulunmak

3.3. Veri Toplama Araçları

Katılımcıların değerlendirilmesi için kullanılan veri toplama araçları Sosyodemografik Bilgi Formu, Sanal Dinamik Etkileşim Sistemleri, Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi

(AYDP), Migren Özürlülük Değerlendirmesi Ölçeği (MIDAS), Baş Ağrısı Etki Testi (HIT-6), Visual Analog Skala (VAS), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) ve Ağrı Özellikleri Formu'dur.

3.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Çalışmamızda kullanılmak üzere araştırmacılar tarafından hazırlanan Sosyodemografik Bilgi Formu, katılımcıların yaş, eğitim durumu, meslek, sosyoekonomik durum, medeni hal, ilaç kullanımı ve kronik hastalıkları ile ilgili bilgileri içermektedir (EK-2).

3.3.2. Sanal Dinamik Etkileşim Sistemleri

Çok modlu duyuşal etkileşimin katılımcılar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için MATLAB Simulink™ Desktop Real-Time 2021b kullanılarak bir lider-takipçi ayna oyun paradigması tasarlanmıştır. Lider, üç sinüzoidin toplamıyla tanımlanan karmaşık bir düzende vertikal olarak hareket etmektedir [108]. Oyunda katılımcının görevi, standart bir oyun kontrolcüsünün (SNOPY SG-401) sol joystickini yukarı ve aşağı hareket ettirerek lideri bir seferde 60 saniye boyunca mümkün olduğunca yakından takip etmeye çalışmaktır. Analog giriş, ikinci dereceden bir kinematiği çalıştırmak için kuvvet olarak kullanılmaktadır. Bu kinematiğin denklemi aşağıdaki gibidir:

$$m_v \ddot{y}_F + c_v \dot{y}_F = F_{user} \quad (3.1)$$

Burada m_v sanal kütle, c_v sanal sönümleme sabiti, F_{user} joystickten gelen analog sinyal, y takipçinin konumu ve F alt simgesi takipçiyi göstermektedir. Dinamikler sezgisel ancak zorlu bir deneyim sağlayacak şekilde ayarlanmıştır. Takipçi, takip görevinin adil olmasını sağlamak için (maksimum kuvvette) liderden biraz daha hızlı hareket edebilmektedir.

Oyun dinamikleri Simulink'te simüle edilirken, elde edilen kinematik büyüklükler Resim 3.1.'de gösterilen Unity'de (Unity Technologies, ABD) tasarlanan sanal gerçeklik (Virtual Reality: VR) ortamına art arda gönderilmektedir. Veriler, oyun 60 Hz ekran yenileme hızıyla 60 fps'de çalışırken User Datagram Protocol kullanılarak gönderilmektedir. VR ortamı sadece 1 kHz'de çalışan Simulink simülasyonuna göre lider-takipçi oyununun dinamiklerini görselleştirmek için kullanılmaktadır. Ayrıca oyundaki ses, işitsel bir geri bildirim biçimi

olarak, takipçi lidere yakın olduğu sürece çalan yüksek sesli bir vızıltı şeklinde uygulanmaktadır. Sese ek olarak, katılımcının lideri ne kadar iyi takip ettiğini gösteren genel bir skor şeklinde sözel geri bildirim sağlanmaktadır. Bu skor, katılımcının lideri izleme performansına göre her zaman adımında hesaplanmakta ve sözlü uyarının aktif olduğu her turda gerçek zamanlı olarak ekranın üst orta kısmında görüntülenmektedir. Skor aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

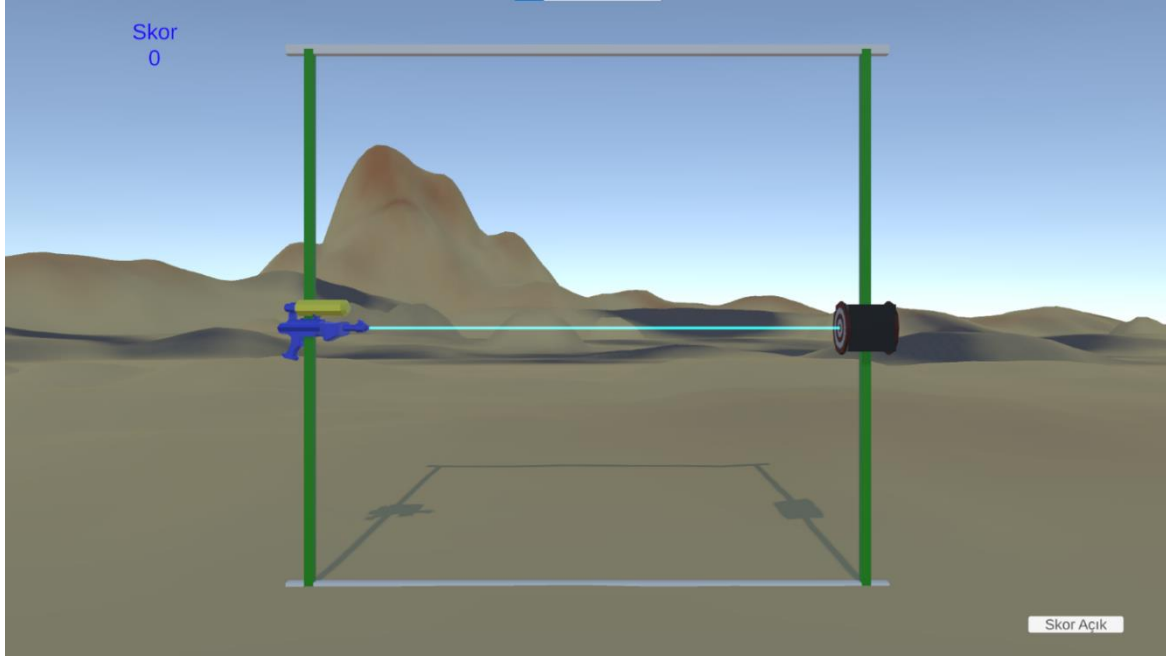
$$S = \int_0^{T_f} e_{max} - |y_L(t) - y_F(t)| dt \quad (3.2)$$

Burada e_{max} tolere edilebilir maksimum hatayı, T_f geçen süreyi ve L altsimgesi lideri göstermektedir. Katılımcıya gösterilen skor, her turun sonunda 100 üzerinden ölçeklendirilmektedir. Bu skor, her turdaki performansı tahmin etmek için bir ölçüt olarak kullanılmaktadır.

Katılımcılara haptik geri bildirim sağlamak için, iyi ayarlanmış bir oransal türev (proportional derivative: PD) kontrolcüsü şeklinde katılımcı tarafından görülmeyen sanal bir takipçi de kullanılmıştır. Bu sanal takipçi zayıf bir sanal yay aracılığıyla takipçiyle etkileşime girmektedir. Sanal takipçinin hareketi aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$m_v \ddot{y}_F + c_v \dot{y}_F = F_{user} - k_v (y_F - y_{VF}) \quad (3.3)$$

Burada k_v sanal yay sabitini, VF alt simgesi sanal takipçiyi göstermektedir. Haptik geri bildirim, kontrolcünün titreşim motorlarından elde edilen orantılı titreşim yoluyla sağlanmaktadır. Takipçi liderden uzaklaştıkça titreşim seviyesinde artış görülmektedir. Görünmeyen sanal takipçi lideri çok iyi takip ettiği için, sanal yay sayesinde sağlanan haptik geri bildirim takip görevinde katılımcıya yardımcı olmaktadır. Ancak bu haptik yardım tek başına kabul edilebilir bir takibe neden olamamaktadır. Başka bir deyişle, katılımcının iyi bir takip performansı gösterebilmesi için oyuna aktif olarak katılması gerekmektedir [108].



Resim 3.1. Unity'de uygulanan lider-takipçi sanal gerçeklik ortamı

Takip görevinin zamansal yönünü ölçmek için dairesel varyans (circular variance: CV) kullanılmaktadır. CV değeri, lider ve takipçi arasındaki senkronizasyonu tanımlamaktadır [109] ve aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$CV = \left\| \frac{1}{n} \sum_{m=1}^n \exp(i \Delta \phi_m) \right\| \quad (3.4)$$

Burada $\Delta \phi_m$ örnek noktasının göreceli fazını gösterir. CV değeri 0 ile 1 arasında değişmektedir ve 1'e yakın değerler daha iyi senkronizasyonu göstermektedir.

Katılımcının oyun sırasında yaptığı kinematik hata, kök ortalama kare hatasından (root mean square error: RMSE) hesaplanarak elde edilmektedir. RMSE aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{l} \sum_{i=1}^n \frac{1}{n} (y_L - y_F)^2} \quad (3.5)$$

Burada l kutbun toplam uzunluğu ve n örnek nokta sayısıdır. RMSE normalize edilmiş bir büyüklüktür. RMSE değerinin sıfıra yakın olması daha iyi takip performansını göstermektedir.

3.3.3. Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi

Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi, Dunn ve ark. tarafından geliştirilmiş 60 sorudan oluşan 5’li Likert tipinde bir ölçektir [38]. Bu ölçek tat alma/koklama işlemi, hareketsetel işlem, görsel işlem, dokunma işlemi, aktivite seviyesi ve işitsel işlem olmak üzere toplam 6 farklı duyusal alanı değerlendirmektedir. Tat alma/koklama işlemi tat ve koku uyaranlarına karşı verilen cevabı, hareketsetel işlem duyusal ve vestibüler uyaranlara karşı verilen cevabı, görsel işlem görsel uyaranlara karşı verilen cevabı, dokunma işlemi deriye ve dile dokunma uyarılarına karşı verilen cevabı, işitsel işlem işitilene verilen cevabı ve aktivite seviyesi ise günlük yaşam aktivitelerine katılım ve isteği değerlendirmektedir (EK-3).

Katılımcılar kendilerine yöneltilen her bir duyusal deneyim ile ilgili yönergeye “neredeyse hiçbir zaman, nadiren, ara sıra, sıklıkla ve neredeyse her zaman” seçeneklerinden birini seçerek cevap vermektedirler. Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi’nin temelini oluşturan Dunn’ın Duyu İşleme Modeli, düşük kayıt (duyusal uyarılara normalden daha az veya yavaş cevap vermek), duyusal arayış (duyusal uyarılardan zevk almak), duyusal hassasiyet (duyusal uyaranlara karşı düşük eşeğe sahip olmak ve uyarılara normalden fazla cevap vermek) ve duyusal kaçınma (duyusal uyarılardan kaçınmak) olmak üzere 4 çeyrekten oluşmaktadır [110]. Ölçeğin değerlendirmesi bu 4 çeyrek üzerinden yapılmakta ve her bir çeyrek 5 ile 75 puan arasında skorlanmaktadır. Bir çeyrekten alınan puan, kişinin o işlem kalıbının özelliklerini ne kadar sergilediğini göstermektedir. Ayrıca çeyrek skorları, her duyusal işleme ait alt skorların toplamıyla hesaplanmaktadır. Örneğin; bireyin duyusal kaçınma skoru, tat-koku kaçınması, hareketsetel kaçınma, görsel kaçınma, dokunsal kaçınma, aktivite kaçınması ve işitsel kaçınma skorlarının toplamından oluşmaktadır. Katılımcıların çeyrek skorları var olan norm değerlere göre “çoğu kişiden çok daha az, çoğu kişiden daha az, çoğu kişiye benzer, çoğu kişiden daha fazla ve çoğu kişiden çok daha fazla” şeklinde gruplanarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin 18-64 yaş için norm değerleri Çizelge 3.1’de verilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2015 yılında yapılmıştır [111].

Çizelge 3.1. AYDP'nin 18-64 yaş aralığı için norm değerleri

	Çoğu kişiden çok daha az	Çoğu kişiden daha az	Çoğu kişiye benzer	Çoğu kişiden daha fazla	Çoğu kişiden çok daha fazla
Düşük kayıt-Q1	15-18	19-23	24-35	36-44	45-75
Duyusal arayış-Q2	15-35	36-42	43-56	57-62	63-75
Duyusal hassasiyet-Q3	15-18	19-25	26-41	42-48	49-75
Duyusal kaçınma-Q4	15-19	20-26	27-41	42-49	50-75

3.3.4. Migren Özürüllük Değerlendirmesi Ölçeği (MIDAS)

Migren Özürüllük Değerlendirmesi Ölçeği, migren hastalarının baş ağrıları nedeniyle son 3 ay içerisinde kaç gün okula veya işe gidemediklerini, ev veya iş yaşantılarında verimliliklerinin ne kadar düştüğünü ve sosyal hayatlarının ne kadar ihmal edildiğini sorgulayan bir ölçektir [112]. Ölçek toplamda 5 sorudan oluşmaktadır, katılımcıların baş ağrısından dolayı kısıtlandıkları gün sayıları toplanarak total skor elde edilmektedir. Ölçekten alınan total skor “hiç kayıp yok ya da çok az kayıp (0-5 gün), hafif düzey kayıp (6-10 gün), orta düzey kayıp (11-20 gün) ve ciddi düzey kayıp (21 gün ve daha fazla) olmak üzere 4 grupta sınıflandırılmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2004 yılında yapılmıştır [113] (EK-4).

3.3.5. Baş Ağrısı Etki Ölçeği (HIT-6)

Baş Ağrısı Etki Ölçeği, bireylerin ağrı şiddetlerinin ve ağrının bireyleri ne kadar etkilediğinin değerlendirilmesini sağlayan 6 soruluk bir ölçektir. Ölçeğin epizodik ve kronik migren hastaları için geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır [114]. Ölçekten alınabilecek minimum skor 36, maksimum skor ise 78 olarak belirlenmiştir. Katılımcılar her bir soru için “asla, nadiren, bazen, sıklıkla ve her zaman” seçeneklerinden birini işaretleyerek toplam sonuca ulaşmaktadır. Toplam skor için “baş ağrılarından dolayı günlük yaşam aktiviteleri henüz etkilenmemektedir (49 ve daha az puan), günlük yaşam aktivitelerinde biraz etkilenme görülmektedir (50-55 puan), günlük yaşam aktivitelerinde

önemli derecede etkilenme görülmektedir (56-59 puan) ve günlük yaşam aktivitelerinde son derece etkilenme görülmektedir (60 ve daha fazla puan)” şeklinde sınıflandırma yapılmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması 2021 yılında yapılmıştır [115] (EK-5).

3.3.6. Visual Analog Skala

Visual analog skala (VAS), bireylerin ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan basit, etkin ve tek boyutlu bir ölçektir. Bu skalanın uygulanması sırasında bireylere 10 cm uzunluğunda bir doğru görseli verilerek doğrunun iki ucu için tanımlamalar yapılmaktadır. Doğrunun bir ucu bireylerin hissettiği “en dayanılmaz ağrı” durumunu, diğer ucu ise “hiç ağrı olmaması” durumunu temsil etmektedir. Bireylere bu tanımlamalar yapıldıktan sonra ağrı durumlarını doğru üzerinde işaretlemeleri istenmektedir. Ardından cetvel yardımıyla katılımcıların işaretledikleri noktanın “hiç ağrı olmaması” durumunu ifade eden noktaya uzaklığı ölçülerek ağrı şiddetinin sayısal indeksi hesaplanmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır [116] (EK-6).

3.3.7. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, 7’şer maddeyle anksiyete ve depresyonu değerlendiren 4’lü Likert tipinde 14 maddelik bir ölçektir [117]. Anksiyete skoru “1, 3, 5, 7, 9, 11 ve 13” numaralı soruların; depresyon skoru ise “2, 4, 6, 8, 10, 12 ve 14” numaralı soruların skorlarının toplanmasıyla elde edilmektedir. Ölçek, anksiyete ve depresyonun duygusal ve bilişsel yönlerini değerlendirmektedir. Ölçekten alınan anksiyete skoru için eşik değer 10, depresyon skoru için eşik değer ise 7 olarak belirlenmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması 1997 yılında yapılmıştır [118] (EK-7).

3.3.8. Ağrı Özellikleri Formu

Ağrı Özellikleri Formu, migren hastalarının genel ağrı özellikleri hakkında detaylı bilgilerin alınması amacıyla araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Bu formda migrenin kaç yaşında başladığı, kaç yıldır migren hastası olduğu, ağrı sıklığı, en son migren ağrısının ve en şiddetli migren ağrısının şiddeti, hastane ziyaret aralığı, son 3 aydaki ağrılı gün sayısı,

son 3 aydaki ortalama ağrı şiddeti ve ağrıya eşlik eden diğer bulguları sorgulanmaktadır (EK-8).

3.4. Çalışma Tasarımı

Sanal dinamik etkileşim sistemi oyunu toplam 4 bölümden oluşan 12 dakikalık bir oyundur. Sanal dinamik etkileşimli oyun sırasında katılımcılar sadece görsel uyaranlara veya görsel uyaranlara işitsel, sözel ve haptik uyaranların eklendiği çoklu duyuşsal uyaranlara maruz bırakılmıştır. Çalışmamızda katılımcılar dört gruba ayrılmıştır: Migrenli çoklu duyu grubu (MÇD: 14 yetişkin), migrenli görsel grubu (MG: 14 yetişkin), sağlıklı çoklu duyu grubu (SÇD: 25 yetişkin) ve sağlıklı görsel grup (SG: 25 yetişkin). Çoklu duyu gruplarında katılımcılar sanal dinamik etkileşim sistemi kullanılarak 4 farklı duyuşsal modalitenin sırasıyla "görsel", "görsel ve işitsel", "görsel, işitsel ve sözel" ve "görsel, işitsel, sözel ve haptik" olarak sunulduğu 3'er dakikalık oyun oynamışlardır. Görsel gruplarda, aynı oyun sanal dinamik etkileşim sistemi kullanılarak sadece görsel uyaranlarla 12 dakika boyunca oynanmıştır. Her gruptaki katılımcılar tarafından oynanan her oyun turundan toplanan veriler ve ölçekler bağımsız bir veri izleme ekibi tarafından değerlendirilmiştir. Uygulayıcı hangi gruba atandığını bilirken, katılımcılar ve bağımsız veri izleme ekibi atama konusunda kör tutulmuştur. Migren gruplarının değerlendirmeleri, testten önceki en az 3 gün boyunca baş ağrısı yaşamamış hastalarla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, baş ağrısı yaşayan bireyler, değerlendirmeden sonraki üç gün içinde baş ağrısı yaşamışlarsa çalışmadan dışlanmışlardır.

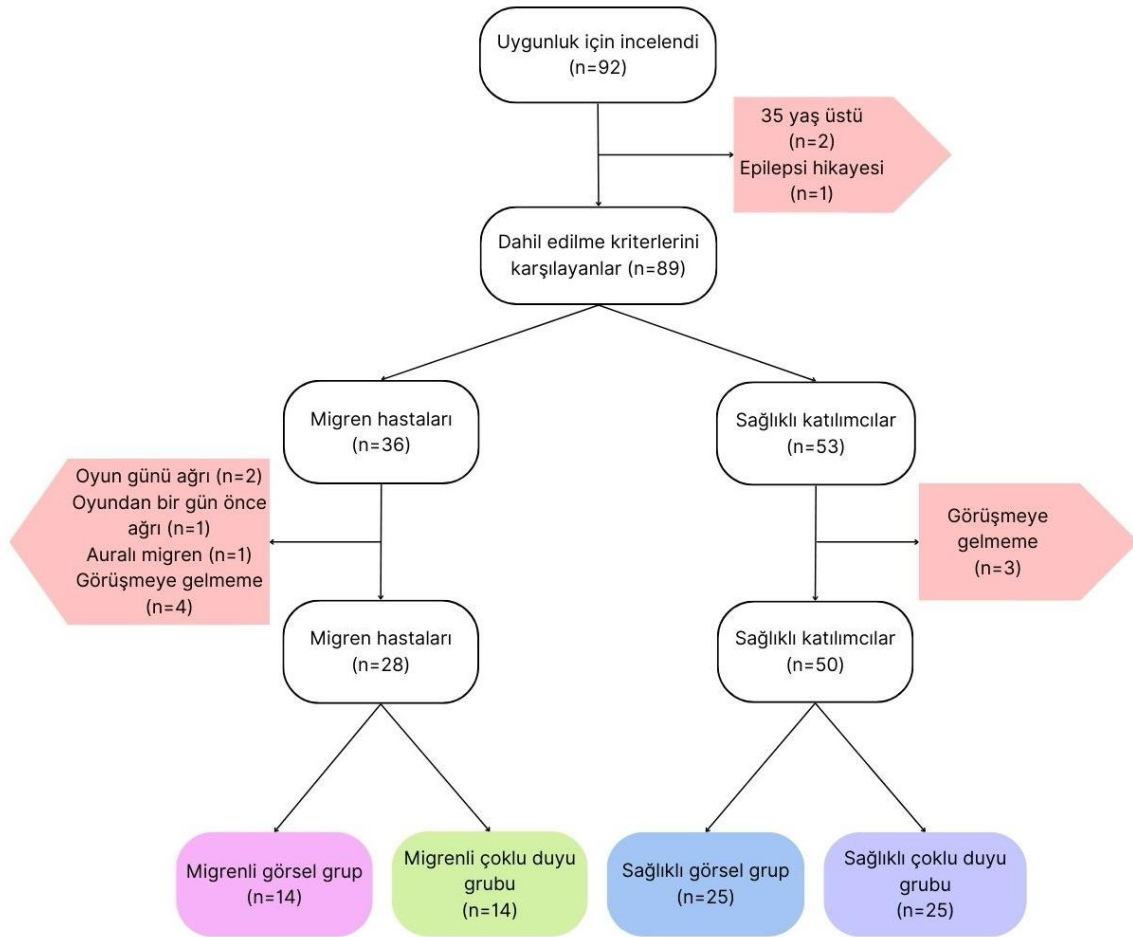
3.5. İstatistiksel Analiz

Katılımcılardan elde edilen veriler SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) Version 28.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik veriler "n (%)", sürekli veriler ise "ortanca (ÇA: çeyrekler açıklığı)" olarak raporlanmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile analiz edilmiş ve verilerin çoğunun normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir. Grup içi karşılaştırmalar için Friedman Testi ve post hoc Wilcoxon Signed Ranks Testi, gruplar arası karşılaştırmalar için ise Kruskal-Wallis H Testi ve post hoc Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda p değerlerinin düzeltilmesi ve tip I hatadan kaçınmak için Benjamini-Hochberg Prosedürü kullanılmıştır. Güven aralığı %95 olarak seçilmiştir ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Örneklem büyüklüğü G*Power yazılımı (Düsseldorf, Almanya) sürüm 3.1 kullanılarak hesaplanmıştır. Beklenen

etki büyüklüğü Genizi ve ark. [119] çalışmasına dayanmaktadır. G*Power'da test ailesi olarak "F Tests" ve istatistiksel test olarak "ANOVA: Fixed effects, omnibus, one-way" kullanmıştır. Güç analizinin türü a priori, $\alpha=0.05$, güç $(1-\beta)=\%95$ ve etki büyüklüğü $\rho=0.846$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamız için Nisan-Haziran 2023 tarihleri arasında 92 katılımcı incelenmiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 36 migren hastası ve 53 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. İki hasta oyun günü ağrısı, biri oyundan bir gün önce ağrısı ve biri de auralı migren olması nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Bir hasta ve üç sağlıklı gönüllü katılmayı reddetmeleri nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 28 aurasız migren hastası kadın ve 50 sağlıklı gönüllü kadın analiz edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Katılımcıların seçim sürecini gösteren akış şeması

4.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Analiz Sonuçları

Çalışmamıza ICHD-III tanı kriterlerini karşılayan iki grupta 14'er kişi olmak üzere toplam 28 aurasız migrenli kadın hasta ve 50 sağlıklı gönüllü kadın dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların demografik özellikleri ve migren hastalarının klinik özellikleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. Katılımcıların yaşları, medeni durumları ve eğitim durumları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Migren gruplarına uygulanan MIDAS, HIT-6 ve VAS değerlendirmelerinin Mann-Whitney U Testi sonuçları, migren gruplarının MIDAS, HIT-6 ve VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($p=0,285$; $p=0,982$; $p=0,454$).

Çizelge 4.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

N=78	MG n=14	MÇD n=14	SG n=25	SÇD n=25	p
Yaş, yıl*					
Ortanca (ÇA)	20,5 (19-24,5)	22,5 (19-28,2)	19 (19-20)	20 (19-20)	0,071
Medeni Durum, n(%)*					
Bekar	12 (85,7)	12 (85,7)	24 (96)	25 (100)	0,188
Evli	2 (14,3)	2 (14,3)	1 (4)	0 (0)	
Eğitim Durumu, n(%)*					
Lise	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,271
Lisans	12 (85,7)	12 (85,7)	25 (100)	25 (100)	
Lisansüstü	2 (14,3)	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)	
MIDAS**					
Ortanca (ÇA)	26 (14-45,2)	16,5 (10-31,5)	-	-	0,285
HIT-6**					
Ortanca (ÇA)	66 (62,5-67,5)	65 (61,7-68)	-	-	0,982
VAS**					
Ortanca (ÇA)	7,4 (6,6-8)	6,7 (6,1-8,1)	-	-	0,454
*Kruskal-Wallis Test					
**Mann-Whitney U Test					
ÇA: Çeyrekler açıklığı					

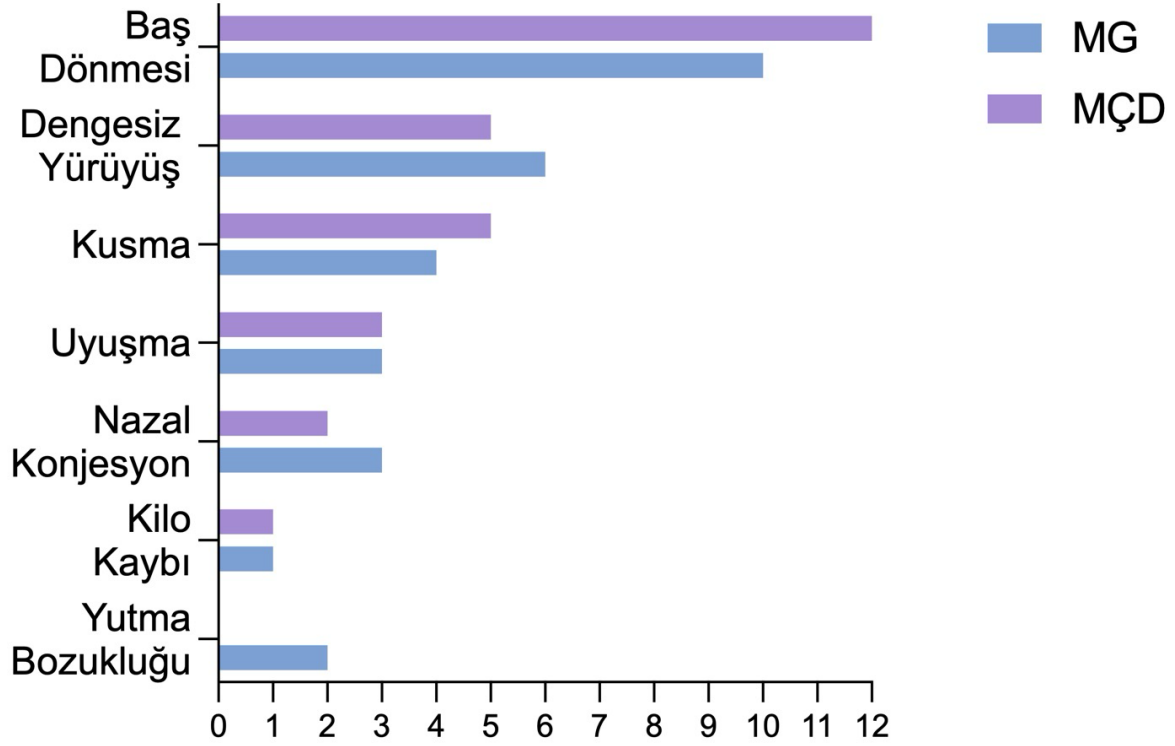
4.2. Ağrı Özellikleri Formu Verilerinin Analiz Sonuçları

Migrenli görsel grubu ve migrenli çoklu duyu grubundaki katılımcıların ağrı özellikleri Çizelge 4.2’de verilmiştir. Migrenli grupların, migren başlangıç yaşı (AÖ1), migren durasyonu (AÖ2), ağrı frekansı (AÖ3), en son migren ağrılarının şiddeti (AÖ4), yaşadıkları en şiddetli migren ağrılarının şiddeti (AÖ5), Hastane ziyaret aralığı (AÖ6), son 3 aydaki ağrılı gün sayısı (AÖ7) ve son 3 aydaki ortalama ağrı şiddeti (AÖ8) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çizelge 4.2. Migrenli grupların ağrı özellikleri

	MG n=14	MÇD n=14	p
AÖ1 Migren başlangıç yaşı			
Ortanca (ÇA)	16 (12-16,2)	15 (14-18,2)	0,693
AÖ2 Migren durasyonu			
Ortanca (ÇA)	5,5 (3-10,7)	5,5 (2-8,2)	0,729
Ağrı frekansı, n(%)			
Ayda 1'den az	-	1 (7,1)	
AÖ3 Ayda 1-4 kez	9 (64,3)	8 (57,1)	0,839
Ayda birçok kez	5 (35,7)	5 (35,7)	
AÖ4 En son migren ağrısının şiddeti			
Ortanca (ÇA)	7 (6-8)	7 (5-8)	0,740
AÖ5 En şiddetli migren ağrısının şiddeti			
Ortanca (ÇA)	9 (7,7-10)	9 (8-10)	0,720
Hastane ziyaret aralığı			
1-6 ay	1 (7,1)	2 (14,3)	
AÖ6 6-12 ay	3 (21,4)	2 (14,3)	0,946
1 yıl ve daha fazla	10 (71,4)	10 (71,4)	
AÖ7 Son 3 aydaki ağrılı gün sayısı			
Ortanca (ÇA)	12(4,5-26,2)	20 (7,5-37,5)	0,603
AÖ8 Son 3 aydaki ortalama ağrı şiddeti			
Ortanca (ÇA)	6,8 (4,9-8,1)	6,5 (5,5-8,6)	0,804
Mann-Whitney U Testi,			
ÇA: Çeyrekler açıklığı, AÖ: Ağrı özelliği			

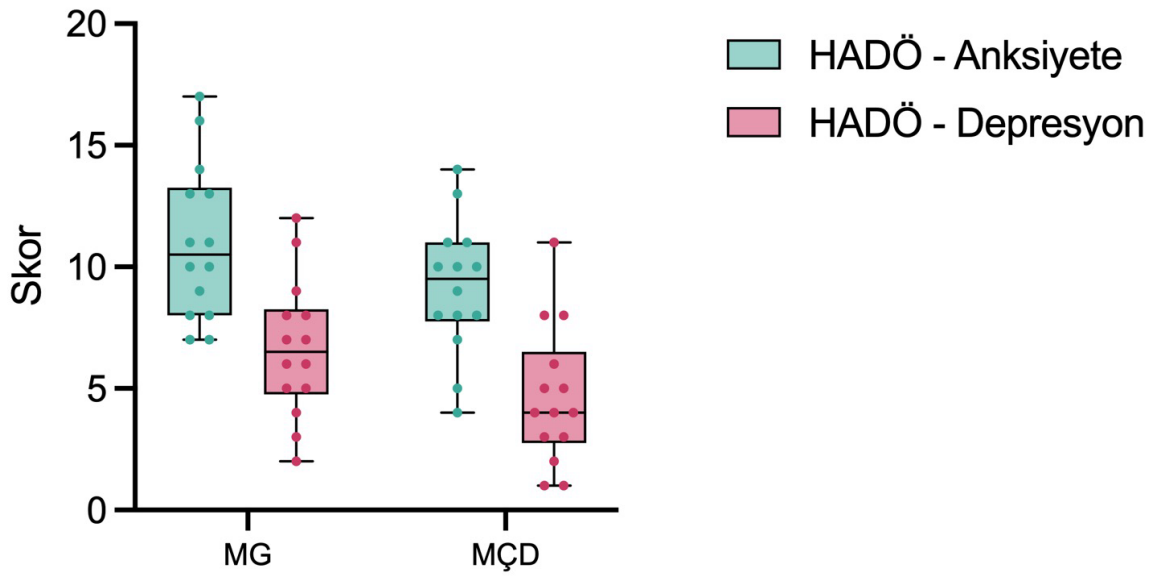
Migrenli görsel grubu ve migrenli çoklu duyu gruplarının ağrıya eşlik eden bulgularının dağılımı Şekil 4.2’de verilmiştir. Migrenli grupların ağrıya eşlik eden bulguları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.



Şekil 4.2. Migrenli gruplarda ağrıya eşlik eden bulguların dağılımı

4.3. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) Verilerinin Analiz Sonuçları

Migrenli görsel ve migrenli çoklu duyu gruplarının anksiyete ve depresyon skorları Şekil 4.3’te verilmiştir. Migren gruplarının anksiyete ve depresyon durumları HADÖ ile analiz edilmiştir. Grupların anksiyete ve depresyon skorları sırasıyla MÇD’de 9,5 (7,8-11); 4 (2,8-6,5) ve MG’de 10,5 (8-10,3); 6,5 (4,8-8,3) olarak bulunmuştur. Mann Whitney U Test bulgularına göre, MG ve MÇD’nin anksiyete ve depresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,210$; $p=0,062$).



Şekil 4.3. Migrenli grupların anksiyete ve depresyon skorları

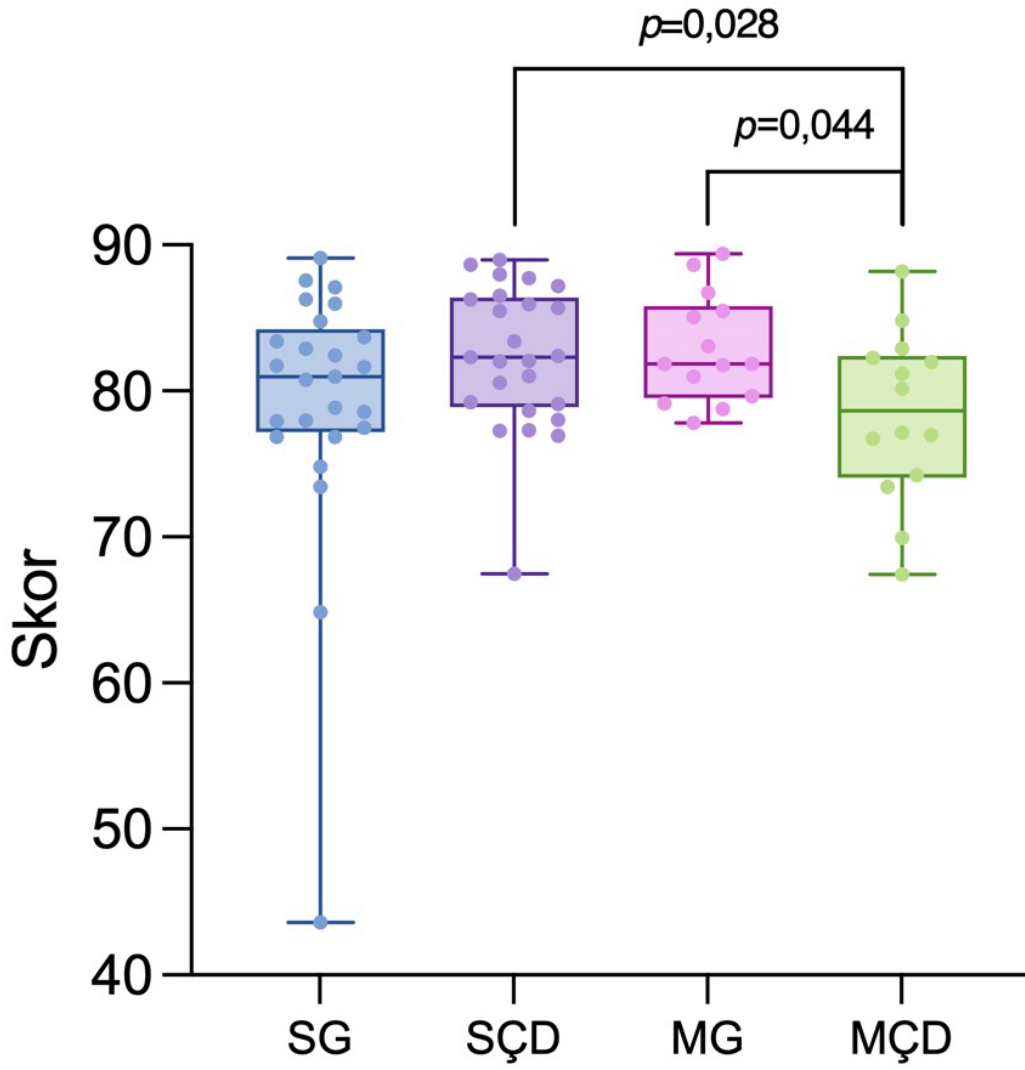
4.4. Sanal Dinamik Etkileşim Sistemi Verilerinin Analiz Sonuçları

Sağlıklı çoklu duyu ve migrenli çoklu duyu gruplarında katılımcılara sanal dinamik etkileşim sistemi kullanılarak sırasıyla “görsel”, “görsel ve işitsel”, “görsel, işitsel ve sözel” ve “görsel, işitsel, sözel ve haptik” olmak üzere 4 farklı duyu modalitesinin sunulduğu 3’er dakikalık fazlarda toplam 12 dakika oyun oynatılmıştır. Sağlıklı görsel ve migrenli görsel gruplarında ise katılımcılara sanal dinamik etkileşim sistemi kullanılarak yalnızca görsel uyarı ile 12 dakika boyunca aynı oyun oynatılmıştır. Tüm gruplardaki katılımcıların oynadıkları 12 tur oyun boyunca aldıkları ortalama skor, CV ve RMSE değerleri Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Grupların ortalama skor, CV ve RMSE değerleri

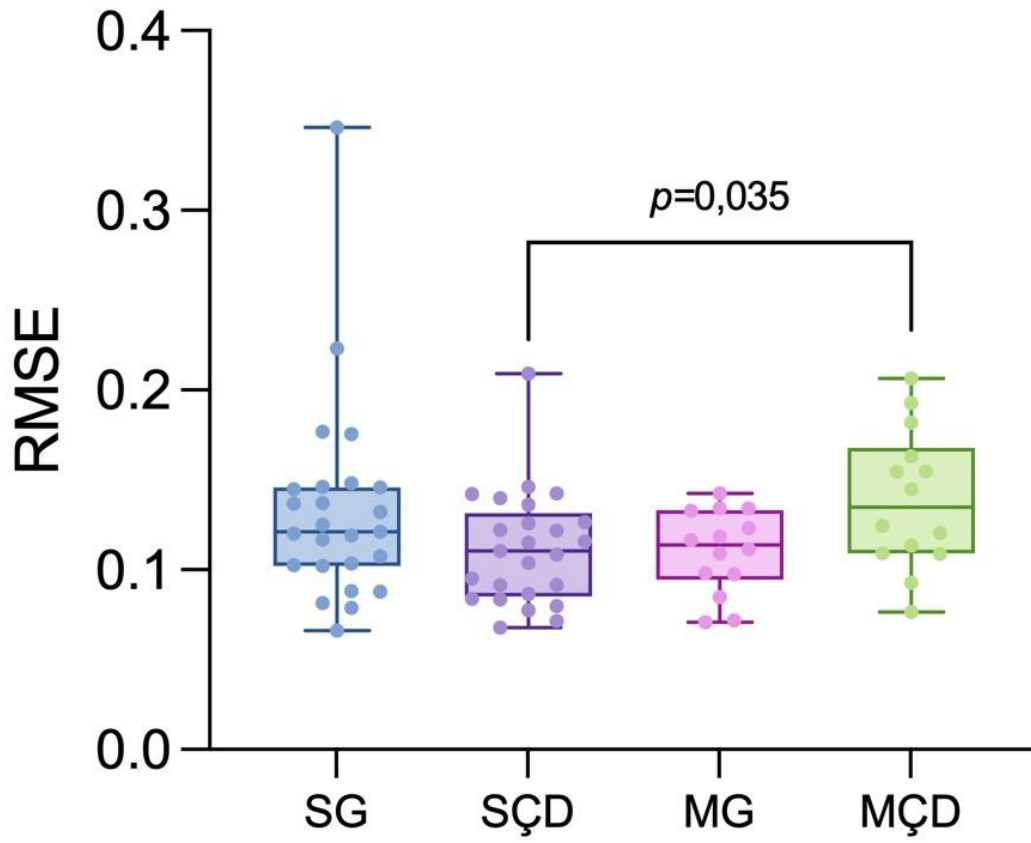
N=78	SG Grubu	SÇD Grubu	MG Grubu	MÇD Grubu
	n=25	n=25	n=14	n=14
Skor				
Ortanca (ÇA)	80,9 (77,1-84,2)	82,2 (78,8-86,3)	81,8 (79,5-85,7)	78,6 (74-82,4)
CV				
Ortanca (ÇA)	0,90 (0,86-0,93)	0,90 (0,87-0,93)	0,90 (0,87-0,93)	0,90 (0,86-0,91)
RMSE				
Ortanca (ÇA)	0,12 (0,10-0,14)	0,11 (0,08-0,13)	0,11 (0,09-0,13)	0,13 (0,1-0,16)
ÇA: Çeyrekler açıklığı				

Tüm grupların ortalama skor karşılaştırma grafiği Şekil 4.4'te verilmiştir. Sağlıklı çoklu duyu grubunun ortalama oyun skoru, migrenli çoklu duyu grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,028$). Migrenli görsel grubunun ortalama oyun skoru, migrenli çoklu duyu grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,044$).



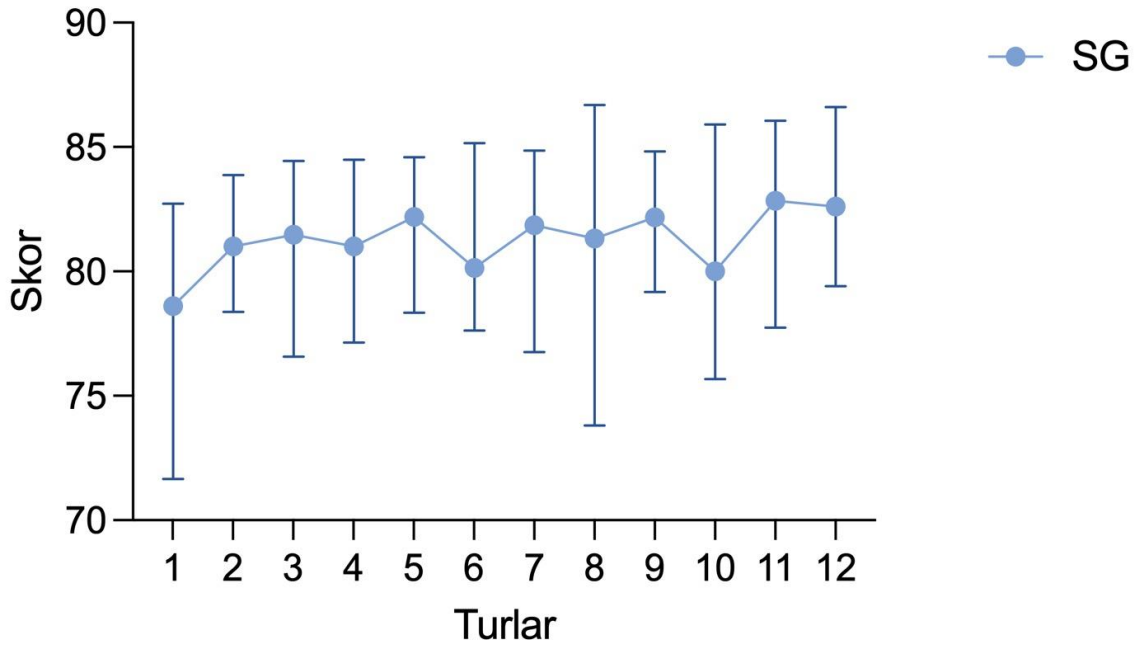
Şekil 4.4. Tüm grupların ortalama oyun skorlarının karşılaştırması

Tüm grupların ortalama RMSE grafiği Şekil 4.5'te verilmiştir. Migrenli çoklu duyu grubunun ortalama RMSE değeri, sağlıklı çoklu duyu grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,035$). Gruplar arasında ortalama CV değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



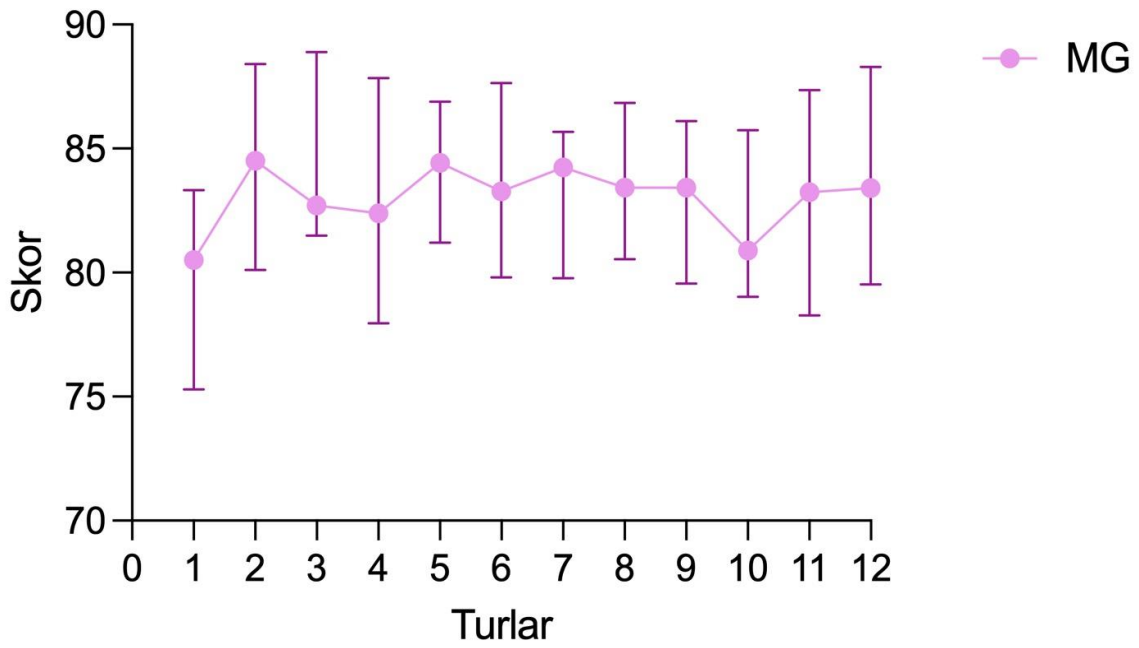
Şekil 4.5. Tüm grupların ortalama RMSE değerleri

Sağlıklı görsel grubunun tüm oyun turları için skor değerleri Şekil 4.6'da verilmiştir. 12. tur skoru, 1. tur skorundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Tüm oyun turlarını yalnızca görsel uyarıyla oynayan sağlıklı görsel grubunun oyun skorunu giderek yükselttiği görülmüştür.



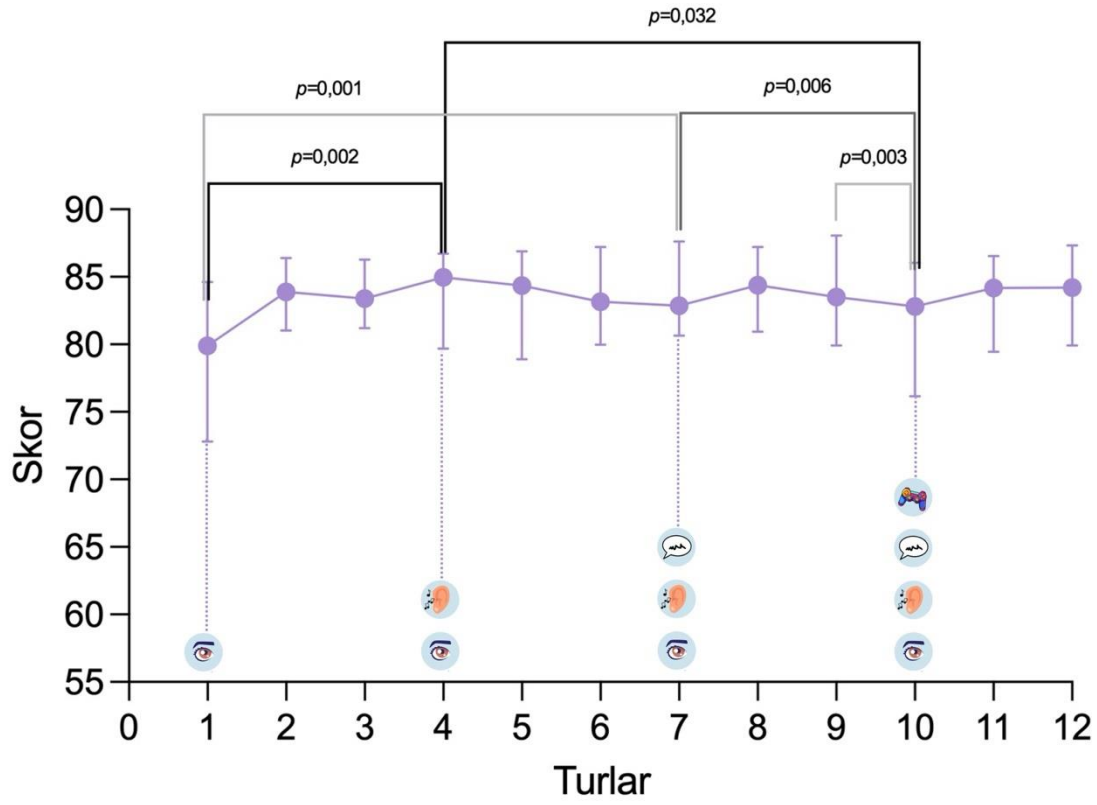
Şekil 4.6. Sağlıklı görsel grubunun oyun skorları

Migrenli görsel grubunun tüm oyun turları için skor değerleri Şekil 4.7’de verilmiştir. 12. tur skoru, 1. tur skorundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,013$). Tüm oyun turlarını yalnızca görsel uyarıyla oynayan migrenli görsel grubunun oyun skorunu giderek yükselttiği görülmüştür.



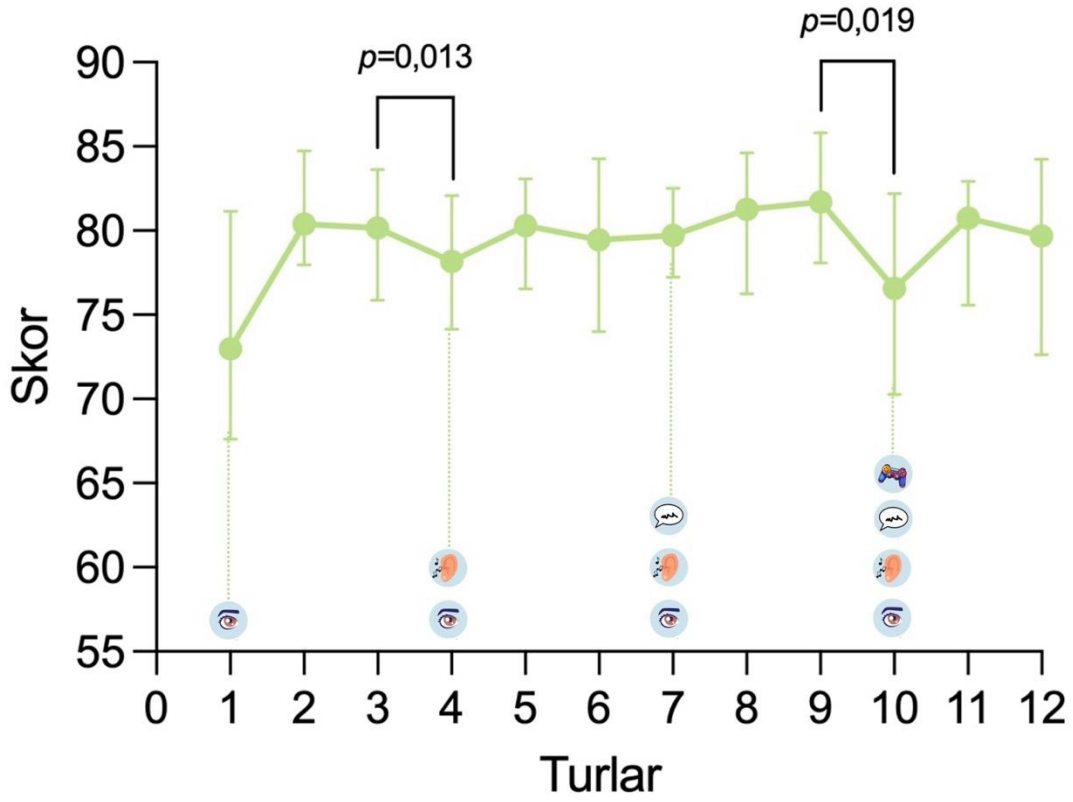
Şekil 4.7. Migrenli görsel grubunun oyun skorları

Sağlıklı çoklu duyu grubunun tüm oyun turları için skor değerleri Şekil 4.8’de verilmiştir. 4. tur işitsel uyarının, 7. tur sözel uyarının ve 10. tur haptik uyarının ilk kez verildiği geçiş turları olduğundan bu turlar ile fark analizi yapılmıştır. İşitsel uyarının eklendiği 4. tur ve sözel uyarının eklendiği 7. tur skorları, 1. tur skorundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,002$; $p=0,001$). Haptik uyarının eklendiği 10. tur skoru 4., 7. ve 9. tur skorlarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,032$; $p=0,006$; $p=0,003$).



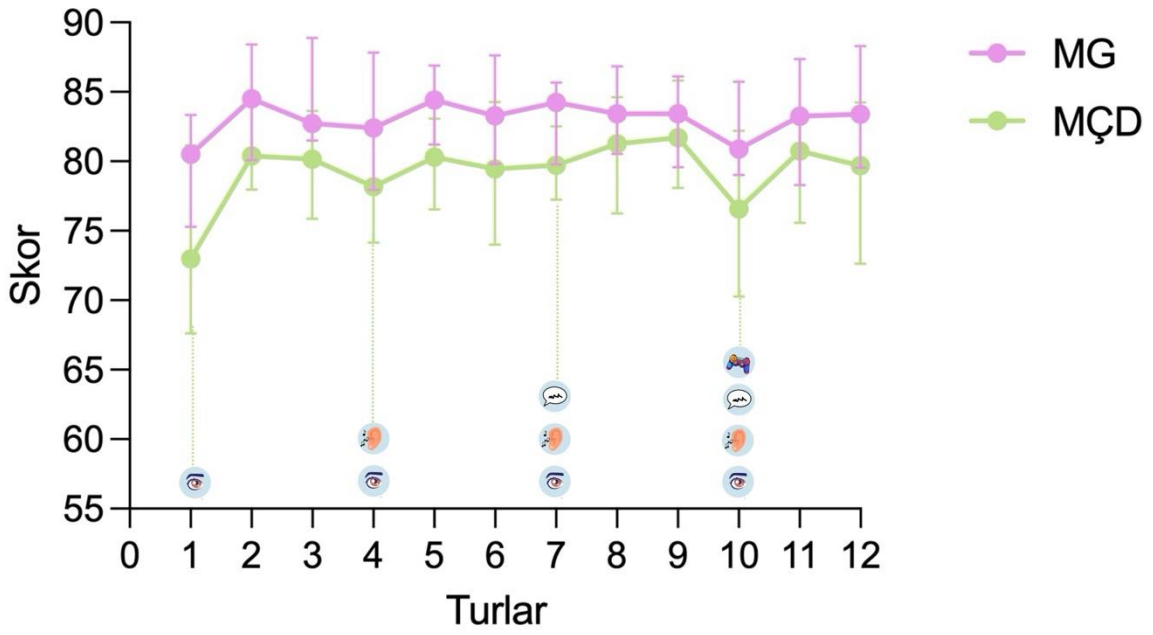
Şekil 4.8. Sağlıklı çoklu duyu grubunun oyun skorları

Migrenli çoklu duyu grubunun tüm oyun turları için skor değerleri Şekil 4.9’de verilmiştir. Geçiş turları skorları ile fark analizi yapılmıştır. İşitsel uyarının ilk kez verildiği 4. tur skoru, 3. tur skorundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,013$). Ek olarak, haptik uyarının ilk kez verildiği 10. tur skoru, 9. tur skorundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,019$).



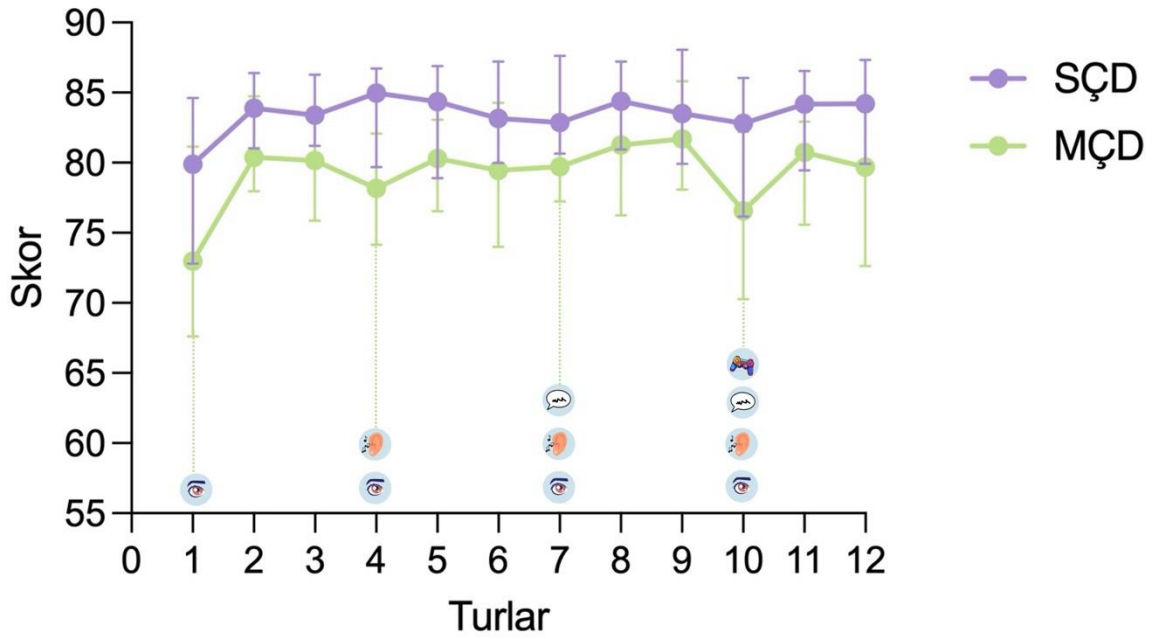
Şekil 4.9. Migrenli çoklu duyu grubunun oyun skorları

Migrenli görsel ve migrenli çoklu duyu gruplarında her tur skoru için fark analizi yapılmıştır (Şekil 4.10). Geçiş turları olarak tanımlanan 4. tur, 7. tur ve 10. tur skorlarının migrenli görsel grubunda migrenli çoklu duyu grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,044$; $p=0,049$; $p=0,016$).



Şekil 4.10. Migrenli görsel ve migrenli çoklu duyu gruplarının oyun skorları

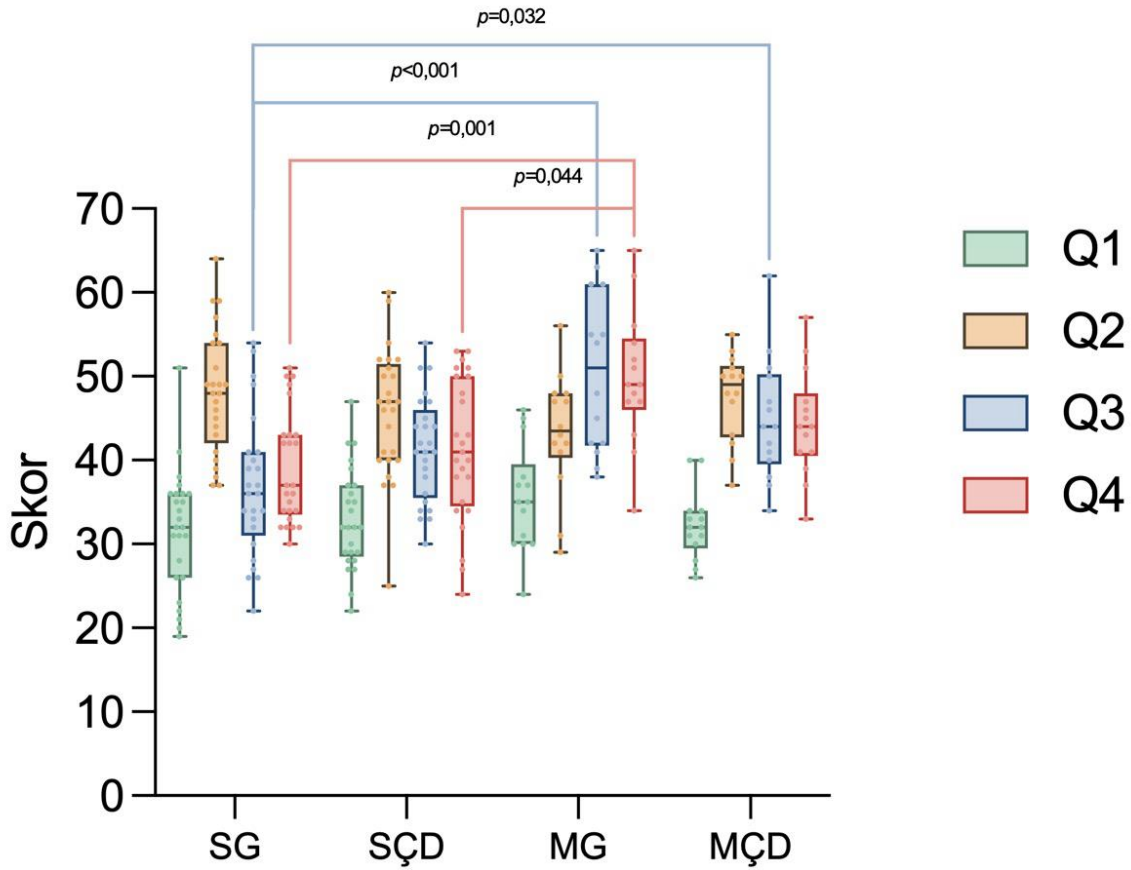
Sağlıklı çoklu duyu ve migrenli çoklu duyu gruplarında her tur skoru için fark analizi yapılmıştır (Şekil 4.11). Geçiş turları olarak tanımlanan 4. tur, 7. tur ve 10. tur skorlarının sağlıklı çoklu duyu grubunda migrenli çoklu duyu grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,002$; $p=0,013$; $p=0,047$).



Şekil 4.11. Sağlıklı çoklu duyu ve migrenli çoklu duyu gruplarının oyun skorları

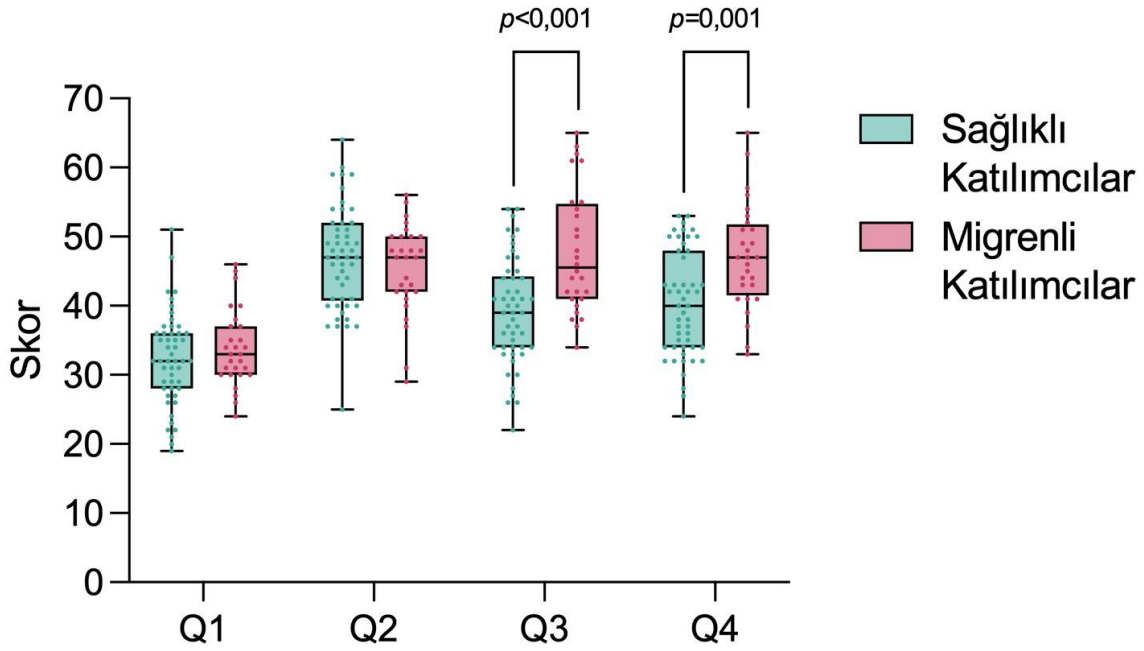
4.5. Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi Verilerinin Analiz Sonuçları

Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi'nin skorlaması "Q1: Düşük kayıt, Q2: Duyusal arayış, Q3: Duyusal hassasiyet ve Q4: Duyusal kaçınma" olmak üzere 4 çeyrekte oluşmaktadır. Tüm grupların ortalama çeyrek değerleri Şekil 4.12'de verilmiştir. Migrenli görsel ve migrenli çoklu duyu gruplarının Q3-duyusal hassasiyet puanları, sağlıklı görsel grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$; $p = 0,032$). Migrenli görsel grubunun Q4-duyusal kaçınma puanı, sağlıklı görsel grubu ve sağlıklı çoklu duyu grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$; $p = 0,044$).



Şekil 4.12. Tüm grupların ortalama çeyrek değerleri

Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre, tüm migrenli ve sağlıklı katılımcıların ortalama çeyrek değerleri ve aralarındaki farklılıklar Şekil 4.13'te verilmiştir. Migrenli katılımcıların duyuşal hassasiyet ve duyuşal kaçınma puanları (45,5 (41-54,7); 47 (41,5-51,7)) sağlıklı katılımcılardan (39 (34-44,2); 40 (34-48); $p<0,001$; $p=0,001$) anlamlı olarak daha yüksektir. Duyuşal hassasiyet çeyreğinde migren hastalarının %71,4'ü ve sağlıklı bireylerin %34'ü norm değerlerinin üzerinde bulunmuştur ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,006$). Duyuşal kaçınma çeyreğinde ise migren hastalarının %75'i ve sağlıklı katılımcıların %46'sı norm değerlerin üzerinde bulunmuştur, migren hastaları ve sağlıklı katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,042$). İki grup düşük kayıt ve duyuşal arayış çeyrekleri açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir.



Şekil 4.13. Tüm migrenli ve sağlıklı katılımcıların çeyrek değerlerinin karşılaştırması

4.6. Duyu Profili ve Ağrı Özellikleri Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışmamıza dahil ettiğimiz migrenli katılımcıların ağrı özellikleri ve duyu profili puanları arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelenmiştir (Çizelge 4.4). Bu analizin sonuçlarına göre, Q1-düşük kayıt puanları ile migren başlangıç yaşı arasında negatif orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0.460$, $p = 0.014$). Q2-duyusal arayış puanları ile en son baş ağrısının şiddeti arasında negatif orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0.437$, $p = 0.020$). Ayrıca, Q3-duyusal hassasiyet puanı ile migren durasyonu arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0.481$, $p = 0.010$). Q3-duyusal hassasiyet skoru ile migren başlangıç yaşı arasında negatif güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0.518$, $p = 0.005$).

Çizelge 4.4. Migrenli katılımcıların duyu profili puanları ve ağrı özellikleri arasındaki ilişki

N=28	AÖ1	AÖ2	AÖ3	AÖ4	AÖ5	AÖ6	AÖ7	AÖ8	Q1	Q2	Q3	Q4
AÖ1	1											
AÖ2	-0.710**	1										
AÖ3	-0.166	-0.100	1									
AÖ4	-0.003	-0.123	0.178	1								
AÖ5	-0.232	0.198	0.112	0.391*	1							
AÖ6	-0.102	-0.075	-0.181	-0.285	-0.111	1						
AÖ7	-0.101	-0.240	0.788**	0.227	0.373	-0.003	1					
AÖ8	-0.200	0.034	0.117	0.461*	0.535**	-0.233	0.240	1				
Q1	-0.460*	0.323	-0.065	0.111	-0.134	0.004	-0.249	-0.012	1			
Q2	-0.054	0.028	0.098	-0.437*	-0.180	-0.125	0.005	-0.206	0.010	1		
Q3	-0.518**	0.481**	0.050	0.148	0.178	0.163	-0.123	0.108	0.656**	-0.056	1	
Q4	-0.246	0.130	0.128	0.121	0.145	0.104	-0.041	0.102	0.518**	-0.170	0.694**	1

Spearman korelasyon analizi: *Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır, **Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır. AÖ1: Migren başlangıç yaşı, AÖ2: Migren durasyonu, AÖ3: Ağrı frekansı, AÖ4: En son migren ağrısının şiddeti, AÖ5: En şiddetli migren ağrısının şiddeti, AÖ6: Hastane ziyaret aralığı, AÖ7: Son 3 aydaki ağrılı gün sayısı, AÖ8: Son 3 ayda hissedilen ortalama ağrı şiddeti, Q1: Düşük kayıt, Q2: Duyusal arayış, Q3: Duyusal hassasiyet, Q4: Duyusal kaçınma.

Migrene eşlik eden semptomlar ile duyuşal profil arasındaki ilişki incelendiğinde, Q3-duyuşal hassasiyet puanları ile kilo kaybı arasında ($r=-0,378$, $p=0,047$) ve Q2-duyuşal arayış puanları ile yutma güçlüğü arasında ($r=-0,414$, $p=0,029$) negatif orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur.

4.7. Duyu Profili ve Anksiyete-Depresyon Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Pearson Korelasyon Analizi sonuçlarına göre, migren hastalarının anksiyete puanları ile Q3-duyuşal hassasiyet puanları ($r=0.377$, $p=0.048$) ve Q4-duyuşal kaçınma puanları ($r=0.381$, $p=0.045$) arasında pozitif orta düzey bir korelasyon bulunurken, Q2-duyuşal arayış puanları ($r=-0.520$, $p=0.005$) arasında negatif güçlü bir korelasyon bulunmuştur (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Migrenli katılımcıların duyu profili puanları ve anksiyete-depresyon puanları arasındaki ilişki

N=28	Depresyon puanı	Anksiyete puanı	Q1	Q2	Q3	Q4
Depresyon puanı	1					
Anksiyete puanı	0.390*	1				
Q1	0.323	0.264	1			
Q2	-0.099	-0.520**	-0.060	1		
Q3	0.306	0.377*	0.758**	-0.191	1	
Q4	0.132	0.381*	0.527**	-0.399*	0.690**	1

Q1: Düşük kayıt, Q2: Duyusal arayış, Q3: Duyusal hassasiyet, Q4: Duyusal kaçınma

5. TARTIŞMA

Migren baş ağrısı, çok çeşitli klinik özellikleri, multifaktöriyel genetiği ve çevresel faktörlerin etkisi nedeniyle oldukça karmaşık bir hastalıktır. Migren baş ağrısının oluşumunda kortikal, subkortikal ve beyin sapı yapılarının rolü ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca son gelişmeler nöronal dengesizlik ve serebral kortikal disfonksiyonun migren atağına yol açan olaylar dizisinin başlangıcını oluşturduğuna işaret etmektedir [120].

Migren baş ağrısı, tipik olarak günlük fiziksel aktivite ile şiddetlenen tek taraflı, orta-şiddetli, zonklayıcı baş ağrısı ile karakterizedir. Baş ağrısı ataklarına iştahsızlık, bulantı ve ışık (fotofobi), ses (fonofobi) ve koku (osmofobi) gibi duyuşsal uyaranlara karşı artan hassasiyet eşlik etmektedir [120].

Migren hastalarının yaklaşık %50-90'ında fotofobi mevcuttur ve genellikle baş ağrısının şiddeti ışığa maruz kalma veya belirli ışık paternleri ile artış göstermektedir. Yaklaşık %25-45'i ataklar sırasında osmofobi yaşamakta ve güçlü kokuların (örn. parfüm, deodorant, kahve, kızarmış yemekler ve sigara dumanı) atakları tetikleyebileceğini bildirmektedir. Migren hastalarında allodini mevcut olduğunda ise hafif dokunma, tıraş olma, giyinme ve saç tarama gibi ağrılı olmayan uyarımlarla ağrı tetiklenebilmektedir. Fotofobi, fonofobi, osmofobi ve allodininin migren hastalarında görülen merkezi duyarlılaşmanın klinik korelasyonları olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, aynı veya farklı kutanöz bölgeye kısa aralıklarla uygulanan iki özdeş somatosensoriyel uyarıyı ayırt etme yeteneği migren sırasında sıklıkla bozulmaktadır [28].

Sensorimotor entegrasyon, motor emirleri ve duyuşsal geri bildirim içeren anatomik ve işlevsel bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bir hareketi planlamak için farklı duyuşsal modalitelerin tanımlanması ve kodlamaya dönüştürülmesi gerekmektedir. Sensorimotor entegrasyon çoğunlukla primer somatosensoriyel korteks, thalamus, lobus parietalis'in posterioru ve primer motor korteks ile ilişkilidir. Sensorimotor korteks oldukça dinamiktir ve sadece motor öğrenme ile değil aynı zamanda bilişsel olaylarla da ilişkilidir [28].

Migren hastalarının interiktal dönemde duyuşal işleme süreçlerinin sağılıklılarından farklı olduğı bilinmektedir. Özellikle, görsel ve işitsel uyarılarla oluşturulan görevlerde migrenlilerin sağılıklılarından daha düşük performans sergilediğı bildirilmiştir [121, 122]. Ayrıca migrenlilerde koku duyusunun işlenmesiyle ilgili problemler olduğunu bildiren çalışmalar da vardır [123]. Migrenlilerde tek modlu duyuşal işlemenin atipik olmasının yanı sıra çok modlu duyuşal bütünleme süreçlerinde de problem olduğu düşünülmektedir. "Çoklu Duyuşal Bütünleme", kişinin çevresine ilişkin birleşik bir algı geliştirmek amacıyla birden fazla duyuşal uyarıyı birlikte işleme ve birlikte modüle etme becerisi olarak tanımlanmaktadır. Bu bütünleme, beynin her bir modalitedeki (işitsel, görsel, koku, somatosensoriyel) uyarıları tamamen izole bir şekilde işlemesine, her bir modalite içinde ayrı bir çevre algısı türetmesine, sonrasında ise çevrenin kapsamlı bir algısını üretmek için her bir algıyı toplamasına bağılı olarak gelişmektedir [2]. Genel olarak migren hastaları, sağılıklı bireylere kıyasla duyuşal uyarıya daha duyarlı görünseler de, çoklu duyuşal bütünleme gerektiren görevlerde daha düşük performans gösterme eğilimindedir [7].

Migrende görsel ve işitsel uyarıların bütünlemesi üzerine, genellikle çoklu duyuşal illüzyonlar kullanılarak (ses kaynaklı flaş yanılsaması veya flaş-bip yanılsaması) yapılan araştırmalar bulunmaktadır. Bir flaşla birlikte iki bip sesi sunmak, katılımcıların tek bir flaş iki flaş olarak yanlış algılama olasılığını artırma eğilimindedir (fizyon yanılsaması). Tersine, iki flaşla birlikte tek bir bip sesi sunmak, katılımcıların tek bir flaş bildirme olasılığının daha yüksek olmasıyla sonuçlanma eğilimindedir (füzyon yanılsaması). Ses kaynaklı flaş yanılsamasının işitsel ve görsel işlem alanlarındaki göreceli aktiviteye bağılı olduğu düşünülmektedir [124]. Bologini ve ark. yaptıkları çalışmada anodal transkraniyal doğru akım uyarımı (tDCS) kullanarak fizyon yanılsamalarının azaldığını, oksipital bölgelere uyarıcı tDCS verilmesiyle bu bölgenin aktivitesinin işitsel bölgelere göre arttığını göstermişlerdir [125].

Migrenin başlıca semptomlarından biri farklı duyuşal uyarılara karşı artan hassasiyet cevabıdır. Literatürde migrenin duyuşal işleme süreçlerinde değışikliğe yol açtığını gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır [126-128]. Ayrıca migrenli hastaların incelendiğı fizyolojik ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında da duyuşal işleme süreçlerine katılan beyin sapı alanları ile kortikal ve subkortikal alanların çoğundaki aktivasyonların duyuşal entegrasyon ve duyuşal algıda değışikliklere neden olduğu gösterilmiştir [8, 129].

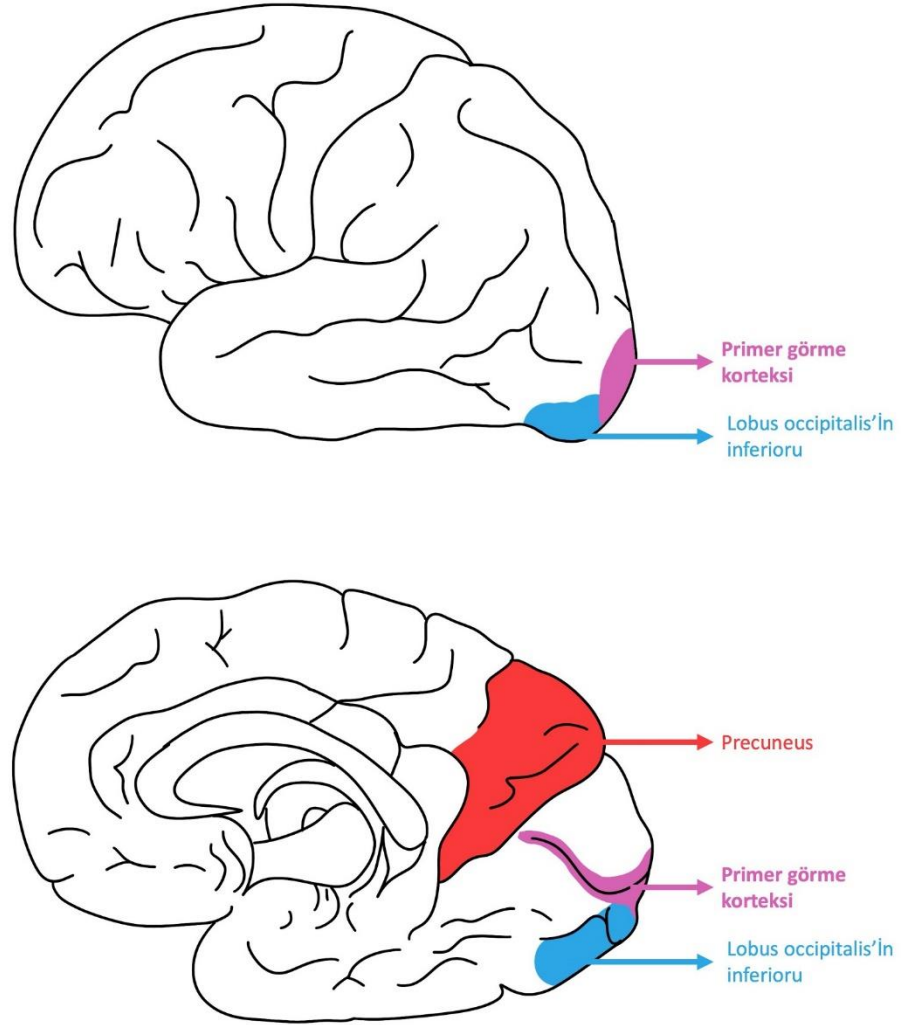
Güncel çalışmalar, çoklu duyuşsal entegrasyon ve farklı modalitelerden gelen uyaranların işlenmesinde yer alan kortikal alanların atipik yapısını ve fonksiyonel bağlantısını göstermektedir. Kim ve arkadaşları, aurasız migrenli kadın hastalarında manyetik rezonans görüntüleme kortikal kalınlık anormalliklerini araştırmıştır. Aurası olmayan migren hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, bilateral primer duyu korteksinin ve sol gyrus frontalis medius'un kalınlığının migrenlilerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [130]. Kortikal bölgeler arasındaki kalınlık korelasyonlarının hem altta yatan yapısal hem de işlevsel bağlantılara işaret ettiği bilinmektedir [131, 132]. Schwedt ve ark. tarafından yürütülen araştırma, migren hastalarının polus temporalis'in kortikal kalınlığı ile cortex cerebri'nin diğer bölümlerinin kalınlığı arasındaki korelasyonlarının sağlıklı bireylerden farklı olduğunu ortaya koymuştur [133]. Polus temporalis, görsel, işitsel, koku ve ağrılı uyaranların işlenmesini sağlayan çok duyuşlu bir entegrasyon bölgesi olarak tanımlanmıştır [36]. Migren hastalarında yapılan çeşitli nörogörüntüleme çalışmaları, sağlıklı bireylere kıyasla polus temporalis uyarılabilirliğinin daha yüksek ve istirahat fonksiyonel bağlantılarının daha güçlü olduğunu bildirmiştir [134, 135].

Migren hastalarında yapılan morfolojik çalışmaların sonuçları, supraspinal ağrı işleme sürecinde görev alan cortex cerebri alanlarında atrofi olduğunu göstermektedir [136, 137]. Bu bölgelerin kronik olarak uyarılmasına bağlı olarak substantia grisea hacimlerinde azalma geliştiği düşünülmektedir. Bu durum, yüz ağrısı, travma sonrası baş ağrısı, sırt ağrısı ve fibromiyalji gibi diğer kronik ağrılı durumlarda elde edilen sonuçlarla da desteklenmektedir [138-141].

Migrenli hastalarda cortex cerebri'nin morfometrik anormalliklerini ölçmek için kortikal kalınlık ve kortikal yüzey alanı ölçümleri üreten yüzey temelli yöntemler kullanılmaktadır. Kortikal yüzey alanı, kortikal katlanmanın bir sonucu olarak geç fetal dönem sırasında artış gösterirken, kortikal kalınlık, gelişime veya bir hastalığa bağlı olarak yaşam boyu dinamik değişim göstermektedir [142]. Migren hastalarında yapılan çalışma sonucunda, ağrı işleme alanlarının parçası olduğu düşünülen lobus frontalis'te kortikal kalınlığın azaldığı, yürütücü işlevlerle ilgili olan gyrus frontalis medius'ta ve medial temporal kompleks (V5) olarak tanımlanan sol temporo-okspital alanda kortikal kalınlığın arttığı bildirilmiştir. Bu anormallikler migren hastalarında daha önce tanımlanan çalışma belleği, yürütme işlevleri ve görsel hareket işleme alanlarındaki interiktal bozuklukların işlevsel nöroanatomik

temelini oluşturmaktadır [143]. Migren hastalarında görülen kortikal anormalliklerin, hastalığın fenotipik bir biyobelirtecini temsil edebileceği düşünülmektedir [144].

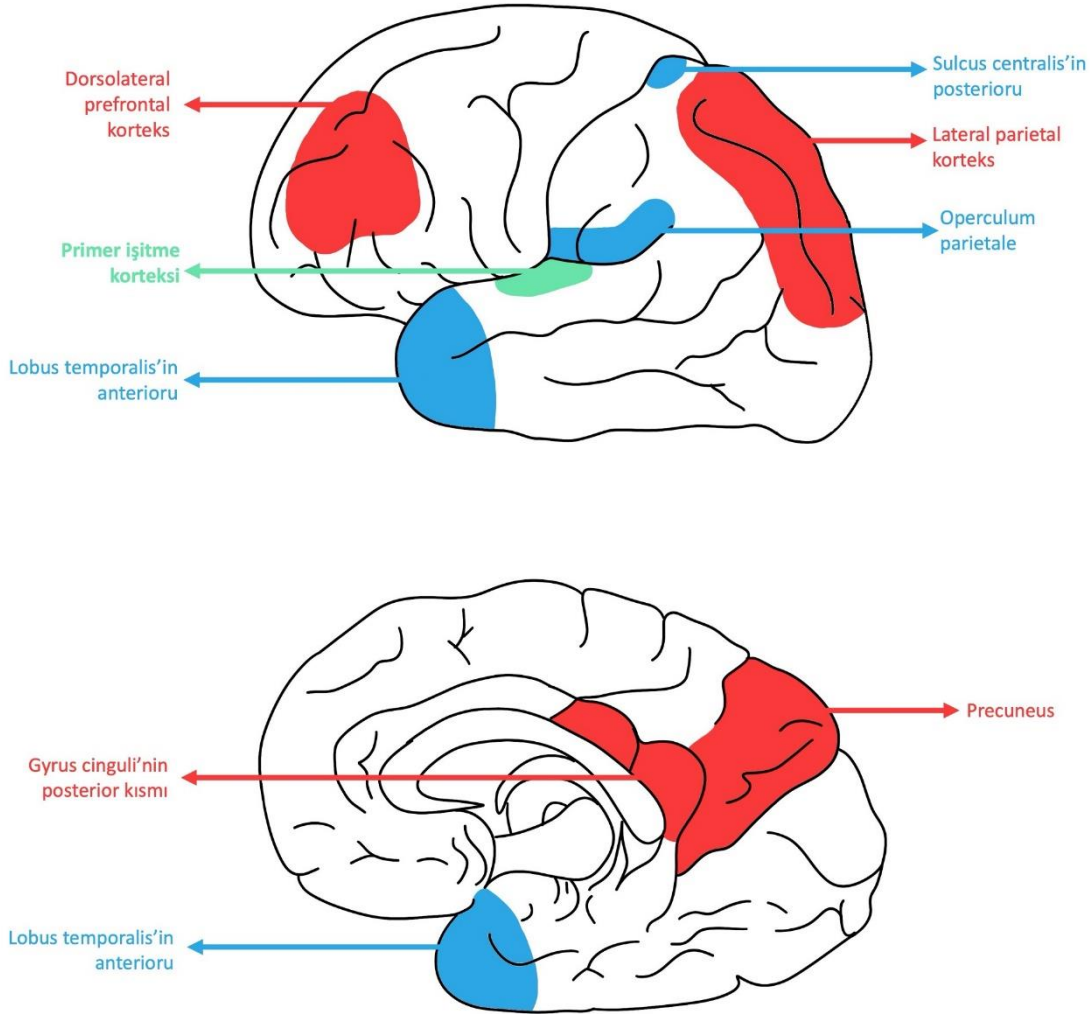
Migren hastalarında yapılan istirahat fMRI çalışmaları, interiktal dönemde migrende görsel, işitsel ve somatosensoriyel işleme ile ilişkili kortikal ağlarda yaygın bozukluklar olduğunu göstermektedir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında migren hastalarında primer görme korteksinin precuneus ile olan fonksiyonel bağlantıları artmış, inferior oksipital korteks ile olan fonksiyonel bağlantıları ise azalmıştır (Resim 5.1).



Resim 5.1. Migren hastalarında primer görme korteksinin bağlantıları

Migren hastalarında primer işitme korteksinin dorsolateral prefrontal korteks, precuneus, gyrus cinguli'nin posterioru ve lateral parietal korteks olarak tanımlanan lobulus parietalis

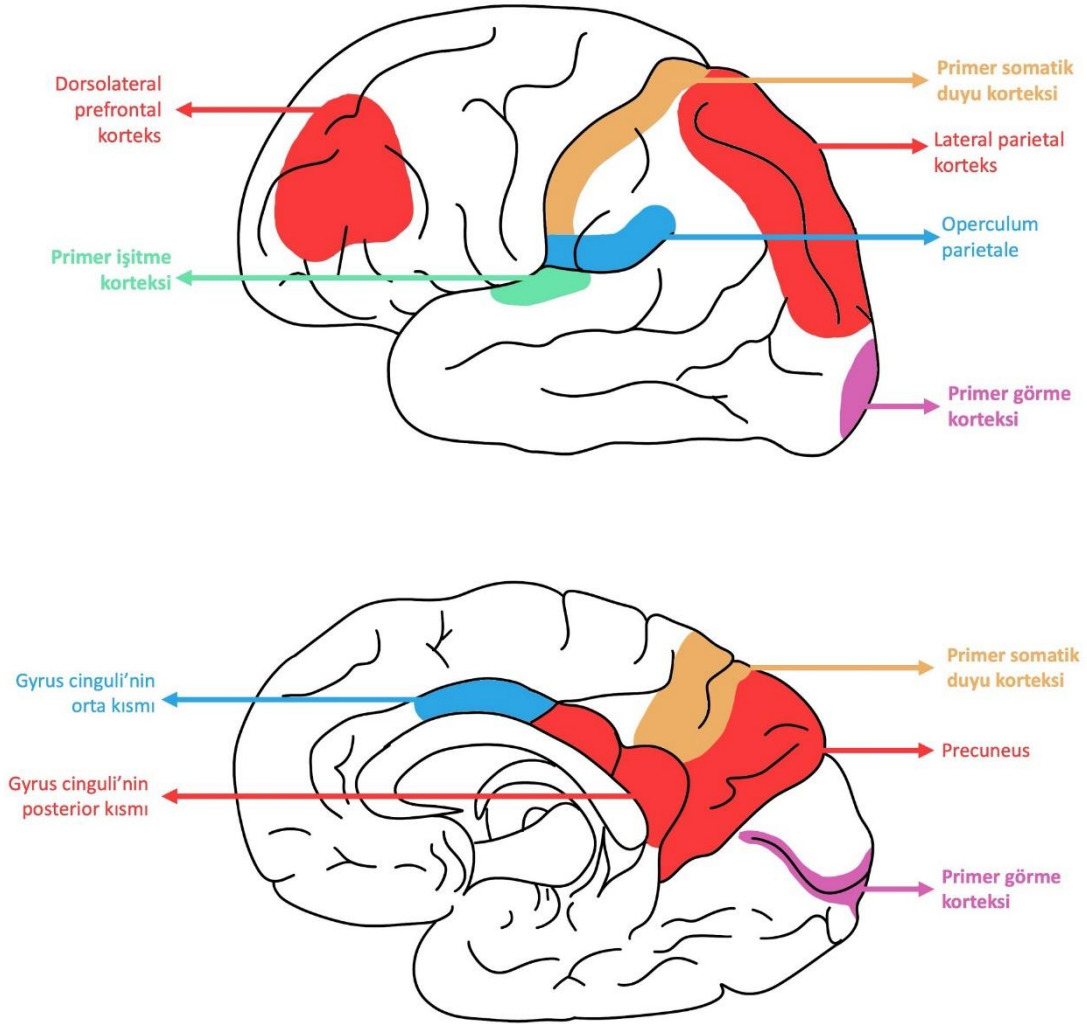
superior ve lobulus parietalis inferiordan oluşan alan ile olan fonksiyonel bağlantıları artmış, lobus insularis, operculum parietale, sulcus centralis'in posterioru ve lobus temporalis'in anterioru ile olan fonksiyonel bağlantıları azalmıştır (Resim 5.2).



Resim 5.2. Migren hastalarında primer işitme korteksinin bağlantıları

Görsel, işitsel ve somatosensoryal uyarıların bütünleştirilmesini sağlayan fonksiyonel bağlantılar da migren hastalarında farklılıklar göstermektedir. Primer somatik duyu korteksi, primer işitme korteksi ve primer görme korteksinin bileşik etkileşimiyle ilişkili olarak bu alanların dorsolateral prefrontal korteks, precuneus, gyrus cinguli'nin posterioru ve lateral

parietal korteksi ile olan bağlantıları artmış, gyrus cinguli'nin orta bölümü, operculum parietale ve lobus insularis ile olan bağlantıları azalmıştır (Resim 5.3).

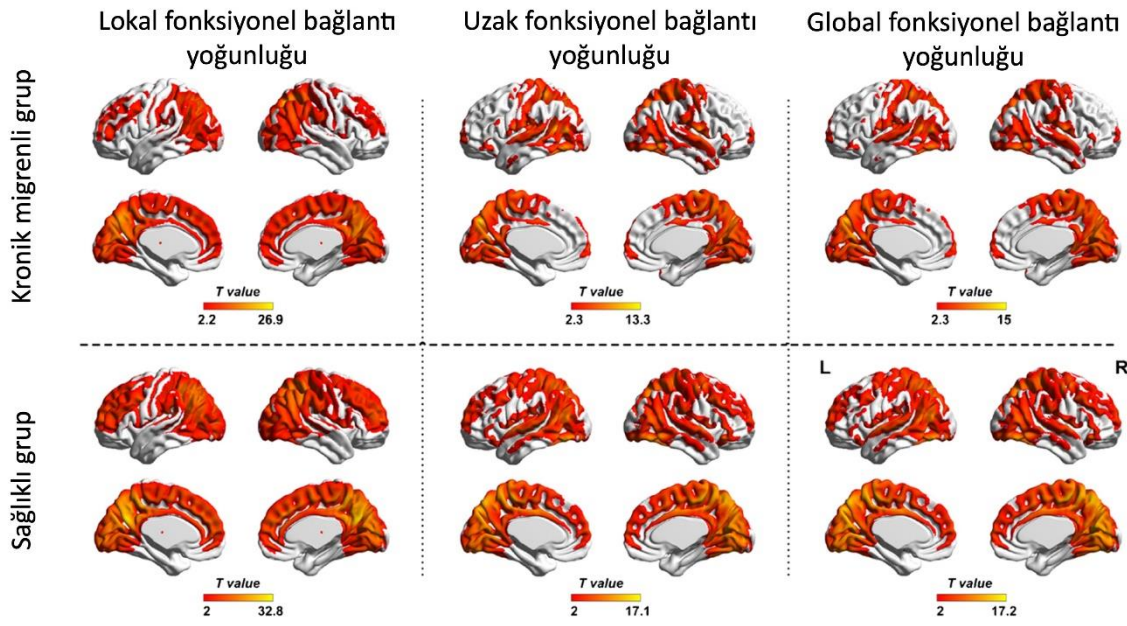


Resim 5.3. Migren hastalarında primer somatik duyu korteksi, primer görme korteksi ve primer işitme korteksinin bileşik etkileşimli bağlantıları

Çalışma sonuçlarımız, literatürde migrenlilerin işlevsel nöroanatomik anormalliklerini bildiren çalışma sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir. Migrenlilerin çoklu duysal bütünleme süreçlerinde yaşadıkları zorluklar ve oyun performanslarındaki düşüşler, farklı duysal modalitelere ait bilginin bütünleştirilmesinin nöral temelini çeşitli kortikal alanlara yayılan çok kapsamlı girdilere dayandığını göstermektedir [145].

Yapılan dinlenme durumu fMRI fonksiyonel bağlantı çalışmalarında, migren hastalarının varsayılan mod ağı, merkezi yürütme ağı ve belirginlik ağının dahil olduğu çeşitli ağların içinde ve ağlar arasında bozulmuş bağlantılara sahip olduğu gösterilmiştir. Schwedt ve ark. lobus insularis'in anterioru, substantia grisea centralis ve corpus amygdaloideum'dan oluşan emosyonel alanların fonksiyonel bağlantılarının migren hastalarında sağlıklılarından farklı olduğunu ortaya koymuşlardır [146].

Fonksiyonel bağlantı yoğunluklarını inceleyen bir çalışmada, lokal fonksiyonel bağlantı yoğunlukları her vokselin etrafındaki 12 milimetrelilik küresel alandaki vokseller olarak; uzak fonksiyonel bağlantı yoğunlukları ise her vokselin etrafındaki 12 milimetrelilik küresel alan dışındaki vokseller olarak tanımlanmıştır. Bu şekilde lokal fonksiyonel bağlantının bölgeler içi bağlantıyı, uzak fonksiyonel bağlantının ise bölgeler arası bağlantıyı temsil ettiği bildirilmiştir. Ek olarak lokal fonksiyonel bağlantı yoğunluğunun lokal enerji kullanımını diğer bir deyişle beyin aktivitesini yansıttığı ve lokal fonksiyonel bağlantılar ile uzak fonksiyonel bağlantılar arasındaki dengenin bilginin verimli işlenmesi için gerekli olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada interiktal dönemdeki migren hastaları incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre migren hastalarının prefrontal korteks, precuneus, hippocampus, gyrus parahippocampalis ve cerebellum'u içeren ağrının işlenmesinde rol alan birçok alanda fonksiyonel bağlantı yoğunluklarının değiştiği bildirilmiştir (Resim 5.4). Hem sağlıklı kontrollerde hem de migren hastalarında precuneus, gyrus cinguli'nin posterioru, medial prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, lobulus parietalis superior ve lobulus parietalis inferior alanlarında lokal fonksiyonel bağlantı yoğunluklarının nispeten yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sağlıklı kontrollere kıyasla migren hastalarında bilateral gyrus frontalis superior ve gyrus frontalis medius, medial prefrontal korteks, sol lobulus parietalis inferior ve precuneus alanlarında lokal fonksiyonel bağlantı yoğunluğunun daha düşük olduğu; bilateral gyri orbitales, sağ hippocampus, sağ gyrus parahippocampalis ve cerebellum alanlarında lokal fonksiyonel bağlantı yoğunluğunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak, sol medial prefrontal korteks, bilateral gyrus frontalis superior, sağ gyrus frontalis medius ve sağ precuneus alanlarında sağlıklı kontrollere kıyasla migren hastalarında azalmış uzak fonksiyonel bağlantı yoğunluğu; sağ hippocampus, sağ gyrus parahippocampalis ve polus temporalis'te ise artmış uzak fonksiyonel bağlantı yoğunluğu tespit edilmiştir [147].



Resim 5.4. Migren hastalarının ve sağlıklıların lokal, uzak ve global fonksiyonel bağlantı yoğunlukları (Dai ve ark.'nın “Altered local and distant functional connectivity density in chronic migraine: a resting-state functional MRI study” makalesinden değiştirilerek alınmıştır [147].)

Prefrontal korteksin opioid analjezisinde rol oynadığı ve bilişsel kontrol mekanizmaları yoluyla ağrı algısının zayıflamasına aracılık ettiği bilinmektedir. Dolayısıyla, dorsolateral prefrontal korteks ve medial prefrontal korteks alanlarının hem lokal hem de uzak fonksiyonel bağlantı yoğunluğunun azalması, migren hastalarında ağrı modülasyonunun bozulmasıyla ilişkili olabilir [147].

Medial prefrontal korteks, lobulus parietalis inferior ve precuneus alanları hafıza, problem çözme, plan yapma, ağrılı uyaranların algılanması ve işlenmesi gibi çeşitli bilişsel süreçlerde yer alan varsayılan mod ağının temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Bu alanlardaki fonksiyonel bağlantı yoğunluğunun azalması, varsayılan mod ağının organizasyonunun değişmesine bağlı olarak hem ağrının hem de diğer somatosensoriyel duyuların işlenmesindeki bozuklukla ilişkili olabilir [147].

Polus temporalis, çoklu duyuşal bütünlemede rol alan ve ağrılı uyaranlara karşı emosyonel tepkilere aracılık ederek ağrılı, görsel, işitsel ve koku uyaranlarının işlenmesinden sorumlu bir alan olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli migren nörogörüntüleme çalışmaları, sağlıklı kontrollere kıyasla polus temporalis'in yüksek düzeyde uyarılabilir olduğunu ve dinlenme durumu fonksiyonel bağlantılarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Migren hastası

olmayanlarla karşılaştırıldığında, interiktal dönem migren hastalarında ağırlı uyaranlara yanıt olarak polus temporalis'te daha fazla aktivasyon görülmektedir. Ayrıca migren hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla polus temporalis'in ağrı işleme alanları ve temporoparietal kavşak, gyrus cinguli'nin anterioru, lobus insularis, primer somatosensoriyel duyu korteksi, nucleus spinalis nervi trigemini, corpus amygdaloideum, nucleus caudatus ve pulvinar thalami'yi içeren çoklu duyuşal bütünleme alanları ile fonksiyonel bağlantılarının daha güçlü olduğu bilinmektedir. Birlikte ele alındığında, yayınlanmış bu çalışmaların bulguları ve mevcut çalışmamız, migren hastalarında çoklu duyuşal bütünleme süreçlerinde görülen problemlerin polus temporalis'i de içeren farklı kortikal ve subkortikal yapıların fonksiyonel bağlantılarının değışmesine bağı olabileceğini düşündürmektedir [133].

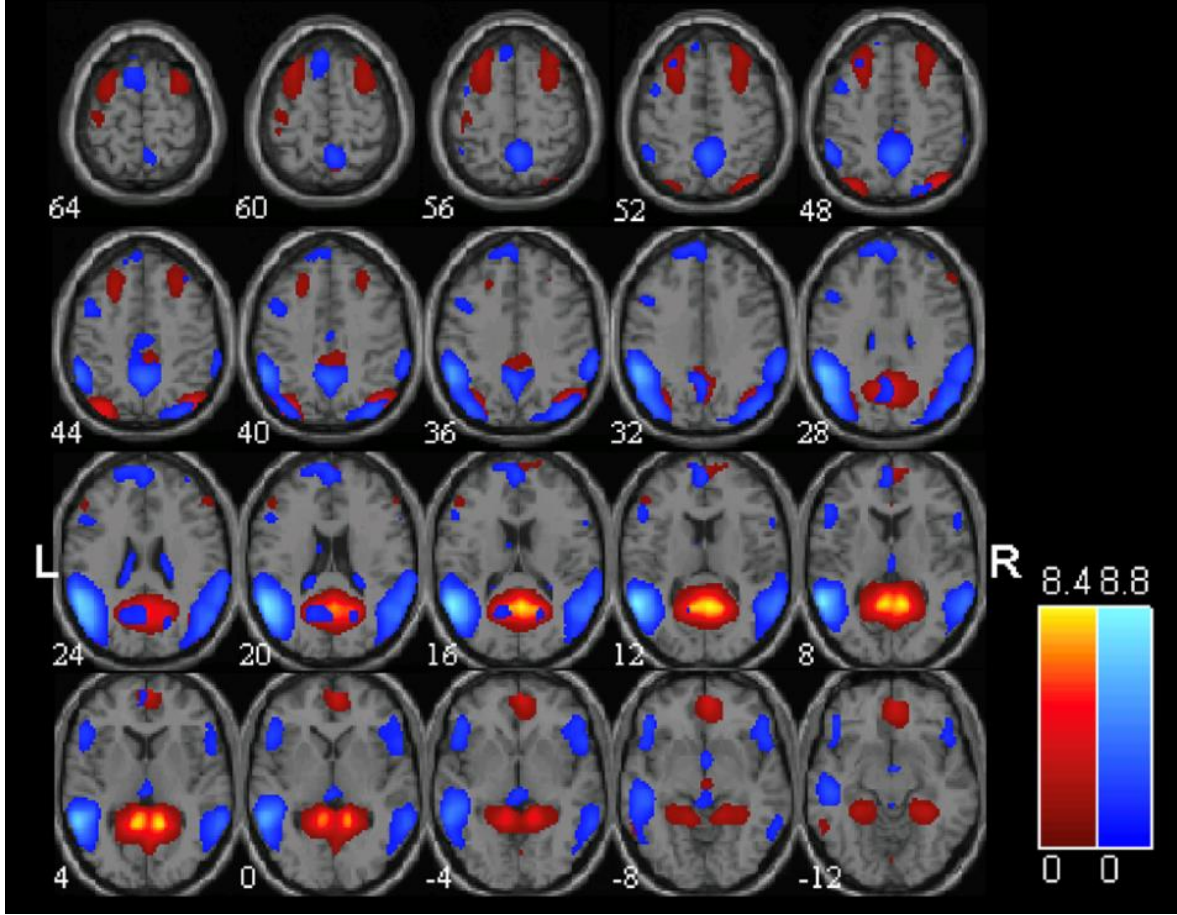
Migren hastalarının interiktal dönem dinlenme durumu talamokortikal bağlantılarını inceleyen bir çalışmada özellikle bilginin işlenmesi, bilişsel, emosyonel ve görsel dikkat süreçlerinde yer alan ağların fonksiyonel bağlantılarının migren hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı olduğu bulunmuştur. İnteriktal dönemde varsayılan mod ağının, görsel-uzamsal sistem ve medial görme korteksi alanlarından oluşan bir ağ arasındaki fonksiyonel bağlantıların, migren hastalarında sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir [148].

Varsayılan mod ağı, dinlenme sırasında aktif koşullara göre nispeten daha fazla aktiviteye sahip bir dizi alanı kapsamaktadır. Varsayılan mod ağını ooluşturan alanlar gyrus cinguli'nin posterioru, precuneus, medial prefrontal korteks, gyrus angularis, hippocampus ve lateral temporo-parietal alan dahil olmak üzere lobus temporalis'in medial alanlarını içermektedir. Varsayılan mod ağının işlevsel rolü tam olarak anlaşılmamış olsa da, bilginin uzun süreli bellekten geri alınmasında ve duyuşal ortamın optimize edilmesinde, problem çözmede ve planlamada rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle varsayılan mod ağının, bilinçli deneyimlerin yanı sıra bir olay için gereken düşük seviyede genel dikkat odağının sürdürülmesinde de önemli olduğu bilinmektedir. Varsayılan mod ağının, anatomik ve fonksiyonel olarak duyuşal ağlardan farklı olsa da diğr tüm dinlenme durumu fonksiyonel ağlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [149].

Görsel-uzamsal sistem, oksipito-paryetal kavşaktaki lobus parietalis'in posterioru, precuneus, gyrus cinguli'nin posterioru ve polus frontalis'ten oluşmaktadır. Dinlenme

durumundaki bu ağ içindeki faaliyetler hem dış hem de iç dünyamız hakkında bilgi toplama, epizodik bellek, hatırlama, dikkati göze çarpan yeni veya tanıdık uyaranlara yöneltme ve emosyonel işleme ile ilişkilidir [148].

Medial görsel kortikal alanlar, primer görme korteksinin yanı sıra gyrus lingualis, precuneus'un inferior bölümü ve corpus geniculatum lateralis gibi medial ekstrasriat alanları a içermektedir. Medial görsel kortikal ağın, epizodik bellek, görsel bilginin işlenmesi, görsel-uzamsal bütünleme, benlik üzerine düşünceler ve bilincin farklı yönlerinde rol oynadığı düşünülmektedir (Resim 5.5) [148].



Resim 5.5. İnteriktal dönem migren hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla farklılık gösteren iki önemli fonksiyonel bağlantı ağının bağımsız bileşen analizi ile ayrılmış temsili (Mavi renk görsel-uzamsal sistem ile medial görsel kortikal alanları, kırmızı renk ise varsayılan mod ağını göstermektedir. Coppola ve ark.'nın “Thalamo-cortical network activity between migraine attacks: Insights from MRI-based microstructural and functional resting-state network correlation analysis” makalesinden alınmıştır [148].)

İlgili fonksiyonel bağlantı ağları ve bunların bilinen işlevleri göz önüne alındığında, Coppola ve ark. interiktal dönem migren hastalarında yapılan çalışma sonuçlarının, farklı duyuşal bilgilerin toplanması, değerlendirilmesi ve bütünleştirilmesinde bir işlev bozukluğuna işaret ettiğini bildirmişlerdir [148]. Ayrıca hem kısa hem de uzun süreli bellek süreçlerinde de bozulmaların olduğunu bildirmişlerdir. Görselbilginin işlenmesiyle ilişkili alanların baskın tutulumu nedeniyle, interiktal dönemde migren hastalarının görsel-algısal ve görsel-uzamsal bütünleme süreçlerinin bozulmuş olabileceğini saptamışlardır.

Migren hastalarında görülen fonksiyonel bağlantıların inceleyen bir derleme çalışmasında interiktal ve iktal dönem migrenli hastaların incelendiği araştırma sonuçlarının beyin, beyin sapı ve cerebellum boyunca çeşitli alanların ve fonksiyonel bağlantıların değişmiş

organizasyonsa sahip olduğu bildirilmiştir. Derleme çalışmasına dahil edilen tüm araştırmalarda 3T MRI tarayıcı kullanılmış, aynı tip hastalar ve sağlıklı kontroller incelenmiştir. Ayrıca yalnızca ICHD kriterlerine göre migren tanısı alan hastaların incelendiği araştırmalar derlemeye dahil edilmiştir. Bu araştırmaların incelediği fonksiyonel bağlantıların değişiklikleri arasında en sık rapor edilenler varsayılan mod ağındaki değişiklikler olarak bildirilmiştir [150].

Migren hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, fonksiyonel bağlantıların değişiklik gösterdiği alanlar; substantia grisea centralis ağı, sol, dorsal ve sağ anterior gyrus cinguli'nin anterior bölümü, fronto-parietal ağ, sağ lobus occipitalis, sol medial ve bilateral prefrontal korteks, sağ hemispherium cerebelli, truncus cerebri, bilateral merkezi yürütme ağı, sol belirginlik ağı, varsayılan mod ağı, sağ thalamus, lobus insularis'in anterioru, corpus amygdaloideum, bilateral nucleus caudatus, sağ nucleus accumbens, hypothalamus, sağ yönetici kontrol ağı, sol dorsal dikkat ağı, sağ cuneus, görsel ağ, neostriatumun marginal bölümü, primer görme korteksi, primer işitme korteksi ve bilateral primer somatosensoriyel duyu korteksi olarak sıralanmaktadır [150].

Uzamsal ve zamansal olarak uyum içerisinde olan farklı duyuusal modalitelere ait uyarılar colliculus superior'un çoklu duyuusal nöronlarında bütünleştirilmektedir. Bu nöronlar, tek modlu duyuusal sinyalleri çoklu duyuusal bir ürüne dönüştürmektedir. Oluşturulan oklu duyuusal ürüne verilen fizyolojik yanıtlar, tek modlu uyaranlara verilen yanıtlardan çok daha hızlı, güvenilir ve sağlam görülmektedir [151, 152]. Ayrıca colliculus superior aktivitesi, uzamsal dikkat ve algısal farkındalıkla da ilişkilendirilmiştir [153, 154].

Görsel, işitsel ve somatosensoriyel uyarılara ayrı ayrı ve bütünleştirilmiş şekilde yanıt verilmesini sağlayan çoklu duyuusal nöronlarla kuşatılan colliculus superior'un farklı bölgelerindeki nöronlar, duyuusal modaliteden bağımsız olarak farklı vücut bölgelerini temsil etmektedir. Rostral kısımdaki nöronlar yüz ile birlikte merkezi görsel ve işitsel alanları temsil ederken, kaudal kısım nöronları vücut parçaları ile birlikte periferik görsel ve işitsel alanları temsil etmektedir. st duyuusal alan medial colliculus superior'da, alt duyuusal alan ise lateral colliculus superior'da temsil edilmektedir. Tüm nöronların duyuusal alanları bir haritalanma oluşturmakta ve çoklu duyuusal nöronların farklı duyuusal alanları birbiriyle örtüşmektedir [126, 128, 155-157].

Başarı ve ark. yaptıkları çalışmada aurasız migren hastalarında colliculus superior nöronlarının aktivasyonu ile ilişkili olan görsel zamansal ayırım eşiğinin hem iktal hem de interiktal dönemlerde uzadığını saptamışlardır. Çalışma sonuçlarına bağlı olarak migren hastalarının görsel algılarındaki bozulmanın, beyin sapı, colliculus superior, mesencephalon ve thalamus'u içeren nöroanatomik yapılarda kusurlu duyuşal işleme ve modülasyona bağlı olabileceğini bildirmişlerdir [9]. Çalışmamızın bulguları, migren hastalarının çoklu duyuşal bütünlemelerinin sağlıklı bireylerden farklı olduğunu gösteren önceki morfolojik, fizyolojik ve fonksiyonel beyin görüntüleme araştırmalarıyla tutarlıdır. Araştırmamıza göre, migren hastaları çoklu duyuşal uyarıların mevcut olduğu oyun turlarında sağlıklı katılımcılara kıyasla daha kötü performans göstermişlerdir.

Vurallı ve ark. yaptıkları çalışmada kronik migrenli hastaların beyinde iki ayrı somatosensoriyel uyarının işlenmesinin iktal ve interiktal dönem boyunca bozulmaya devam ettiğini bildirmişlerdir. Bilateral olarak C7 dermatom alanlarından elde edilen somatosensoriyel temporal ayırım eşiğinin baş ağrısı varlığından bağımsız olarak tüm migrenli hastalarda önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. Kronik migren hastalarında baş ağrısı günlerinde somatosensoriyel temporal ayırımın uzaması, daha önce epizodik migren ataklarında elde edilen bulgular ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca somatosensoriyel temporal ayırım eşiğinin baş ağrısız günlerde de anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Somatosensoriyel temporal ayırım eşiğinin değerlerinin yaklaşık dört ardışık baş ağrısız gün boyunca 100 ms'nin üzerinde kalıcı olarak yükselmesinin, kronik migren hastalarında merkezi duyuşal işlemenin sürekli olarak bozulduğuna işaret ettiğini bildirmişlerdir [158].

Migren hastalarında duyuşal işleme süreçleri ile ilgili yapılan önceki nörofizyolojik çalışmalarda tek bir uyarana verilen kortikal tepkilerin değiştiği gösterilmiştir. Somatosensoriyel temporal ayırım ise bir zamanlama fonksiyonu içeren iki ardışık uyarının farklı algılanmasını temsil etmektedir. Somatosensoriyel temporal ayırımın incelenmesi, duyuşal bilginin merkezi olarak işlenmesi ile ilgili kapsamlı bilgi sağlayarak migrendeki spesifik işlev bozukluğunu ortaya çıkarmaktadır. Araştırmacılar, ipsilateral yüz ve kontralateral elden gelen dokunsal uyarıların işlenmesinde daha belirgin bozulma olduğunu ve bu bulguların ipsilateral yüzden bilgi ileten lemniscus trigeminalis ve kontralateral elden bilgi ileten lemniscus spinalis'in tutulumuna işaret ettiğini bildirmişlerdir [158].

Sebastianelli ve ark. yaptıkları çalışmada 19 sağlıklı gönüllü ve 19 aurasız interiktal migren hastasında eşzamanlı senkron görsel uyarı öncesinde, sırasında ve 5 dakika sonrasında somatosensoriyel uyarılmış potansiyelleri incelemişlerdir. Bimodal uyarımın sağlıklı gönüllülerde düşük frekanslı-somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin habituasyonunu önemli ölçüde azalttığını, aurasız migren hastalarında ise arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca bimodal uyarımın, sağlıklılardan farklı olarak migren hastalarında, talamo-kortikal aktiviteyi yansıtan yüksek frekanslı somatosensoriyel uyarılmış potansiyel salınımların erken patlamasında önemli bir amplitüd artışına neden olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlar, talamo-kortikal döngülerin anormal uyarılabilirlik seviyesine bağlı olarak çoklu duyuşal bütünleme sürecinde bir problem olduğunu göstermektedir [129]. Bizim çalışma sonuçlarımız da aurasız migren hastalarında interiktal dönemde çoklu duyuşal bütünleme süreçlerinin sağlıklılardan farklı olduğu sonucunu desteklemektedir.

Tyll ve ark., subkortikal alanların aktivasyonunun, çoklu duyuşal entegrasyonla ilişkili cortex cerebri alanlarına yansıyarak duyuşal hassasiyete yol açtığını bildirmişlerdir [19]. Migren hastalarında duyuşal hassasiyet görüldüğü bilinmesine rağmen, interiktal dönemde duyuşal hassasiyeti ve duyuşal işleme modellerini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Bu yetersizliği öngörerek yaptığımız bu çalışmada, migren hastalarını Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi ile değerlendirerek sağlıklı katılımcılara göre daha yüksek duyuşal hassasiyet ve duyuşal kaçınma gösterdiklerini bulduk. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde migren hastalarının sağlıklı bireylere göre duyuşal uyaranlara karşı daha hassas olduğunu ve bunlardan kaçındığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır [119]. Ayrıca, Price ve ark. migren hastalarında öznel duyuşal hassasiyetle ilişkili olarak yalnızca Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi duyuşal hassasiyet ve duyuşal kaçınma alt ölçeklerini incelemişlerdir. Bulgularımıza paralel olarak, migren hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla her bir duyuşal modalite için daha yüksek duyuşal hassasiyet ve duyuşal kaçınma gösterdiğini bildirmişlerdir [159].

Migren hastalarının somatosensoriyel, işitsel, görsel, tat ve koku sistemlerindeki hassasiyetlere bağlı olarak duyuşal eşiklerinde değişiklikler görülmektedir [5]. Literatürle uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da migren hastalarının duyuşal işlemlerini temsil eden duyuşal profil skorlarının norm değerlerden farklı olduğu ortaya konulmuştur. Sonuçlarımıza göre, migren hastalarının duyuşal duyarlılık ve duyuşal kaçınmalarının “çoğu

bireyden çok daha yüksek” olduğu bulunmuştur [17]. Yüksek duyuusal hassasiyetin, uyarılara karşı daha güçlü bir fizyolojik tepkiye ve daha düşük bir nörolojik eşişe; yüksek duyuusal kaçınmanın ise uyarana karşı daha güçlü bir fizyolojik tepkiye, başka bir deyişle duyuusal uyarılardan kaçınmaya ve nötralizasyona işaret ettiğı bilinmektedir [160, 161].

Çalışma sonuçlarımız migren hastalarında duyuusal işleme bozukluklarının migren başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçlarımıza göre, daha uzun migren durasyonu ve daha düşük migren başlangıç yaşı olan hastalarda daha fazla duyuusal işlem bozukluğu görölmektedir. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde daha küçük migren başlangıç yaşının daha şiddetli semptomlarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [112].

Migren hastalığına birçok farklı tıbbi ve psikiyatrik komorbiditenin eşlik edebildiğı bilinmektedir. Migren nedeniyle artan yeti yitiminin ve yaşam kalitesindeki düşüşün önlenmesi için komorbiditelerin belirlenmesi ve tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Literatürdeki toplum temelli çalışmalar incelendiğinde, migren hastalarında çeşitli psikiyatrik komorbiditelerin oldukça yaygın olduğu ortaya çıkmaktadır [162]. Zwart ve arkadaşları HADÖ kullanarak migren hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla depresyon veya anksiyete bozukluklarına sahip olma riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, ağrı sıklığı arttıkça depresyon ve anksiyetenin ortaya çıkma olasılığının da daha arttığı bulunmuştur [163]. Sharma ve ark. 71 migren hastası üzerinde aynı ölçeğı kullanarak yaptıkları çalışmada, migren hastalarında depresyon ve anksiyetenin sağlıklı kontrollere göre daha yaygın olduğunu bulmuşlardır [164]. Bizim çalışmamızda da migrenli kadınların ortalama anksiyete puanları, eşik değerin üzerinde bulunmuştur. Price ve arkadaşları Duyu Profili Anketi ve HADÖ kullanarak yaptıkları çalışmada migren hastalarında anksiyetenin duyuusal kaçınma ve duyuusal hassasiyet ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [159]. Bizim çalışmamızda da duyuusal hassasiyet ve duyuusal kaçınma puanları ile anksiyete puanları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları, duyuusal işleme bozukluğu olan kişilerde anksiyete düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren diğer çalışmalarla tutarlıdır [165, 166].

Literatürde migren hastalarının çoklu duyuusal bütünleme süreçlerinde görölen farklılıkların olası nedenlerinin incelendiğı farklı araştırmalar bulunmaktadır. Demarquay ve ark., koku hassasiyeti daha fazla olan migrenlilerin daha fazla görsel hassasiyet ve daha fazla atak

sıklığı bildirdiklerini göstermiştir. Faklı duyu modalitelerine karşı sergilenen hassasiyetin nedenleri tam olarak tespit edilememiştir. Bu durum migrenlilerin genel olarak daha fazla uyarılabilir olmasına ya da bir duyuusal alandaki uyarımın diğer duyuusal alanların genel uyarımını artırmasına bağlı olarak gelişebilmektedir. Migren hastalarında çoklu duyuusal bütünleme süreçlerinde görülen farklılıklar duyuular arasındaki etkileşimlere bağlı olarak da görülebilmektedir [167, 168].

Çoklu duyuusal bütünleme süreçlerindeki farklılıklar ile ilgili ortaya atılan diğer neden ise çoklu duyuusal nöronların bulunduğu mesencephalon alanlarındaki farklılıklardır. Colliculus superior, mesencephalon'da çok duyuusal nöronların bulunduğu bir bölge olarak tanımlanmaktadır ve nervus trigeminus ile de bağlantıları bulunmaktadır. Colliculus superior, özellikle lobus parietalis, lobus occipitalis ve lobus temporalis olmak üzere birçok cortex cerebri alanına projeksiyon yapmaktadır. Ayrıca colliculus superior aktivitesinin cortex cerebri tarafından modüle edildiği de gösterilmiştir [169-171]. Colliculus superior, ışığa duyarlı bir bölge olması ve sirkadyen ritmin kontrolünde görev almasına bağlı olarak da migrenle ilişkilendirilmiştir. Çünkü migren hastalığının kliniğinde ışık hassasiyeti sık görülmekte ve uyku bozuklukları migren tetikleyicisi olarak listelenmektedir [172, 173]. Bu görüşlere alternatif olarak migren hastalığındaki duyuusal farklılıkların cortex cerebri'deki hipereksitasyon gibi işlem farklılıklarından kaynaklandığını bildiren araştırmalar da vardır. Schwedt ve ark. migrenli hastalarda yaptıkları incelemede, polus temporalis ve pons'un rostral bölgesini duyuusal işleme için önemli etkileri olabilecek artmış aktivite bölgeleri olarak tanımlamışlardır [7].

Çalışmamızda migren hastalarının duyuusal işleme ve çoklu duyuusal bütünleme süreçleri sanal dinamik etkileşim sistemleri kullanılarak incelenmiştir. Toplam 28 aurasız migren hastası kadın ve 50 sağlıklı kadın incelemeye dahil edilmiştir. Katılımcılar randomize olarak migrenli çoklu duyu grubu (14 yetişkin), migrenli görsel grubu (14 yetişkin), sağlıklı çoklu duyu grubu (25 yetişkin) ve sağlıklı görsel grubu (25 yetişkin) olmak üzere dört gruba dağıtılmıştır. Migrenli görsel ve sağlıklı görsel grubundaki katılımcılara yalnızca görsel uyarana maruz kaldıkları 12 turluk sanal dinamik etkileşimli oyunlar oynatılmıştır. Migrenli çoklu duyu ve sağlıklı çoklu duyu grubundaki katılımcılara her biri 3'er tur olacak şekilde sırasıyla "görsel", "görsel ve işitsel", "görsel, işitsel ve sözel" ve "görsel, işitsel, sözel ve haptik" uyarılara maruz kaldıkları 12 turluk sanal dinamik etkileşimli oyunlar

oynatılmıştır. Ayrıca tüm katılımcıların duyuşsal profillerini değerlendirmek için Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi kullanılmıştır.

Çalışmamızın güçlü yönleri olarak (1) haptik uyarının çoklu duyuşsal entegrasyonla ilişkili olarak ilk kez kullanılması, (2) oklu duyuşsal entegrasyonun ikiden fazla farklı duyu modalitesiyle değerlendirilmesi, (3) alışma gruplarının demografik (yaş, medeni ve eğitim durumu) ve klinik (VAS, MIDAS, HIT-6) homojenliği ve (4) migrenin ağırlıklı olarak kadınlarda görölmesi nedeniyle yalnızca kadın migren hastalarını içermesi kabul edilmiştir.

Tüm değerlendirmeler sonucunda görsel uyarılara işitsel, sözel ve haptik uyarıların eklenmesiyle aurasız migren hastalarının oyun performansının olumsuz etkilendiği ilk kez gösterilmiştir. Buna göre araştırmamızda; işitsel, sözel ve haptik uyarıların eklenmesinin migrenlilerin oyun performansını olumsuz etkilediği görölmüştür. Ayrıca oklu duyuşsal uyarımın, aynı koşullar altında oynayan sağlıklı bireylere göre migrenlilerin ortalama oyun puanının daha düşük olmasına neden olduğu saptanmıştır. Bunlara bağlı olarak migren hastalarının duyuşsal hassasiyet ve duyuşsal kaçınma puanlarının sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamız, migren hastalarının çoklu duyuşal entegrasyon süreçlerinin sağılıklı bireylerden farklı olduğunu göstermiştir. İşitsel, sözel ve haptik uyarıların eklenmesi, migrenlilerin oyun performansını olumsuz etkilemiştir. Bu bulgu, migren hastalarının çevresel uyarınları işlerken zorlandıklarını ve bu durumun oyun performanslarına yansıdığını göstermektedir. Ayrıca, çoklu duyuşal uyarım, aynı koşullar altında oynayan sağılıklı bireylere kıyasla migrenlilerin ortalama oyun puanının daha düşük olmasına neden olmuştur. Bu da migren hastalarının çoklu duyuşal uyarınlarla başa çıkmada daha fazla zorluk yaşadığını ve bu durumun performanslarına yansıdığını desteklemektedir. Bununla birlikte, migren gruplarının duyuşal hassasiyet puanlarının sağılıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, migren hastalarının çevresel uyarınlara karşı artan bir duyarlılık sergilediğini göstermektedir. Yüksek duyuşal hassasiyet, migrenli bireylerin günlük yaşamda maruz kaldıkları çevresel uyarınlara karşı daha fazla reaktif olabileceklerini düşündürmektedir. Bu durum, migren ataklarının tetiklenmesinde duyuşal uyarınların rolünü vurgulamaktadır. Özellikle işitsel, sözel ve haptik uyarınların migren hastalarında atakları tetikleme potansiyeline sahip olabileceğı düşünölmektedir. Ayrıca, sağılıklı katılımcıların duyuşal kaçınma puanlarının migren hastalarından önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, migren hastalarının çevresel uyarınlardan kaçınma eğilimi gösterdiklerini ve bunun migrenli bireylerin günlük yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. Duyuşal kaçınma, migren hastalarının uyarınlara maruz kalmaktan kaçınma stratejileri geliştirebileceklerini ve bu nedenle sosyal etkileşimlerde ve günlük aktivitelerde sınırlamalar yaşayabileceklerini işaret eder.

İşlevsel nöroanatomik çalışma sonuçlarımız, normal nöroanatomik yapılar, duyuşal işleme süreçleri ve işlevsel bağlantılar ile migren hastalarında görölen nöroanatomik yapısal ve işlevsel değışimleri karşılaştırarak sağılıklı popölasyondan farklı seyreden çoklu duyuşal bütünleme süreçlerinin nöroanatomik temelini anlaşılmaya katkıda bulunmaktadır. Ayrıca sonuçlarımız, migren hastalarının çoklu duyuşal entegrasyon süreçlerindeki farklılıkları vurgulamakta ve migrenin duyuşal uyarınlara olan duyarlılığını etkileyebileceğini göstermektedir. Bu bulgular, migrenin nörolojik temellerini anlama ve bu hastalığın tedavisindeki yaklaşımları geliştirme konusunda önemli bir adım olabilir. Özellikle, çevresel uyarınları yönetme stratejilerinin migren hastaları için nasıl optimize

edilebileceği ve duyuşal uyarınlara karşı duyarlılığı azaltmaya yönelik müdahalelerin etkinliği konularında daha fazla araştırma yapılmalıdır. Ayrıca, migren hastalarında duyuşal hassasiyet ve kaçınmanın farklı alt tipleri arasındaki ilişkilerin daha ayrıntılı olarak incelenmesi, tedavi yaklaşımlarının kişiselleştirilmesinde yardımcı olabilir. Sonuç olarak, bu çalışma migren hastalarının çoklu duyuşal entegrasyon süreçlerinde farklılıklar olduğunu ve bu farklılıkların oyun performansı, duyuşal hassasiyet ve duyuşal kaçınma gibi alanlarda belirginleştiğini göstermektedir. Bu bulgular, migren hastalarının günlük yaşamlarında karşılaştıkları zorlukları anlamamızı ve migren tedavisine daha etkili yaklaşımlar geliştirmemizi sağlayabilir. Gelecekteki migren çalışmalarında, benzer değerlendirmeler iktal dönemde yapılabilir ve migrende duyuşal entegrasyon bozukluğunun altında yatan mekanizmayı açıklığa kavuşturulması adına mevcut teknoloji ile dinamik beyin fonksiyonel cihazları birleştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Mesulam, M.-M. (1998). From sensation to cognition. *Brain: a journal of neurology*, 121(6), 1013-1052.
2. Stein, B. E., and Stanford, T. R. (2008). Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nature reviews neuroscience*, 9(4), 255-266.
3. Genc, H., Baykan, B., Bolay, H., Uluduz, D., Unal-Cevik, I., Kissani, N., Luvsannorov, O., Togha, M., Ozdemir, A. A., Ozge, A., Cakan, M., Ak, A. K., Celik, F., Orun, M. O., Seker, D., Kucuk, A., Ozkan, S., Kiraz, M., Sirin, T. C., Ocal, R., Hakyemez, H. A., Yener, M. O., Serim, V. A., Cinar, N., Unal, E. D., Domac, F. M., Ates, M. F., Turkoglu, B. G., Gursoy, G., Cekic, S., Aslan, S. K., Agircan, D., Oktar, A. C., Demirel, E. A., Gelener, P., Ibrahim, E. A. A., Evlice, A., Gorken, G., Sanli, Z. S., Bayır, B. R. H., Tepe, N., Okluoglu, T., Demir, T. G., Badr, M. Y., Vuralli, D., Jafari, E., Polat, B., Ermis, A., Khanmammadov, E., Yolcu, O., Kul, B., Sakadi, F., Ulutas, S., Akturk, T., Ketema, M. T., Lala, S., Cedric, A., Velioglu, S. K., Kirbasoglu, O., Moustafa, R. R., Nowar, A. G., Kabay, S. C., Gumanovna, V. K., Yifru, Y. M., Nasergivehchi, S., Azizova, I., Kizek, O., Ekizoglu, E., Orhan, E. K., Melka, D., Alemayehu, B., and on behalf of Head, M. s. g. (2023). Cross-sectional, hospital-based analysis of headache types using ICHD-3 criteria in the Middle East, Asia, and Africa: the Head-MENAA study. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01555-8>
4. Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., Charlson, F., Davis, A., Degenhardt, L., and 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.
5. Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., and Akerman, S. (2017). Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological reviews*.
6. De Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., and Stramaglia, S. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 144-155.
7. Schwedt, T. J. (2013). Multisensory integration in migraine. *Current opinion in neurology*, 26(3), 248.
8. Harriott, A. M., and Schwedt, T. J. (2014). Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Current pain and headache reports*, 18, 1-7.
9. Başarı, A., Boran, H. E., Vuralli, D., Cengiz, B., and Bolay, H. (2023). Visual temporal discrimination is impaired in patients with migraine without aura. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 63(2), 202-210.

10. Boran, H. E., Cengiz, B., and Bolay, H. (2016). Somatosensory temporal discrimination is prolonged during migraine attacks. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(1), 104-112.
11. Coppola, G., Vandenheede, M., Di Clemente, L., Ambrosini, A., Fumal, A., De Pasqua, V., and Schoenen, J. (2005). Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*, 128(1), 98-103.
12. Mickleborough, M. J., Chapman, C. M., Toma, A. S., Chan, J. H., Truong, G., and Handy, T. C. (2013). Interictal neurocognitive processing of visual stimuli in migraine: evidence from event-related potentials. *PloS one*, 8(11), e80920.
13. Omland, P. M., Nilsen, K. B., Uglem, M., Gravdahl, G., Linde, M., Hagen, K., and Sand, T. (2013). Visual evoked potentials in interictal migraine: no confirmation of abnormal habituation. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(7), 1071-1086.
14. Vuralli, D., Boran, H. E., Cengiz, B., Coskun, O., and Bolay, H. (2017). Somatosensory temporal discrimination remains intact in tension-type headache whereas it is disrupted in migraine attacks. *Cephalalgia*, 37(13), 1241-1247.
15. Mainero, C., Boshyan, J., and Hadjikhani, N. (2011). Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of neurology*, 70(5), 838-845.
16. Sprenger, T., and Borsook, D. (2012). Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. *Current opinion in neurology*, 25(3), 252-262.
17. Nosedá, R., and Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *PAIN®*, 154, S44-S53.
18. Kelman, L., and Tanis, D. (2006). The relationship between migraine pain and other associated symptoms. *Cephalalgia*, 26(5), 548-553.
19. Tyll, S., Budinger, E., and Noesselt, T. (2011). Thalamic influences on multisensory integration. *Communicative & integrative biology*, 4(4), 378-381.
20. Mtui, E., Gruener, G., and Dockery, P. (2020). *Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience E-Book*. Elsevier Health Sciences, 151-169.
21. Noback, C. R., Ruggiero, D. A., Strominger, N. L., and Demarest, R. J. (2005). *The human nervous system: structure and function*. Springer Science & Business Media, 129-140.
22. Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A., Mooney, R., and White, L. E. (2018). *Neuroscience*. Sinauer, 193-302.
<https://books.google.com.tr/books?id=4xoGDQEACAAJ>

23. Kandell, E. R., Koester, J. D., Mack, S. H., and Siegelbaum, S. (2021). *Principles of neural science*. McGraw-Hill, 234-347.
24. Blumenfeld, H. (2002). Neuroanatomy through clinical cases, 275-318.
25. Bolay, H., and Karadas, O. (2019). Headache anatomy and mechanisms of peripheral nerve interventions. *Peripheral Interventional Management in Headache*, 7-16.
26. Driver, J., and Noesselt, T. (2008). Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron*, 57(1), 11-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.12.013>
27. Briggs, F., and Usrey, W. M. (2008). Emerging views of corticothalamic function. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(4), 403-407. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.09.002>
28. Boran, H. E., Bolay, H., Gantenbein, H. A. R., and Pohl, H. (2021). Sensory Processing and Sensorimotor Integration in Migraine. *Neurophysiology of the Migraine Brain*, 113-131.
29. Sherman, S. M., and Guillery, R. W. (2006). *Exploring the thalamus and its role in cortical function*. MIT press.
30. Bolay, H. (2020). Thalamocortical network interruption: a fresh view for migraine symptoms. *Turkish journal of medical sciences*, 50(10), 1651-1654.
31. Crabtree, J. W., Collingridge, G. L., and Isaac, J. T. (1998). A new intrathalamic pathway linking modality-related nuclei in the dorsal thalamus. *Nature neuroscience*, 1(5), 389-394.
32. Steriade, M., McCormick, D. A., and Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262(5134), 679-685.
33. Coppola, G., Parisi, V., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Magis, D., Schoenen, J., and Pierelli, F. (2013). Lateral inhibition in visual cortex of migraine patients between attacks. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1), 1-11.
34. Budinger, E., Laszcz, A., Lison, H., Scheich, H., and Ohl, F. W. (2008). Non-sensory cortical and subcortical connections of the primary auditory cortex in Mongolian gerbils: bottom-up and top-down processing of neuronal information via field AI. *Brain research*, 1220, 2-32.
35. Amedi, A., Jacobson, G., Hendler, T., Malach, R., and Zohary, E. (2002). Convergence of visual and tactile shape processing in the human lateral occipital complex. *Cerebral cortex*, 12(11), 1202-1212.
36. Beauchamp, M. S. (2005). See me, hear me, touch me: multisensory integration in lateral occipital-temporal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 145-153. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.011>

37. Ayres, A. J. (1972). *Sensory integration and learning disorders*. Western Psychological Services, 22-55.
38. Brown, C., Tollefson, N., Dunn, W., Cromwell, R., and Fillion, D. (2001). The adult sensory profile: Measuring patterns of sensory processing. *The American Journal of Occupational Therapy*, 55(1), 75-82.
39. Roley, S. S., Mailloux, Z., Miller-Kuhaneck, H., and Glennon, T. J. (2007). Understanding Ayres' sensory integration. *OT Practice*, 12(7).
40. Machingura, T., Kaur, G., Lloyd, C., Mickan, S., Shum, D., Rathbone, E., and Green, H. (2020). An exploration of sensory processing patterns and their association with demographic factors in healthy adults. *Irish Journal of Occupational Therapy*, 48(1), 3-16.
41. Dunn, W. (1997). The impact of sensory processing abilities on the daily lives of young children and their families: A conceptual model. *Infants & Young Children*, 9(4), 23-35.
42. Burch, R., Rizzoli, P., and Loder, E. (2018). The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58(4), 496-505. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/head.13281>
43. Ertas, M., Baykan, B., Kocasoy Orhan, E., Zarifoglu, M., Karli, N., Saip, S., Onal, A. E., and Siva, A. (2012). One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *The Journal of Headache and Pain*, 13(2), 147-157.
44. Society, H. C. C. o. t. I. H. (2013). The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalalgia*, 33(9), 629-808.
45. Katsarava, Z., Manack, A., Yoon, M., Obermann, M., Becker, H., Dommes, P., Turkel, C., Lipton, R., and Diener, H. (2011). Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia*, 31(5), 520-529.
46. Dodick, D. W. (2018). A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58, 4-16.
47. Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J., and Goadsby, P. J. (2016). The migraine prodrome: an electronic diary study. *Neurology*, 87(3), 309-313.
48. Hansen, J. M., Lipton, R. B., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Aurora, S. K., Goadsby, P. J., and Charles, A. (2012). Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*, 79(20), 2044-2049.
49. Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., and Goadsby, P. J. (2014). Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 137(1), 232-241.

50. Rasmussen, B. K., and Olesen, J. (1992). Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*, 12(4), 221-228.
51. Viana, M., Linde, M., Sances, G., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., Terrazzino, S., Nappi, G., Goadsby, P. J., and Tassorelli, C. (2016). Migraine aura symptoms: duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia*, 36(5), 413-421.
52. Olesen, J., Boussier, M. G., Diener, H. C., Dodick, D., First, M., Goadsby, P. J., Göbel, H., Lainez, M., Lance, J. W., and Lipton, R. B. (2006). New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*, 26(6), 742-746.
53. Blau, J. (1991). Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia*, 11(5), 228-231.
54. Kelman, L. (2006). The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 26(2), 214-220.
55. Goadsby, P., Dodick, D., Almas, M., Diener, H., Tfelt-Hansen, P., Lipton, R., and Parsons, B. (2007). Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack. *Cephalalgia*, 27(3), 254-262.
56. Burstein, R., Nosedá, R., and Borsook, D. (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6619-6629.
57. Schulte, L. H., and May, A. (2016). The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*, 139(7), 1987-1993.
58. Moulton, E. A., Becerra, L., Johnson, A., Burstein, R., and Borsook, D. (2014). Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PloS one*, 9(4), e95508.
59. Lai, T.-H., Fuh, J.-L., and Wang, S.-J. (2009). Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(10), 1116-1119.
60. Burstein, R., and Jakubowski, M. (2005). Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *Journal of comparative neurology*, 493(1), 9-14.
61. Gazerani, P., and Cairns, B. E. (2018). Dysautonomia in the pathogenesis of migraine. *Expert review of neurotherapeutics*, 18(2), 153-165.
62. Wei, X., Yan, J., Tillu, D., Asiedu, M., Weinstein, N., Melemedjian, O., Price, T., and Dussor, G. (2015). Meningeal norepinephrine produces headache behaviors in rats via actions both on dural afferents and fibroblasts. *Cephalalgia*, 35(12), 1054-1064.

63. Mukhin, V., Abdurasulova, I., Pavlov, K., Kozlov, A., and Klimenko, V. (2016). Effects of activation of κ -opioid receptors on behavior during postnatal formation of the stress reactivity systems. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 46, 626-631.
64. Xie, J. Y., De Felice, M., Kopruszinski, C. M., Eyde, N., LaVigne, J., Remeniuk, B., Hernandez, P., Yue, X., Goshima, N., and Ossipov, M. (2017). Kappa opioid receptor antagonists: A possible new class of therapeutics for migraine prevention. *Cephalalgia*, 37(8), 780-794.
65. Borsook, D., and Burstein, R. (2012). The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia*, 32(11), 803-812.
66. Eriksen, M., Thomsen, L., Andersen, I., Nazim, F., and Olesen, J. (2004). Clinical characteristics of 362 patients with familial migraine with aura. *Cephalalgia*, 24(7), 564-575.
67. Leao, A. A. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*, 7(6), 359-390.
68. Pietrobon, D., and Moskowitz, M. A. (2013). Pathophysiology of migraine. *Annual review of physiology*, 75, 365-391.
69. Smith, J. M., Bradley, D. P., James, M. F., and Huang, C. L.-H. (2006). Physiological studies of cortical spreading depression. *Biological Reviews*, 81(4), 457-481.
70. Somjen, G. G. (2001). Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiological reviews*, 81(3), 1065-1096.
71. Grafstein, B. (1956). Mechanism of spreading cortical depression. *Journal of neurophysiology*, 19(2), 154-171.
72. Karatas, H., Erdener, S. E., Gursay-Ozdemir, Y., Lule, S., Eren-Koçak, E., Sen, Z. D., and Dalkara, T. (2013). Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*, 339(6123), 1092-1095.
73. Zhang, X., Levy, D., Nosedá, R., Kainz, V., Jakubowski, M., and Burstein, R. (2010). Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *Journal of Neuroscience*, 30(26), 8807-8814.
74. Bartsch, T., and Goadsby, P. (2005). Anatomy and physiology of pain referral patterns in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Currents*, 2(2), 42-48.
75. Bartsch, T., and Goadsby, P. J. (2003). The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Current pain and headache reports*, 7, 371-376.
76. Malick, A., Strassman, R. M., and Burstein, R. (2000). Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *Journal of neurophysiology*, 84(4), 2078-2112.

77. Nosedá, R., Jakubowski, M., Kainz, V., Borsook, D., and Burstein, R. (2011). Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *Journal of Neuroscience*, 31(40), 14204-14217.
78. Amin, F. M., Hougaard, A., Schytz, H. W., Asghar, M. S., Lundholm, E., Parvaiz, A. I., de Koning, P. J., Andersen, M. R., Larsson, H. B., and Fahrenkrug, J. (2014). Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain*, 137(3), 779-794.
79. Messlinger, K., Fischer, M. J., and Lennerz, J. K. (2011). Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *The Keio journal of medicine*, 60(3), 82-89.
80. Zhang, X., Levy, D., Kainz, V., Nosedá, R., Jakubowski, M., and Burstein, R. (2011). Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Annals of neurology*, 69(5), 855-865.
81. Lambert, G. A., Truong, L., and Zagami, A. S. (2011). Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia*, 31(14), 1439-1451.
82. Akerman, S., Holland, P. R., and Goadsby, P. J. (2011). Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature reviews neuroscience*, 12(10), 570-584.
83. Aston-Jones, G., and Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.*, 28, 403-450.
84. Weiller, C., May, A., Limmroth, V. a., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R., Coenen, H., and Dlener, H. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature medicine*, 1(7), 658-660.
85. Afridi, S. K., Giffin, N. J., Kaube, H., Friston, K. J., Ward, N. S., Frackowiak, R. S., and Goadsby, P. J. (2005). A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Archives of neurology*, 62(8), 1270-1275.
86. Afridi, S., Matharu, M., Lee, L., Kaube, H., Friston, K., Frackowiak, R., and Goadsby, P. (2005). A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*, 128(4), 932-939.
87. Goadsby, P., Lambert, G., and Lance, J. (1985). The mechanism of cerebrovascular vasoconstriction in response to locus coeruleus stimulation. *Brain research*, 326(2), 213-217.
88. Bose, P., Karsan, N., and Goadsby, P. J. (2018). The migraine postdrome. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24(4), 1023-1031.
89. Kraio, R., and Nicholson, C. (1978). Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neuroscience*, 3(11), 1045-1059.

90. Hadjikhani, N., Sanchez del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K. K., Cutrer, F. M., Rosen, B. R., and Tootell, R. B. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the national academy of sciences*, 98(8), 4687-4692.
91. Schoenen, J., Ambrosini, A., Sándor, P. S., and de Noordhout, A. M. (2003). Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clinical neurophysiology*, 114(6), 955-972.
92. Main, A., Dowson, A., and Gross, M. (1997). Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 37(8), 492-495.
93. Vanagaite, J., Pareja, J., Støren, O., White, L., Sanc, T., and Stovner, L. (1997). Light-induced discomfort and pain in migraine. *Cephalalgia*, 17(7), 733-741.
94. Friedman, D. I., and De Ver Dye, T. (2009). Migraine and the environment. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 49(6), 941-952.
95. Lovati, C., Mariotti, C., Giani, L., D'Amico, D., Sinelli, A., De Angeli, F., Capiluppi, E., Bussone, G., and Mariani, C. (2013). Central sensitization in photophobic and non-photophobic migraineurs: possible role of retino nuclear way in the central sensitization process. *Neurological Sciences*, 34, 133-135.
96. Nosedá, R., and Burstein, R. (2011). Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. *Current opinion in neurology*, 24(3), 197.
97. Vingen, J. V., Pareja, J., Støren, O., White, L., and Stovner, L. (1998). Phonophobia in migraine. *Cephalalgia*, 18(5), 243-249.
98. Chu, C.-H., Liu, C.-J., Fuh, J.-L., Shiao, A.-S., Chen, T.-J., and Wang, S.-J. (2013). Migraine is a risk factor for sudden sensorineural hearing loss: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*, 33(2), 80-86.
99. Bolay, H., Bayazit, Y., Gündüz, B., Ugur, A., Akcali, D., Altunyay, S., Ilica, S., and Babacan, A. (2008). Subclinical dysfunction of cochlea and cochlear efferents in migraine: an otoacoustic emission study. *Cephalalgia*, 28(4), 309-317.
100. Lipton, R. B., Bigal, M. E., Ashina, S., Burstein, R., Silberstein, S., Reed, M. L., Serrano, D., Stewart, W. F., and Group, A. M. P. P. A. (2008). Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of neurology*, 63(2), 148-158.
101. Burstein, R., Cutrer, M. F., and Yarnitsky, D. (2000). The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*, 123(8), 1703-1709.

102. Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B. J., and Bajwa, Z. H. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of neurology*, 47(5), 614-624.
103. Schwedt, T. J., Krauss, M. J., Frey, K., and Gereau IV, R. W. (2011). Episodic and chronic migraineurs are hypersensitive to thermal stimuli between migraine attacks. *Cephalalgia*, 31(1), 6-12.
104. Güven, H., Çilliler, A. E., and Çomoğlu, S. S. (2013). Cutaneous allodynia in patients with episodic migraine. *Neurological Sciences*, 34(8), 1397-1402.
105. Gierse-Plogmeier, B., Colak-Ekici, R., Wolowski, A., Gralow, I., Marziniak, M., and Evers, S. (2009). Differences in trigeminal and peripheral electrical pain perception in women with and without migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 10(4), 249-254.
106. Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L., and Reed, M. (2001). Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 41(7), 646-657.
107. Bolay, H., Ozge, A., Saginc, P., Orekici, G., Uludüz, D., Yalın, O., Siva, A., Bıçakçı, Ş., Karakurum, B., and Öztürk, M. (2015). Gender influences headache characteristics with increasing age in migraine patients. *Cephalalgia*, 35(9), 792-800. <https://doi.org/10.1177/0333102414559735>
108. Takagi, A., Ganesh, G., Yoshioka, T., Kawato, M., and Burdet, E. (2017). Physically interacting individuals estimate the partner's goal to enhance their movements. *Nature Human Behaviour*, 1(3), 0054.
109. Kreuz, T., Mormann, F., Andrzejak, R. G., Kraskov, A., Lehnertz, K., and Grassberger, P. (2007). Measuring synchronization in coupled model systems: A comparison of different approaches. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 225(1), 29-42.
110. Brown, C., and Dunn, W. (2002). *Adolescent/adult sensory profile: user's manual*. Psychological Corporation, 1-132.
111. Aydın, M. (2015). Adolesan/yetişkin duyu profili anketi Türkçe uyarlamasının geçerlilik güvenirlik çalışması [Master's thesis, Hacettepe University].
112. Stewart, W. F., Lipton, R. B., Dowson, A. J., and Sawyer, J. (2001). Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*, 56(6 Suppl 1), S20-28. https://doi.org/10.1212/wnl.56.suppl_1.s20
113. Ertaş, M., Siva, A., Dalkara, T., Uzuner, N., Dora, B., Inan, L., Idiman, F., Sarica, Y., Selçuki, D., and Şirin, H. (2004). Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 44(8), 786-793.

114. Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S. F., and Kosinski, M. (2011). Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*, 31(3), 357-367.
115. Dikmen, P. Y., Bozdağ, M., Güneş, M., Koşak, S., Taşdelen, B., Uluduz, D., and Özge, A. (2021). Migren Hastalarında Baş Ağrısı Etki Testinin (HIT-6) Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Noro-Psikiyatri Arsivi*, 58(4), 300-307.
116. Aslan, F. (2006). Ağrı değerlendirilmesi ve ölçümü. *İçinde: Ağrı Doğası ve Kontrolü. Ed: Aslan FE, 1*, 68-99.
117. Zigmond, A. S., and Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
118. Aydemir, O. (1997). Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg.*, 8, 187-280.
119. Genizi, J., Halevy, A., Schertz, M., Osman, K., Assaf, N., Segal, I., Sruogo, I., Kessel, A., and Engel-Yeger, B. (2020). Sensory processing patterns affect headache severity among adolescents with migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 21, 1-7.
120. Bolay, H. (2012). The first phase of a migraine attack resides in the cortex. *Journal of neural transmission*, 119, 569-574.
121. Agessi, L. M., Villa, T. R., Dias, K. Z., Carvalho, D. d. S., and Pereira, L. D. (2014). Central auditory processing and migraine: a controlled study. *The Journal of Headache and Pain*, 15, 1-6.
122. O'Hare, L., and Hibbard, P. B. (2016). Visual processing in migraine. *Cephalalgia*, 36(11), 1057-1076.
123. Hirsch, A. R. (1992). Olfaction in migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 32(5), 233-236.
124. Mishra, J., Martinez, A., Sejnowski, T. J., and Hillyard, S. A. (2007). Early cross-modal interactions in auditory and visual cortex underlie a sound-induced visual illusion. *Journal of Neuroscience*, 27(15), 4120-4131.
125. Bolognini, N., Rossetti, A., Casati, C., Mancini, F., and Vallar, G. (2011). Neuromodulation of multisensory perception: a tDCS study of the sound-induced flash illusion. *Neuropsychologia*, 49(2), 231-237.
126. Bernstein, C., and Burstein, R. (2012). Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *Journal of clinical neurology*, 8(2), 89-99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391624/pdf/jcn-8-89.pdf>
127. Charles, A. (2013). Migraine: a brain state. *Current opinion in neurology*, 26(3), 235-239.

128. Coppola, G., Pierelli, F., and Schoenen, J. (2007). Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*, 27(12), 1427-1439. https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1468-2982.2007.01500.x?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
129. Sebastianelli, G., Abagnale, C., Casillo, F., Cioffi, E., Parisi, V., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Porcaro, C., Schoenen, J., and Coppola, G. (2022). Bimodal sensory integration in migraine: A study of the effect of visual stimulation on somatosensory evoked cortical responses. *Cephalalgia*, 42(7), 654-662.
130. Kim, J. H., Kim, J. B., Suh, S.-i., Seo, W.-K., Oh, K., and Koh, S.-B. (2014). Thickening of the somatosensory cortex in migraine without aura. *Cephalalgia*, 34(14), 1125-1133.
131. He, Y., Chen, Z. J., and Evans, A. C. (2007). Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cerebral cortex*, 17(10), 2407-2419.
132. Mechelli, A., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., and Price, C. J. (2005). Structural covariance in the human cortex. *Journal of Neuroscience*, 25(36), 8303-8310.
133. Schwedt, T. J., Berisha, V., and Chong, C. D. (2015). Temporal lobe cortical thickness correlations differentiate the migraine brain from the healthy brain. *PloS one*, 10(2), e0116687.
134. Liu, J., Zhao, L., Li, G., Xiong, S., Nan, J., Li, J., Yuan, K., von Deneen, K. M., Liang, F., and Qin, W. (2012). Hierarchical alteration of brain structural and functional networks in female migraine sufferers. *PloS one*, 7(12), e51250.
135. Zhao, L., Liu, J., Dong, X., Peng, Y., Yuan, K., Wu, F., Sun, J., Gong, Q., Qin, W., and Liang, F. (2013). Alterations in regional homogeneity assessed by fMRI in patients with migraine without aura stratified by disease duration. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1), 1-9.
136. Schmidt-Wilcke, T., Gänssbauer, S., Neuner, T., Bogdahn, U., and May, A. (2008). Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*, 28(1), 1-4.
137. Schmitz, N., Admiraal-Behloul, F., Arkink, E. B., Kruit, M. C., Schoonman, G. G., Ferrari, M. D., and Van Buchem, M. A. (2008). Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 48(7), 1044-1055.
138. Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., and Gitelman, D. R. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience*, 24(46), 10410-10415.

139. Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G., and Pfleiderer, B. (2009). Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosomatic medicine*, 71(5), 566-573.
140. Obermann, M., Nebel, K., Schumann, C., Holle, D., Gizewski, E., Maschke, M., Goadsby, P., Diener, H.-C., and Katsarava, Z. (2009). Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. *Neurology*, 73(12), 978-983.
141. Schmidt-Wilcke, T., Hierlmeier, S., and Leinisch, E. (2010). Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(8), 1278-1285.
142. Frye, R. E., Liederman, J., Malmberg, B., McLean, J., Strickland, D., and Beauchamp, M. S. (2010). Surface area accounts for the relation of gray matter volume to reading-related skills and history of dyslexia. *Cerebral cortex*, 20(11), 2625-2635.
143. Ditchfield, J. A., McKendrick, A. M., and Badcock, D. R. (2006). Processing of global form and motion in migraineurs. *Vision research*, 46(1-2), 141-148.
144. Messina, R., Rocca, M. A., Colombo, B., Valsasina, P., Horsfield, M. A., Copetti, M., Falini, A., Comi, G., and Filippi, M. (2013). Cortical abnormalities in patients with migraine: a surface-based analysis. *Radiology*, 268(1), 170-180.
145. Hodkinson, D. J., Veggeberg, R., Kucyi, A., van Dijk, K. R., Wilcox, S. L., Scrivani, S. J., Burstein, R., Becerra, L., and Borsook, D. (2016). Cortico-cortical connections of primary sensory areas and associated symptoms in migraine. *eneuro*, 3(6).
146. Schwedt, T. J., Schlaggar, B. L., Mar, S., Nolan, T., Coalson, R. S., Nardos, B., Benzinger, T., and Larson-Prior, L. J. (2013). Atypical resting-state functional connectivity of affective pain regions in chronic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(5), 737-751.
147. Dai, L., Yu, Y., Zhao, H., Zhang, X., Su, Y., Wang, X., Hu, S., Dai, H., Hu, C., and Ke, J. (2021). Altered local and distant functional connectivity density in chronic migraine: a resting-state functional MRI study. *Neuroradiology*, 63, 555-562.
148. Coppola, G., Di Renzo, A., Tinelli, E., Lepre, C., Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Scapeccia, M., Parisi, V., Serrao, M., and Colonnese, C. (2016). Thalamo-cortical network activity between migraine attacks: Insights from MRI-based microstructural and functional resting-state network correlation analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), 1-9.
149. Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G. L., and Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the national academy of sciences*, 104(32), 13170-13175.
150. Skorobogatikh, K., Van Hoogstraten, W. S., Degan, D., Prischepa, A., Savitskaya, A., Ileen, B. M., Bentivegna, E., Skiba, I., D'Acunto, L., and Ferri, L. (2019).

Functional connectivity studies in migraine: what have we learned? *The Journal of Headache and Pain*, 20, 1-10.

151. Bell, A. H., Corneil, B. D., Meredith, M. A., and Munoz, D. P. (2001). The influence of stimulus properties on multisensory processing in the awake primate superior colliculus. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*, 55(2), 123.
152. Rowland, B. A., Quessy, S., Stanford, T. R., and Stein, B. E. (2007). Multisensory integration shortens physiological response latencies. *Journal of Neuroscience*, 27(22), 5879-5884.
153. Krauzlis, R. J., Bogadhi, A. R., Herman, J. P., and Bollimunta, A. (2018). Selective attention without a neocortex. *Cortex*, 102, 161-175.
154. Krauzlis, R. J., Lovejoy, L. P., and Zénon, A. (2013). Superior colliculus and visual spatial attention. *Annual review of neuroscience*, 36, 165-182.
155. Benedetti, F. (1995). Orienting behaviour and superior colliculus sensory representations in mice with the vibrissae bent into the contralateral hemispace. *European Journal of Neuroscience*, 7(7), 1512-1519.
156. Kadunce, D. C., Vaughan, W. J., Wallace, M. T., and Stein, B. E. (2001). The influence of visual and auditory receptive field organization on multisensory integration in the superior colliculus. *Experimental Brain Research*, 139, 303-310.
157. Stein, B. E., Magalhães-Castro, B., and Kruger, L. (1975). Superior colliculus: visuotopic-somatotopic overlap. *Science*, 189(4198), 224-226.
158. Vuralli, D., Evren Boran, H., Cengiz, B., Coskun, O., and Bolay, H. (2016). Chronic migraine is associated with sustained elevation of somatosensory temporal discrimination thresholds. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(9), 1439-1447.
159. Price, A., Sumner, P., and Powell, G. (2021). Subjective sensory sensitivity and its relationship with anxiety in people with probable migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61(9), 1342-1350.
160. Dunn, W., and Brown, C. (1997). Factor analysis on the Sensory Profile from a national sample of children without disabilities. *The American Journal of Occupational Therapy*, 51(7), 490-495.
161. Metz, A. E., Boling, D., DeVore, A., Holladay, H., Liao, J. F., and Vlutch, K. V. (2019). Dunn's model of sensory processing: an investigation of the axes of the four-quadrant model in healthy adults. *Brain sciences*, 9(2), 35.
162. Smitherman, T. A., Burch, R., Sheikh, H., and Loder, E. (2013). The Prevalence, Impact, and Treatment of Migraine and Severe Headaches in the United States: A Review of Statistics From National Surveillance Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(3), 427-436.

163. Zwart, J. A., Dyb, G., Hagen, K., Ødegård, K., Dahl, A., Bovim, G., and Stovner, L. (2003). Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *European Journal of Neurology*, 10(2), 147-152.
164. Sharma, K., Remanan, R., and Singh, S. (2013). Quality of life and psychiatric co-morbidity in Indian migraine patients: A headache clinic sample. *Neurology India*, 61(4), 355.
165. Engel-Yeger, B., and Dunn, W. (2011). The relationship between sensory processing difficulties and anxiety level of healthy adults. *British Journal of Occupational Therapy*, 74(5), 210-216.
166. Rieke, E. F., and Anderson, D. (2009). Adolescent/Adult Sensory Profile and obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Occupational Therapy*, 63(2), 138-145.
167. Demarquay, G., Royet, J., Giraud, P., Chazot, G., Valade, D., and Ryvlin, P. (2006). Rating of olfactory judgements in migraine patients. *Cephalalgia*, 26(9), 1123-1130.
168. O'Hare, L. (2017). Multisensory integration in migraine: recent developments. *Multisensory Research*, 30(6), 549-563.
169. Harting, J. K., Feig, S., and Van Lieshout, D. P. (1997). Cortical somatosensory and trigeminal inputs to the cat superior colliculus: light and electron microscopic analyses. *Journal of comparative neurology*, 388(2), 313-326.
170. Jiang, W., Wallace, M. T., Jiang, H., Vaughan, J. W., and Stein, B. E. (2001). Two cortical areas mediate multisensory integration in superior colliculus neurons. *Journal of neurophysiology*, 85(2), 506-522.
171. Seltzer, B., and Pandya, D. N. (1994). Parietal, temporal, and occipital projections to cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey: A retrograde tracer study. *Journal of comparative neurology*, 343(3), 445-463.
172. Boehnke, S. E., and Munoz, D. P. (2008). On the importance of the transient visual response in the superior colliculus. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(6), 544-551.
173. Inamorato, E., Minatti-Hannuch, S. N., and Zukerman, E. (1993). The role of sleep in migraine attacks. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 51, 429-432.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi

YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Ü B	ETİK KURULUN ADI	YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Oğuzlar Mahallesi 1377 Sokak No:21 06520 Balgat Ankara
	TELEFON	(+90 312) 2863601
	FAKS	(+90 312) 2863605
	E-POSTA	goaek@yiu.edu.tr

Ü B	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Bilişsel ve duyuşsal işlev bozukluğuyla seyreden nörolojik hastalıklarda 3 boyutlu oyun aynamanın rehabilitasyona etkisinin kantitatif elektroensefalografi ile incelenmesi"			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hayrunnisa BOLAY BELEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dahili Tıp Bilimleri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Doktora tezi	☐		
		Yüksek lisans tezi	☐		
		Uzmanlık Tezi	☐		
		Bireysel Araştırma	☐		
		Diğer Bilimsel Araştırmalar	☐		
	Diğer ise belirtiniz				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

EK-1. (devam) Etik Kurul Onay Belgesi

YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	BAŞVURU FORMU	☐		
	BAŞVURU DİLEKÇESİ	☐		
	TÜM ARAŞTIRMACILARIN GÜNCEL ÖZGEÇMİŞLERİ	☐		
	PROJE METNİ	☐		
	ÜNİTE AMİRİ/ANABİLİM DALI BAŞKANI/DEKAN ONAYI VEYA AKADEMİK KURUL KARARI	☐		
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	İKU TAAHHÜTNAMESİ'NİN OKUNDUĞUNA DAİR BELGE	☐		
	HELSİNKİ BİLDİRGESİ'NİN OKUNDUĞUNA DAİR BELGE	☐		
	MAKALELER	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/16/02 Tarih: 05.11.2021 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ	
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	HELSİNKİ BİLDİRGESİ, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Zühal AKTUNA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Zühal AKTUNA	Tıbbi Farmakoloji	Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Feyza Ayşenur PAÇ	Pediyatrik Kardiyoloji	Memorial Ankara Hastanesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mevlüde KARADAĞ	Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği	Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Fatma Fulya KÖYBAŞIOĞLU	Tıbbi Patoloji	Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Oktay YANIK	Sağlık Yönetimi	Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Dilek ÇEVİK	Tıbbi Biyoloji	Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

EK-1. (devam) Etik Kurul Onay Belgesi

YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Leyla ÖZER	Tıbbi Genetik	Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Çağla Zübeyde KÖPRÜ	Histoloji ve Embriyoloji	Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Alişan BALTACI	Yönetim Bilimi	Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

EK-1. (devam) Etik Kurul Onay Belgesi

23.10.2023

YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Kurulunuzdan 05.11.2021 tarihinde 2021/16/02 karar numarasıyla “*Bilişsel ve Duyusal İşlev Bozukluklarıyla Seyreden Nörolojik Hastalıklarda 3 Boyutlu Oyun Oynamanın Rehabilitasyona Etkisinin Kantitatif Elektroensefalografi ile İncelenmesi*” başlıklı birçok hastalık grubunu içeren kapsamlı araştırmamız için etik onay alınmıştır. Yine bu araştırma kapsamında eş-danışmanlığını yapmış olduğum Merve Sevgi İNCE GÜZEL’in doktora tez çalışması yürütülmüştür. “*Migren Hastalarının Çoklu Duyusal Bütünlemeye Yönelik Sanal Dinamik Etkileşim Sistemleri ile İncelenmesi*” başlıklı doktora tez çalışmasında alınan etik onaya uygun olarak bilişsel ve duysal işlev bozukluklarıyla seyreden nörolojik hastalıklardan biri olan migren hastalığı incelenmiştir. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından doktora tez çalışmaları için tez çalışması başlığı ile etik kurul onayı alınan çalışmanın başlığının aynı olması istenmektedir.

Eş-Danışmanlığını yürüttüğüm tez çalışmasını Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’ne teslim edebilmemiz için “*Migren Hastalarının Çoklu Duyusal Bütünlemeye Yönelik Sanal Dinamik Etkileşim Sistemleri ile İncelenmesi*” başlıklı araştırmanın etik uygunluk durumunun değerlendirilip tarafıma yazının iletilmesi hususunda gereğini saygılarımla arz ederim.

EK-1. (devam) Etik Kurul Onay Belgesi

**YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARARI**

Toplantı Tarihi: 07.12.2023

Toplantı Sayısı: 10

Prof. Dr. Hayrunnisa BOLAY BELEN'in sorumlu araştırmacı olduğu "Migren Hastalarının Çoklu Duyusal Bütünlemeye Yönelik Sanal Dinamik Etkileşim Sistemleri ile İncelenmesi" isimli doktora tez çalışması ile ilgili olarak araştırmacı tarafından verilen dilekçe görüşülmüş, etik olarak uygunluğu oy birliği ile kabul edilmiştir.

GOAEEK BAŞKANI
Prof. Dr. Gülsen Güneş

EK-2. Sosyodemografik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ FORMU

1. Yaşınız:
2. Cinsiyetiniz:
Kadın
Erkek
3. Medeni durumunuz:
Bekar
Evli
Boşanmış
Eşi vefat etmiş
Diğer
4. Eğitim durumunuz:
İlköğretim
Lise
Ön lisans
Lisans
Yüksek lisans
Doktora
5. Çocuğunuz var mı?
Evet
Hayır
6. Var ise kaç çocuğunuz var?
7. Çocuklarınız dışında evde bakmakla yükümlü olduğunuz biri var mı?
Evet
Hayır
8. Şu anda çalıştığınız düzenli bir işiniz var mı?
Evet
Hayır
9. Kaç yıldır çalışıyorsunuz?
10. Çalışma şekliniz nasıl?
Masa başı
Ayakta
Çevrimiçi
11. Günde kaç saat çalışıyorsunuz?
1-3 saat
4-6 saat
7-9 saat
10 saat ve üzeri
12. Aylık geliriniz nasıl?
Asgari ücretin altında
Asgari ücret
Asgari ücretin 2 katı
Asgari ücretin 3 katı
Asgari ücretin 3 katından fazla
13. Alkol kullanımınız nasıl?
Yok
Nadiren
Haftada 1 kadeh
Günde 1 kadeh
14. Sigara kullanımınız nasıl?
Yok
Nadiren
Haftada 1 paket
Günde 1 paket
Bırakmış
15. Herhangi bir kronik rahatsızlığınız var mı?
.....
16. Herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz?
.....
17. Herhangi bir psikolojik rahatsızlığınız var mı?
.....

EK-3. Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi



ADOLESAN / YETİŞKİN DUYU PROFİLİ

Catana Brown, Ph.D., OTR, FAOTA
Winnie Dunn, Ph.D., OTR, FAOTA

KİŞİSEL ANKET FORMU

Ad Soyad: _____ Yaş: _____ Tarih: _____

Doğum Tarihi: _____ Cinsiyet : ☐ Erkek ☐ Kadın

Günlük yaşantınızda sizi tatmin etmeyen şeyler var mı? Evet ise açıklayın. _____

AÇIKLAMA

Lütfen ankette belirtilen davranışları ne kadar sıklıkla yaptığınızı en iyi tanımlayan kutuyu işaretleyin. Eğer bazı durumlarla daha önce karşılaşmadığınızdan dolayı herhangi bir yorum yapamıyorsanız o soru sayısının üzerine X işareti koyun. Her bölümün sonuna yorumunuzu yazın.

Lütfen tüm ifadeleri cevaplayın. Cevapları işaretlemek için aşağıdaki kılavuzu kullanın :

**NEREDEYSE
HiÇ**

Fırsat sunulduğunda neredeyse hiçbir zaman bu şekilde yanıt vermem. (zamanın yaklaşık %5'i ya da daha azı).

NADİREN

Fırsat sunulduğunda nadiren bu şekilde yanıt veririm (zamanın yaklaşık %25'inde).

ARA SIRA

Fırsat sunulduğunda ara sıra bu şekilde yanıt veririm (zamanın yaklaşık %50'sinde).

SIKLIKLA

Fırsat sunulduğunda sıklıkla bu şekilde yanıt veririm (zamanın yaklaşık %75'inde).

**NEREDEYSE
HER ZAMAN**

Fırsat sunulduğunda neredeyse her zaman bu şekilde yanıt veririm (zamanın %95'i ya da daha fazlası).

EK-3. (devam) Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi

Madde	A. Tat Alma / Koklama İşlemi	NEREDYSE HİÇ	NADİREN	ARA SIRA	SIKLIKLA	NEREDYSE HER ZAMAN
1	Bir mağazadayken keskin bir koku alırsam o ortamı terk ederim ya da başka bir bölüme geçerim (örneğin banyo ürünleri, mumlar, parfümler).					
2	Yemeğime baharat eklerim.					
3	Başkalarının kokuyor dediği şeylerin kokusunu almam.					
4	Parfüm ya da kolonya kullanan insanlara yakın olmaktan hoşlanırım.					
5	Sadece alışkın olduğum yiyecekleri yerim.					
6	Çoğu yiyecekler bana lezzetsiz gelir (diğer bir deyişle yavan, tatsız tuzsuz gelir).					
7	Keskin tadı olan şekerleri (örneğin acı/tarçınlı ya da ekşi şeker) ya da nane şekerlerini sevmem.					
8	Taze çiçekler gördüğüm zaman koklamak için yanlarına giderim.					

Yorumlar :

Madde	B. Hareketsel İşlem	NEREDYSE HİÇ	NADİREN	ARA SIRA	SIKLIKLA	NEREDYSE HER ZAMAN
9	Yüksekte korkarım.					
10	Hareket halinde olmanın verdiği histen hoşlanırım (örneğin dans etmek, koşmak).					
11	Asansör ve/veya yürüyen merdiven kullanmaktan çekinirim çünkü hareketlerinden rahatsız olurum.					
12	Bir şeye takılırım ya da onlara çarparım.					
13	Arabada giderken oluşan hareketlilikten rahatsız olurum.					
14	Fiziksel aktivitelere katılmayı tercih ederim (yürüme, yüzme, koşma vb).					
15	Merdivenleri iner/çıkarken bastığım yerden emin olamam (örneğin takılırım, dengemi kaybederim ve/veya tırabzanlardan tutmaya ihtiyaç duyarım).					
16	Kolayca başım döner (örneğin eğildikten sonra, çok hızlı ayağa kalkınca).					

Yorumlar

EK-3. (devam) Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi

Madde	C. Görsel İşlem	NEREYSE HİÇ	NADİREN	ARA SIRA	SIKLIKLA	NEREYSE HER ZAMAN
17	Parlak ışıklı ve renkli yerlere gitmekten hoşlanırım.					
18	Evdiken gün boyu perdeleri kapalı tutarım.					
19	Renkli kıyafetler giymeyi severim.					
20	Tikiş tikiş bir çekmecedan ya da dağınık bir odadan bir şey bulmaya çalışırken sinirlerim bozulur.					
21	Yeni bir yere gitmeye çalışırken cadde, bina ve odalara ait işaretleri gözden kaçırırım.					
22	Televizyonda ya da sinemada düzensiz ya da hızlı hareket eden görsel görüntülerden rahatsız olurum.					
23	Odaya biri girdiğinde fark etmem.					
24	Küçük mağazalarda alışveriş yapmayı tercih ederim çünkü büyük mağazalarda bunalırım.					
25	Etrafımda çok fazla hareket gördüğümde rahatsız olurum (örneğin kalabalık alışveriş merkezinde, törende, şenlikte).					
26	Çalışırken dikkatimi dağıtan şeyleri azaltırım (örneğin kapıyı ya da televizyonu kapatırım).					

Yorumlar

Madde	D. Dokunma İşlemi	NEREYSE HİÇ	NADİREN	ARA SIRA	SIKLIKLA	NEREYSE HER ZAMAN
27	Sırtımın ovulmasından rahatsız olurum.					
28	Saçımın kesilmesi hissinden hoşlanırım.					
29	Ellerimi kirletecek aktivitelerden kaçınırım ya da o esnada eldiven giyerim.					
30	Biriyle konuşurken ona dokunurum (örneğin elimi omzuna koyarım ya da elini sıkarım).					
31	Sabah uyandığımda ağızımda oluşan histen rahatsız olurum.					
32	Çıplak ayakla yürümekten hoşlanırım.					
33	Belli kumaş kıyafetleri giymekten rahatsız olurum (örneğin pamuklu, ipek, fitilli kadife, kıyafetlerdeki etiketler).					
34	Belli yiyeceklerin dokusundan rahatsız olurum (örneğin şeftalinin yüzeyi, elma püresi, süzme peynir, topak topak fındık ezmesi).					
35	Birileri bana çok yakınlaştığı zaman uzaklaşıyorum.					
36	Yüzüm ya da ellerim kirl olduğunda bunu fark etmem.					
37	Sıyrık yada morluklarım olur fakat nasıl olduğunu hatırlamam.					
38	Sırada insanlara yakın durmaktan ya da başkasına yakın durmaktan kaçınırım çünkü başkalarına çok yakın olmaktan rahatsız olurum.					
39	Biri koluma yada sırtıma dokunduğunda fark etmem.					

Yorumlar

EK-3. (devam) Adolesan/Yetişkin Duyu Profili Anketi

Madde	E. Aktivite Seviyesi	NEREYSE HİÇ	NADİREN	ARA SIRA	SIKLIKLA	NEREYSE HER ZAMAN
40	Aynı anda iki ya da daha fazla iş üzerinde çalışırım.					
41	Sabah uyanmak diğer insanlardan daha fazla zamanımı alır.					
42	Bir şeyleri yaparken anlık karar veririm (diğer bir deyişle daha önceden plan yapmam).					
43	Yoğun hayat temposundan uzaklaşmak için vakit bulurum ve kendi başıma zaman geçiririm.					
44	Bir iş ya da aktiviteyi yapmaya çalışırken diğerlerinden daha yavaş görünürüm.					
45	Şakaları diğerleri kadar çabuk algılayamam.					
46	Kalabalıktan uzak dururum.					
47	Başkalarının karşısında performans sergileyeceğim aktiviteler yaparım (örneğin müzik, spor, oyunculuk, toplum önünde konuşmak, sınıfta soruları cevaplamak).					
48	Uzun bir derste ya da bir toplantıda oturduğumda dikkatimi toplamakta zorlanırım.					
49	Beklenmeyen şeylerin olabileceği durumlardan kaçınırım (bilinmeyen yerlere gitmek ya da bilmediğim insanlar arasında olmak).					

Yorumlar

Madde	F. İşitsel İşlem	NEREYSE HİÇ	NADİREN	ARA SIRA	SIKLIKLA	NEREYSE HER ZAMAN
50	Minidanim, ısıklı çalarım, şarkı söylerim ya da farklı sesler çıkarırım.					
51	Beklenmeyen ya da yüksek sesler duyduğumda hemen irkilirim (örneğin süpürge, köpek havlaması, telefon çalması).					
52	İnsanlar hızlı konuştuğunda ya da aşına olmadığım konular hakkında konuştuğunda dediklerini takip etmekte zorlanırım.					
53	Binleri televizyon izliyorsa odadan ayrılırım ya da onlardan televizyonu kapatmalarını isterim.					
54	Etrafımda çok fazla ses olursa dikkatim dağılır.					
55	İsimim söylendiğinde fark etmem.					
56	Gürültüleri bastırmak için bazı yöntemler kullanırım (örneğin kapıyı kapatırım, kulaklarımı kapatırım, kulak tıkacı kullanırım).					
57	Gürültülü ortamlardan uzak dururum.					
58	Gürültülü etkinliklere katılmaktan hoşlanırım.					
59	İnsanlardan söylediklerini tekrar etmelerini istemem gerekir.					
60	Arka fondaki sesle çalışmakta zorlanırım (örneğin fan ve radyo).					

Yorumlar

EK-4. Migren Özürölölük Değerlendirmesi Ölçeği

MIDAS

*1 ve 2 numaralı sorularda **İŞ** ücret aldığı iş, **OKUL** ise lise veya üniversite eğitimi anlamına gelir.

3 ve 4 numaralı sorularda **EV İŞLERİ evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocuklarının ve yakınlarının bakımı gibi işleri kapsar.

1. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz?
2. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle okulda veya işteki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (1. soruda okula veya işe gidemediğiniz günleri dahil etmeyin)
3. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız?
4. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle ev işlerindeki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. soruda ev işlerini yapamadığınız günleri dahil etmeyin)
5. Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza veya boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız?

Kaydedilen toplam gün sayısı (skor):

- A. Son 3 ay içinde kaç gün baş ağrınız oldu?
(Eğer herhangi bir baş ağrısı 1 günden fazla sürdüyse her günü sayın)
- B. Aşağıdaki çizginin bir ucuna "0", diğer ucunda "10" puan görüyorsunuz. "0" hiç ağrı olmaması, "10" ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir. Son 3 ay içinde baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki çizgi üzerinde işaretleyiniz.

0 _____ 10

Skor 0-5	Derece I
Skor 6-10	Derece II
Skor 11-20	Derece III
Skor 21+	Derece IV

EK-5. Baş Ağrısı Etki Testi

BAŞ AĞRISI ETKİ ÖLÇEĞİ - HIT-6				
Tamamlamak için lütfen her soruda bir cevabı daire içine alınız.				
1. Baş ağrılarınız olduğunda, ne sıklıkla ağrı şiddetlidir?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
2. Baş ağrıları ev işi, çalışma, okul veya sosyal aktiviteleri içeren her zamanki günlük aktivitelerinizi yapabilmenizi ne sıklıkta kısıtlar?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
3. Baş ağrınız olduğunda, ne sıklıkla yatıp uzanmak istersiniz?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
4. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle iş veya günlük etkinliklerinizi yapmak için çok yorgun hissettiniz?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
5. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle bıkkın veya gergin hissettiniz?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
6. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrıları iş veya günlük aktivitelere konsantre olabilmenizi kısıtladı?				
ASLA ↓	NADİREN ↓	BAZEN ↓	SIKLIKLA ↓	HER ZAMAN ↓
SÜTUN 1	SÜTUN 2	SÜTUN 3	SÜTUN 4	SÜTUN 5
Her biri 6 puan	Her biri 8 puan	Her biri 10 puan	Her biri 11 puan	Her biri 13 puan
Toplam puan için her sütundaki yanıtlar eklenir.				
				 TOPLAM PUAN
Eğer HIT-6 skorunuz 50 veya üzerinde ise: Sonuçlarınızı doktorunuzla paylaşmalısınız. Baş ağrıları sizin aile, okul veya sosyal aktiviteler gibi yaşamdaki önemli şeylerden keyif almanıza engel oluyorsa migren olabilir.				

EK-6. Visual Analog Skala

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı



EK-7. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

HADÖ

Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin "patlayacak gibi" hissediyorum.

- | | |
|---|---|
| ☐ 3 Çoğu zaman | ☐ 1 Zaman zaman, bazen |
| ☐ 2 Birçok zaman | ☐ 0 Hiçbir zaman |

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 0 Aynı eskisi kadar | ☐ 2 Yalnızca biraz eskisi kadar |
| ☐ 1 Pek eskisi kadar değil | ☐ 3 Hiçbir zaman |

3. Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- | |
|---|
| ☐ 3 Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli |
| ☐ 2 Evet, ama çok da şiddetli değil |
| ☐ 1 Biraz, ama beni pek endişelendirmiyor |
| ☐ 0 Hayır, hiç de öyle değil |

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- | | |
|--|---|
| ☐ 0 Her zaman olduğu kadar | ☐ 2 Kesinlikle o kadar değil |
| ☐ 1 Şimdi pek o kadar değil | ☐ 3 Artık hiç değil |

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- | | |
|---|---|
| ☐ 3 Çoğu zaman | ☐ 1 Zaman zaman, çok sık değil |
| ☐ 2 Birçok zaman | ☐ 0 Yalnızca bazen |

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ☐ 3 Hiçbir zaman | ☐ 1 Bazen |
| ☐ 2 Sık değil | ☐ 0 Çoğu zaman |

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi rahat hissediyorum.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ 0 Kesinlikle | ☐ 2 Sık değil |
| ☐ 1 Genellikle | ☐ 3 Hiçbir zaman |

8. Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- | | |
|--|---|
| ☐ 3 Hemen hemen her zaman | ☐ 1 Bazen |
| ☐ 2 Çok sık | ☐ 0 Hiçbir zaman |

9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 0 Hiçbir zaman | ☐ 2 Oldukça sık |
| ☐ 1 Bazen | ☐ 3 Çok sık |

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- | |
|--|
| ☐ 3 Kesinlikle |
| ☐ 2 Gerekliği kadar özen göstermiyorum |
| ☐ 1 Pek o kadar özen göstermeyebilirim |
| ☐ 0 Her zamanki kadar özen gösteriyorum |

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 3 Gerçekten de çok fazla | ☐ 1 Çok fazla değil |
| ☐ 2 Oldukça fazla | ☐ 0 Hiç değil |

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

- | |
|---|
| ☐ 0 Her zaman olduğu kadar |
| ☐ 1 Her zamankinden biraz daha az |
| ☐ 2 Her zamankinden kesinlikle daha az |
| ☐ 3 Hemen hemen hiç |

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 3 Gerçekten de çok sık | ☐ 1 Çok sık değil |
| ☐ 2 Oldukça sık | ☐ 0 Hiçbir zaman |

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☐ 0 Sıklıkla | ☐ 2 Pek sık değil |
| ☐ 1 Bazen | ☐ 3 Çok seyrek |

Acta psychiatr. scand. 1983;67:361-370 A. S. Zigmond and R. P. Snaith

D Skoru-ç:-

A Skoru-t:-

EK-8. Ağrı Özellikleri Formu

AĞRI ÖZELLİKLER FORMU

Aşağıdaki sorular sizin hastalığınız ve genel durumunuz konusunda açıklayıcı bilgileri alabilmek amacıyla düzenlenmiştir. Durumunuza en uygun ifadeyi işaretlemenizi rica eder, teşekkür ederiz.

1. Migreniniz kaç yaşınızda başladı.....

2. Kaç yıldır migren hastasıınız.....

3. Ağrı sıklığınızı işaretleyiniz

() Ayda 1'den az

() Ayda 1-4 kez

() Ayda birçok kez

4. En son migren ağrınızın şiddetini işaretleyiniz

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Hiç ağrı yok

Hafif (orta derecede) ağrı

Dayanılmaz ağrı

5. En şiddetli migren ağrınızın şiddetini işaretleyiniz

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Hiç ağrı yok

Hafif (orta derecede) ağrı

Dayanılmaz ağrı

6. Hastane ziyaret aralığınızı işaretleyiniz.

() 1-6 ay

() 6-12 ay

() 1 yıl ve daha fazla

7. Son 3 ayda toplam kaç gün ağrı yaşadınız.....

8. Son 3 aydaki ortalama ağrınızı işaretleyiniz

Hiç ağrı yok

Dayanılmaz ağrı

EK-8. (devam) Ağrı Özellikleri Formu

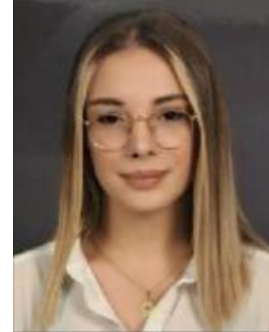
9. Ağrınız ile birlikte olan bulguları işaretleyiniz (Birden fazla seçenek işaretlenebilir)

- (1) Işıktan rahatsızlık
- (2) Göz yaşarması
- (3) İştahsızlık
- (4) Halsizlik
- (5) Aşırı idrar
- (6) Göğüs ağrısı
- (7) Burun tıkanıklığı
- (8) Titreme
- (9) Baş dönmesi
- (10) Çift görme
- (11) Bulantı
- (12) Yutma güçlüğü
- (13) Kusma
- (14) Kabızlık
- (15) Çarpıntı
- (16) His kaybı
- (17) İşitme kaybı
- (18) Dengesiz yürüme
- (19) Bulanık görme
- (20) Geğirme
- (21) Kilo kaybı
- (22) Uykusuzluk
- (23) İshal
- (24) Nefes darlığı
- (25) Uyuşma
- (26) Ses kısıklığı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : İNCE GÜZEL, Merve Sevgi
 Uyruğu
 Doğum tarihi ve yeri
 Medeni hali
 e-mail
 Telefon



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / Anatomi Doktora Programı	Devam ediyor
Yüksek lisans	Yüksek İhtisas Üniversitesi / Anatomi Tezli YL	2019
Lisans	Başkent Üniversitesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	2017
Lise	Hacı Ömer Tarman Anadolu Lisesi	2012

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2020-Devam ediyor	Yüksek İhtisas Üniversitesi	Öğretim Görevlisi
2018-2020	Yüksek İhtisas Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce YÖKDİL: 87,5

Yayınlar

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- İNCE MERVE SEVGİ, AKGÖR MERVE CEREN, GÜZEL İLKEM, BAHÇELİOĞLU MELTEM, BELEN HAYRUNNİSA BOLAY (2023). Sensory Sensitivity in Migraine without Aura Patients is Correlated with the Duration of the Disease and Comorbid Anxiety. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi(4) (Yayın No: 8690342)

2. İNCE MERVE SEVGİ, GÖZİL RABET, KANATLI ULUNAY, BAHÇELİOĞLU MELTEM (2023). Evaluation of the Relationship between Critical Shoulder Angle and Acromial Index Measurements with Rotator Cuff Rupture on Three-dimensional Models. Journal of the Anatomical Society of India, 72(3), 246- 251., Doi: 10.4103/jasi.jasi_20_23 (Yayın No: 8690334)
3. İNCE MERVE SEVGİ, GÖZİL RABET, BAHÇELİOĞLU MELTEM (2023). Superwomen in Neuroscience. Mersin University Faculty of Medicine Lokman Hekim Journal of Medical History and Folkloric Medicine, 13(2), Doi: 10.31020/mutftd.1268196 (Yayın No: 8382940)

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. İNCE MERVE SEVGİ, AYTAÇ GÜNEŞ, BARÇ ESMA DENİZ, BEKTAŞ YENER, ERKMAN AHMET CEM, KÜÇÜK BİÇER BURCU, GÖZİL RABET (2021). Kraniovertebral Bileşke Kemiklerinin Morfometrik Özellikleri. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(3), 67-75., Doi: 10.51261/yiu.2021.00036 (Kontrol No: 7587335)

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. İNCE MERVE SEVGİ,AYTAÇ GÜNEŞ,BARÇ ESMA DENİZ,KÜÇÜK BİÇER BURCU,BEKTAŞ YENER,ERKMAN AHMET CEM,GÖZİL RABET (2018). Morphometric Analysis and Clinical Evaluation of Anatomic Structures of Atlas and Axis. 1st International Congress on Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:6361812)
2. İNCE MERVE SEVGİ,GÖZİL RABET,BAHÇELİOĞLU MELTEM,ATALAR KEREM,ALİM ECE,BARÇ ESMA DENİZ (2019). A rising phoenix: Dr. Aysima Altinok. Fens Regional Meeting 2019 (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:5186781)
3. ALİM ECE, İNCE MERVE SEVGİ, BARÇ ESMA DENİZ, ATALAR KEREM,

- BAHÇELİOĞLU MELTEM (2019). The history of neuroscience in Anatolia and Turkey. Fens Regional Meeting 2019, 220 (Tam Metin Bildiri/Poster)(Yayın No:6910027)
4. BARÇ ESMA DENİZ, BAHÇELİOĞLU MELTEM, GÖZİL RABET, ALİM ECE, ATALAR KEREM, İNCE MERVE SEVGİ (2019). THE FIRST TREPANATION TECHNIQUE IN TURKEY AND DR. CEMİL TOPUZLU. Fens Regional Meeting 2019 (Tam Metin Bildiri/Poster)(Yayın No:6910040)
 5. ATALAR KEREM, BARÇ ESMA DENİZ, İNCE MERVE SEVGİ, ALİM ECE, BAHÇELİOĞLU MELTEM, GÖZİL RABET (2019). Who is Şerefeddin Sabuncuoğlu?. Fens Regional Meeting 2019 (Tam Metin Bildiri/Poster)(Yayın No:6910047)
 6. İNCE MERVE SEVGİ, GÖZİL RABET, GÜZEL İLKEM, AYTAÇ GÜNEŞ, BAHÇELİOĞLU MELTEM (2020). Genç Erişkinlerde Elin İkinci ve Dördüncü Parmak Uzunluk Oranları ile Sosyal Medya Bağımlılığı, Nomofobi ve Psikolojik Durum Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. 2nd International Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology Congress (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7006335)
 7. İNCE MERVE SEVGİ, GÖZİL RABET, GÜZEL İLKEM, YEŞİLYURT HAKKI, BARÇ ESMA DENİZ, BAHÇELİOĞLU MELTEM (2020). İkinci ve Dördüncü Parmak Uzunluk Oranları ile El Tercihi ve Dominant Göz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. 2nd International Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology Congress (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7006329)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. İNCE MERVE SEVGİ, GÜZEL İLKEM, CEREN AKGÖR MERVE HİLAL, BAHÇELİOĞLU MELTEM, ARIKAN KUTLUK BİLGE, OKASHA AMR, ŞENGİZER SABAHAT, BELEN HAYRUNNİSA BOLAY (2023). Migren hastalarında çoklu duyuşal bütünleme süreçlerinde bozulma: Sanal dinamik etkileşim çalışması . 21. Ulusal Sinirbilim Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:8382951)
2. İNCE MERVE SEVGİ, GÖZİL RABET, YEŞİLYURT HAKKI, GÜZEL İLKEM,

- KOÇAK ÖZGENUR, SÖNMEZER EMEL (2021). Kadınlarda Yüksek Topuklu Ayakkabı Kullanımının Posterior Myofasyal Yapılar Üzerine Etkisi . 22. Ulusal Anatomi Kongresi, 15(1), 26-27., Doi: 10.2399/ana.21.001s (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7594164)
3. KOÇAK ÖZGENUR, GÖZİL RABET, YEŞİLYURT HAKKI, İNCE MERVE SEVGİ, GÜZEL İLKEM (2021). Akıllı telefon bağımlılığının El Fonksiyonlarına ve Kavrama Kuvvetine Etkisi. 22. Ulusal Anatomi Kongresi, 15(1), 26-26., Doi: 10.2399/ana.21.001s (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7593658)
 4. VURAL ABDURRAHMAN, KAPTAN AHMET YİĞİT, KANATLI ULUNAY, İNCE MERVE SEVGİ, AYTAÇ GÜNEŞ, GÖZİL RABET (2020). Anatomical investigation of transverse fiber groups of the volar retinacular formation . 21. Online Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7136360)
 5. VURAL ABDURRAHMAN, KAPTAN AHMET YİĞİT, KANATLI ULUNAY, İNCE MERVE SEVGİ, AYTAÇ GÜNEŞ, GÖZİL RABET (2020). Anatomic Structure of Ulnar Nerve at Wrist Level and Location of Its Branches. 21. Online Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:7136354)
 6. VURAL ABDURRAHMAN, KAPTAN AHMET YİĞİT, KANATLI ULUNAY, İNCE MERVE SEVGİ, AYTAÇ GÜNEŞ, GÖZİL RABET (2020). Elde A1 Fleksör Pulleyin Digital Palmar Katlantı İle İlişkisi. 21. Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7196343)
 7. İNCE MERVE SEVGİ, GÖZİL RABET, KANATLI ULUNAY, BAHÇELİOĞLU MELTEM (2020). Kritik Omuz Açısı ve Akromial İndeks Ölçümlerinin Rotator Manşet Yırtığı ile İlişkisinin 3 Boyutlu Modeller Üzerinde Değerlendirilmesi. 21. Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7196317)
 8. AYTAÇ GÜNEŞ, İNCE MERVE SEVGİ, GÖZİL RABET (2019). Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Klinik Anatomi Dersi ile İlgili Görüşleri ve Ülkemizdeki Anatomi Eğitiminde Klinik Anatomi Dersinin Yeri. 20. Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:6104270)

9. İNCE MERVE SEVGİ, AYTAÇ GÜNEŞ, GÖZİL RABET, DEMİRKÖSE HACER (2019). Tıp Fakültesi öğrencilerinde “üst çapraz sendromu” sıklığının değerlendirilmesi.. 20. Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:6104259)
10. İNCE MERVE SEVGİ, GÖZİL RABET, DEMİRKÖSE HACER, AYTAÇ GÜNEŞ (2019). Hiper mobilitenin Ağrı ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi. 20. Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:6104263)
11. GÜZEL İLKEM, İNCE MERVE SEVGİ, ULUĞ NAİME (2019). Cep Telefonu Kullanımına Bağlı Dominant Elin 5. Parmak Orta Falanksında Ortaya Çıkan Morfometrik Değişikliklerin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. 20. Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7567805)
12. YÜRÜK ZELİHA ÖZLEM, ÖZÜNLÜ PEKYAVAŞ NİHAN, GÜNGÖR NAZLI, İNCE MERVE SEVGİ, İLHAN MERT, YILDIZ HALİME CEREN (2017). Geriatrik hastalarda hareket korkusu, ağrı, denge, mobilite ve depresyon. 6.Ulusal Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Kongresi, 28(2), 19-19. (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:6947276) |



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..