



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİGRENLİ BİREYLERDE KUTANÖZ ALLODİNİ
ŞİDDETİ İLE KİNEZYOFOBİ VE
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM SEMPTOM ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAFİZE ALTAY

FİZİYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON PROGRAMI

Ankara, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİGRENLİ BİREYLERDE KUTANÖZ ALLODİNİ
ŞİDDETİ İLE KİNEZYOFOBİ VE
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM SEMPTOM ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAFİZE ALTAY

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON PROGRAMI

Ankara, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Migrenli Bireylerde Kutanöz Allodini Şiddeti ile Kinezyofobi ve Gastrointestinal
Sistem Semptom Şiddeti Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Hafize ALTAY

Yüksek Lisans Tezi

01.11.2021

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Şeyda TOPRAK ÇELENAY

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İlke KESER

Doç. Dr. Şeyda TOPRAK ÇELENAY

Doç. Dr. Bahar KÜLÜNKÖĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul DEMİRDEL

Dr. Öğr. Üyesi R. Tuğba KILIÇ

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Yüksek Lisans derecesi için
gerekten tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN

Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

01.11.2021

Hafize ALTAY



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince samimiyeti, sabrı ve içtenliğiyle bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin her aşamasında emeği geçen, mesleğine verdiği özeni her zaman örnek alacağım, kıymetli hocam, tez danışmanım, Sayın Doç. Dr. Şeyda TOPRAK ÇELENAY'a,

Lisans ve yüksek lisansım süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan tüm lisans ve yüksek lisans hocalarıma,

Tezimin istatistik analizlerinde değerli katkılarını esirgemeyen ve emeği geçen Sayın Arş. Gör. Merve BAŞOL'a,

Her konuda desteklerini yanımda hissettiğim canım arkadaşlarım; Fatma Betül YARDIMCI, Beste BÜLBÜL, Berfu MARAŞ ÖZTÜRKMEN, Maviye Nur ÇOLAKOĞLU ve Nihan OĞUZ'a

Bu günlere gelmem de büyük emekleri olan, sevgi, destek ve güvenleri ile her zaman yanımda olan, beni cesaretlendiren sevgili annem Şengül ALTAY ve babam İdris ALTAY'a

Hayatımın neşe kaynakları kardeşlerim; Nurşan ALTAY, Tuğba ALTAY, Murat Selim ALTAY'a,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Migren	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Semptomlar.....	4
2.1.4. Migren Atağının Klinik Aşamaları.....	5
2.1.5. Migrenin Sınıflaması	6
2.1.6. Migren Patofizyolojisi	9
2.1.7. Kutanöz Allodini	15
2.1.8. Kinezyofobi	17
2.1.9. Gastrointestinal Sistem Semptomları	18
2.1.10. Değerlendirme	22
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışmanın Dizaynı	27
3.2. Bireyler	27
3.3. Değerlendirme	30
3.3.1. Fiziksel, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	30
3.3.2. Migrene Bağlı Özür Değerlendirme Ölçeği	31
3.3.3. Allodini Semptom Kontrol Listesi	31
3.3.4. Tampa Kinezyofobi Ölçeği	32
3.3.5. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği	32
3.3.6. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi	33
3.4. İstatistiksel Yöntem	33

4. BULGULAR	35
4.1. Fiziksel, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	35
4.2. Migrenin Klinik Parametreleri	37
4.2.1. Kutanöz Allodini Düzeyleri	39
4.2.2. Kinezyofobi Düzeyleri	39
4.2.3. Gastrointestinal Sistem Semptom Şiddetinin Değerlendirilmesi ve Mide-Bağırsak Rahatsızlıkları Varlığı	40
4.2.4. Fiziksel Aktivite Düzeyleri	41
4.3. Kutanöz Allodini Şiddeti ile Ağrı Karakteristiği ve Özür Durumu Arasındaki İlişki	42
4.4. Kutanöz Allodini Şiddeti ile Kinezyofobi, Gastrointestinal Sistem Semptom Şiddeti ve Fiziksel Aktivite Düzeyi Arasındaki İlişki	43
4.5. Kutanöz Allodini Derecesi ile Kinezyofobi Düzeyi Arasındaki İlişki	44
4.6. Kutanöz Allodini Derecesi ile Mide Rahatsızlığı Bulunma Durumu Arasındaki İlişki	45
4.7. Kutanöz Allodini Derecesi ile Bağırsak Rahatsızlığı Bulunma Durumu Arasındaki İlişki	46
4.8. Kutanöz Allodini Derecesi ile Fiziksel Aktivite Düzeyi Arasındaki İlişki	47
4.9. Kinezyofobi Durumunu Etkileyen Değişkenlerin Belirlenmesi	48
4.10. Gastrointestinal Sistem Semptomlarını Etkileyen Değişkenlerin Belirlenmesi	49
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER	81
Ek-1. Etik Kurul Onay Belgesi	81
Ek-2. Bilgilendirilmiş Onam Formu	82
Ek-3. Değerlendirme Formu	83
Ek-4. Migrene Bağlı Özür Değerlendirme Ölçeği	85
Ek-5. Allodini Semptom Kontrol Listesi	86
Ek-6. Tampa Kinezyofobi Ölçeği	87

Ek-7. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği	88
EK-8. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi	90
Ek-9. Özgeçmiş	92



ÖZET

Migrenli Bireylerde Kutanöz Allodini Şiddeti ile Kinezyofobi ve Gastrointestinal Sistem Semptom Şiddeti Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Bu çalışmanın amaçları; migren tanılı bireylerde kutanöz allodini (KA) şiddeti ile kinezyofobi ve gastrointestinal sistem (GİS) semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemek ve risk faktörlerini araştırmaktır.

Çalışmaya dâhil edilen 144 migren tanılı bireyin ağrı karakteristiği ve klinik parametreleri sorgulandı. Migrene bağlı özür durumu, KA, kinezyofobi, GİS semptomları ve fiziksel aktivite düzeyleri sırasıyla Migrene Bağlı Özür Değerlendirme Ölçeği (MİDAS), Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASKL), Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ), Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSDÖ), Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ-7) ile değerlendirildi.

Migrenli bireylerde; KA şiddeti ile ağrı şiddeti ($r=0.111$; $p=0.184$), atak sayısı ($r=0.129$; $p=0.123$), atak süresinin ($r=-0.044$; $p=0.602$) ilişkili olmadığı ve özür durumunun ($r=0.178$; $P<0.05$) zayıf ilişkili olduğu görüldü. KA ile kinezyofobinin ilişkili olduğu bulundu ($p<0.001$). Ayrıca KA şiddeti ile GSDÖ-total skoru ($r=0.336$; $p<0.001$), GSDÖ alt kategorilerinden abdominal ağrı ($r=0.323$; $p<0.001$), hazımsızlık ($r=0.257$; $p<0.05$), konstipasyonun ($r=0.371$; $p<0.001$) ilişkili olduğu saptandı. Fakat KA şiddeti ile GSDÖ alt kategorilerinden reflü ($r=0.149$; $p=0.075$) ve diyare ($r=0.072$; $p=0.391$) arasında ilişki görülmedi. KA şiddeti ile fiziksel aktivite düzeyi arasında ise ilişki görülmedi ($r=0.127$; $p=0.128$). Kinezyofobi için atak sıklığı ($p=0.015$), atak süresi ($p=0.035$) ve KA varlığının ($p<0.001$) birer risk faktörü olduğu bulundu. KA olanlarda kinezyofobi, KA olmayanlara göre 5 kat daha fazlaydı. Buna ek olarak; atak sıklığı ($p=0.027$) ve KA varlığı ($p=0.004$) GİS semptomları için risk faktörleri olarak tespit edildi.

Çalışmanın sonucunda, migrende KA ile kinezyofobi ve GİS semptomları arasında ilişki görüldü. Ayrıca KA'nın, kinezyofobi ve GİS semptomları için risk faktörü olduğu saptandı. Kliniklerde migrenli bireylerde KA araştırılmalı, KA'sı bulunanlarda kinezyofobi ve GİS semptomları açısından değerlendirilme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fiziksel aktivite, gastrointestinal semptom, kinezyofobi, kutanöz allodini, migren.

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between the Severity of Cutaneous Allodynia with the Severity of Kinesiophobia and Gastrointestinal System Symptom in Individuals with Migraine

This study aimed to examine the relationship between cutaneous allodynia (CA) severity, kinesiophobia, and gastrointestinal system (GIS) symptom severity and to investigate risk factors in individuals diagnosed with migraines.

The pain characteristics and clinical parameters of 144 individuals diagnosed with migraine included in the study were questioned. Migraine-related disability, CA, kinesiophobia, GIS symptoms and physical activity levels were evaluated with Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS), Allodynia Symptom Checklist (ASC), Tampa Kinesiophobia Scale (TKS), Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-7), respectively.

It was seen that there was no correlation between the severity of CA and the severity of pain ($r=0.111$; $p=0.184$), the number of attacks ($r=0.129$; $p=0.123$), the duration of attacks ($r=-0.044$; $p=0.602$), and it was weakly associated with disability ($r=0.178$; $P<0.05$). Kinesiophobia was associated with CA ($p<0.001$). Additionally; CA severity were associated with GSRS-total score ($r=0.336$; $p<0.001$), abdominal pain ($r=0.323$; $p<0.001$), indigestion ($r=0.257$; $p<0.05$), and constipation ($r=0.371$; $p<0.001$). However, there was no relationship between the severity of CA and reflux ($r=0.149$; $p=0.075$), diarrhea ($r=0.072$; $p=0.391$). There was no correlation between the severity of CA and the level of physical activity ($r=0.127$; $p=0.128$). Frequency of attacks ($p=0.015$), duration of attacks ($p=0.035$) and presence of CA ($p<0.001$) were found to be risk factors for kinesiophobia. Kinesiophobia was five times higher in those with CA than in those without CA. Frequency of attacks ($p=0.027$) and presence of CA ($p=0.004$) were found to be risk factors for GIS symptoms.

Consequently, there was a relationship between CA and kinesiophobia and GIS symptoms in individuals with migraines. Additionally, CA was found to be a risk factor for kinesiophobia and GIS symptoms. CA should be investigated in individuals with migraine in clinics, and those with CA should be evaluated in terms of kinesiophobia and GIS symptoms.

Keywords: Physical activity, gastrointestinal symptom, kinesiophobia, cutaneous allodynia, migraine.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ASKL	: Allodini Semptom Kontrol Listesi
B	: Regresyon Katsayısı
CGRP	: Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptit
dk	: Dakika
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GSDÖ	: Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği
ICDH	: International Classification of Headache Disorders
IHS	: International Headache Society
IL-1 β	: İnterlökin-1 β
IPAQ	: International Physical Activity Questionnaire
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
KA	: Kutanöz Allodini
Kg	: Kilogram
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyon
LPS	: Lipopolisakkarit
m	: Metre
Maks	: Maksimum
MET	: Metabolik eşdeğer
MİDAS	: Migrene Bağlı Özür Değerlendirme Ölçeği
Min	: Minimum
N	: Sayı
NADS	: Numerik Ağrı Derecelendirme Skalası
p	: İstatiksel Yanılma Payı
r	: Korelasyon Katsayısı
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
SS	: Standart Sapma
TG	: Trigeminal Ganglion

TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
TNK	: Trigeminal Nükleus Kaudalis
V	: Cramer's V değeri
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
X	: Ortalama



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kortikal yayılan depresyon ve trigeminovasküler sistem.....	11
Şekil 2.2. Trigeminoasküler sistemin anatomisi.	13
Şekil 2.3. Migrende bağırsak mikrobiyotasının rolü.	21
Şekil 3.1. Katılımcıların akış şeması.....	29



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. ICHD-3 kriterlerine göre baş ağrıları sınıflaması .	7
Tablo 2.2. ICHD-3 kriterlerine göre migren sınıflaması	7
Tablo 2.3. GİS rahatsızlıkları ve migren ile bilinen ilişkileri.	19
Tablo 3.1. Korelasyon katsayılarına göre ilişki kuvveti.	34
Tablo 4.1. Migrenli bireylerin fiziksel, sosyodemografik ve klinik özellikleri.	36
Tablo 4.2. Migrenli bireylerin klinik parametreleri.	38
Tablo 4.3. Migrenli bireylerin kutanöz allodini düzeyleri.	39
Tablo 4.4. Migrenli bireylerin kinezyofobi düzeyleri.	40
Tablo 4.5. Migrenli bireylerde gastrointestinal sistem semptom değerlendirilmesi ve mide-bağırsak rahatsızlıkları varlığı.	41
Tablo 4.6. Migrenli bireylerin IPAQ-7 skoru ve fiziksel aktivite düzeyleri.	42
Tablo 4.7. Kutanöz allodini şiddeti ile ağrı karakteristiği ve özür durumu arasındaki ilişki.	43
Tablo 4.8. Kutanöz allodini şiddeti ile kinezyofobi ve gastrointestinal sistem semptom şiddeti arasındaki ilişki.	44
Tablo 4.9. Kutanöz allodini derecesi ile kinezyofobi düzeyi arasındaki ilişki.	45
Tablo 4.10. Kutanöz allodini derecesi ile mide rahatsızlığı bulunma durumu arasındaki ilişki.	46
Tablo 4.11. Kutanöz allodini derecesi ile bağırsak rahatsızlığı bulunma durumu arasındaki ilişki.	47
Tablo 4.12. Kutanöz allodini derecesi ile fiziksel aktivite düzeyi arasındaki ilişki.	48
Tablo 4.13. Kinezyofobi durumunu etkileyen değişkenlerin belirlenmesi.	49
Tablo 4.14. Gastrointestinal sistem semptomlarını etkileyen değişkenlerin belirlenmesi.	50

1. GİRİŞ

Migren; genetik duyarlılığı olan kişilerde; orta ve şiddetli baş ağrısı atakları ile karakterize genellikle tek taraflı ve/veya zonklayıcı, rutin fiziksel aktivite ile tetiklenebilen, bulantı, kusma, fotofobi (ışığa karşı hassasiyet), fonofobi (sese karşı hassasiyet) ve ozmofobinin (kokuya karşı hassasiyet) eşlik ettiği toplumda yaygın görülen bir primer baş ağrısıdır (1). Migrenin yetişkinlerde görülme sıklığı yaklaşık olarak %11'dir (2) ve dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda en yüksek engellilik nedenlerinden biri olduğu belirtilmektedir (1).

Migren atakları ile ilişkili şiddetli baş ağrısı dışındaki semptomlar ve eşlik eden problemler sıklıkla migren özür durumunu arttırmaya neden olur. Bunlar arasında kutanöz allodini (KA), görsel bozukluklar, gastrointestinal ve vestibüler semptomlar, kinezyofobi, huzursuz bacak sendromu ve psikolojik problemler yer almaktadır (3). Tetikleyici faktörler tarafından meydana gelen, ataklarla seyreden ve oluşma mekanizmasında birçok mekanizmadan etkilendiği düşünülen migrenin; nöral ve vasküler değişiklikler sonucunda oluştuğu bildirilmektedir. Baş ağrısı ataklarının altında yatan ana neden ise trigeminal vasküler sistemin anormal aktivasyonudur (4).

Kutanöz allodini, normal cilt veya kafa derisinin ağrısız uyarılmasına rağmen hissedilen ağrı algısı olarak tanımlanır. KA'nın, hem intrakraniyal hem de ekstrakraniyal yapılardan ağrı inputları alan trigeminal nükleus kaudalisteki (TNK) nöronların sensitizasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (5). Santral sensitizasyon, santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal ve/veya eşik altı olan afferent inputlara karşı verilen yanıtların artması şeklinde belirtilir. Trigeminovasküler yolun, periferalden santral nöronlarına kadar nöronal sensitizasyonun ilerlemesi migren baş ağrısına atfedilen birçok klinik durumu açıklayabilir (6). Kutanöz allodini; klinik olarak sensitizasyon ile bağlantılı olup migrenin kronikleşmesi ve daha kötü prognoz için potansiyel bir risk faktörüdür. Migrenli bireylerin %60'ında KA görülmektedir (7). Migrenli bireylerde yapılan bir çalışmada KA'sı olmayanlara kıyasla, KA'lı olanlarda ağrı şiddeti ve anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu ve uyku kalitesinin bozulduğu görülmüştür (8).

Ayrıca KA; migren atak sıklığı, şiddeti, özür durumu, diğer migrene eşlik eden semptomlar ile ilişkili bulunmuştur ve migrenli bireylerde dikkate alınması gereken önemli bir semptom olduğu vurgulanmıştır (9).

Kinezyofobi, genellikle kişide ağırlı bir deneyim veya herhangi bir travmadan kaynaklı olarak gelişen fiziksel aktivite ve egzersize karşı normal olmayan aşırı düzeyde korku duyma ve kaçınma durumudur (10). Kinezyofobinin gelişmesinde santral sensitizasyonun etkili olabileceği düşünülmektedir (11). Son dönemde yapılan bir çalışmanın sonucunda migrenli bireylerin %53'ünün kinezyofobisinin olduğu ve daha şiddetli KA'nın kinezyofobi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (12). Migrende KA varlığı ve şiddeti ile kinezyofobi ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Ayrıca migrenli bireylerde, migrene sahip olmayan bireylere göre gastrointestinal sistem (GİS) bozukluklarının daha yüksek oranlarda gözlemlendiği yapılan birçok çalışma tarafından ifade edilmiştir (13,14). Beyin ve gastrointestinal traktus; nöral, endokrin ve immün yollarla güçlü bir şekilde bağlantılıdır (15). İletişim sadece beyinden bağırsağa değil, iki yönlü olarak gerçekleşir. Bağırsak mikrobiyotasının; bağırsak-beyin ekseninde bulunan rolü hakkındaki bulgular, GİS'in migren gibi nörolojik hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (16). Yapılan diğer bir çalışmada da migrenli bireylerde; KA varlığının anksiyete, depresyon ve kronik ağrı durumları (fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve irritabl bağırsak sendromu (İBS)) ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (17). Ancak bilginiz dâhilinde migrende sık görülen ve santral sensitizasyonla ilişkili olan KA varlığı ile GİS semptomları arasındaki ilişkiyi ayrıntılı olarak araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Fiziksel aktivite; kişilerin spor, egzersiz, günlük yaşamda yer alan hobilerine veya aktivitelerine kadar tüm hareketlerini kapsar (18). Düşük fiziksel aktivite seviyelerinin daha yüksek migren prevalansı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (19). Diğer bir yandan da migrenli bireyler; sıklıkla fiziksel aktivitenin ataklarını tetiklediğini ve ataklar sırasında ağrılarının kötüleştiğini bildirirler (20,21). Aktivite sebebiyle tetiklenen migren ataklarının yaşam boyu prevalansı %38 olarak belirlenmiş ve bunu bildiren bireylerin yarısından çoğunun ataklarını tetikledikleri gerekçesiyle aktiviteden kaçındıklarını ifade etmişlerdir (22). Yapılan klinik deneysel çalışmalar sonucunda da; kişilerde düşük fiziksel aktivitenin, azalmış ağrı eşiği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (23,24). Diğer birçok migren semptomuyla ilişkili olduğu ifade edilen santral

sensitizasyon varlığının (25,26); fiziksel aktivite ile ağrının kötüleşmesinde de önemli bir etken olabileceği böylece fiziksel aktivite düzeyini etkileyebileceği düşünülmektedir (27). Fakat bilginiz dâhilinde, migrende santral sensitizasyon ve/veya etkilerinin fiziksel aktivite ile ilişkisi araştırılmamıştır.

Sonuç olarak migrenli bireylerde; KA, kinezyofobi, GİS semptomları, fiziksel aktivite düzeyinin santral sensitizasyona bağlı olarak ortak patogeneze den etkilenebileceği düşünülmektedir. Migrende santral sensitizasyonun önemli ve kolay tanımlanabilen bir işareti olan KA'nın, kinezyofobi, GİS ve fiziksel aktivite üzerindeki etkileri incelenmelidir. Bu çalışmanın amaçları; migrenli bireylerde KA şiddeti ile kinezyofobi ve GİS semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemek ve risk faktörlerini araştırmaktır. Buna göre çalışmanın hipotezleri şu şekildedir:

Hipotez 1: Migrenli bireylerde KA şiddeti ile kinezyofobi arasında ilişki vardır.

Hipotez 2: Migrenli bireylerde KA şiddeti ile GİS semptom şiddeti arasında ilişki vardır.

Hipotez 3: Migrenli bireylerde ağrı karakteristiği (ağrı şiddeti, atak sayısı, atak süresi), kinezyofobi için bir risk faktörüdür.

Hipotez 4: Migrenli bireylerde özür durumu, kinezyofobi için bir risk faktörüdür.

Hipotez 5: Migrenli bireylerde KA, kinezyofobi için bir risk faktörüdür.

Hipotez 6: Migrenli bireylerde ağrı karakteristiği (ağrı şiddeti, atak sayısı, atak süresi), GİS semptomları için bir risk faktörüdür.

Hipotez 7: Migrenli bireylerde özür durumu, GİS semptomları için bir risk faktörüdür.

Hipotez 8: Migrenli bireylerde KA, GİS semptomları için bir risk faktörüdür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

2.1.1. Tanım

Migren; ataklarla tekrarlayan, günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilen özürüllülüğe sebep olan, multifaktöriyel ve toplumda yaygın olarak görülen genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülen nörovasküler primer bir baş ağrısı bozukluğudur. Migren baş ağrısı tipik olarak; genellikle tek taraflı, zonklayıcı ve orta veya şiddetli ağrı karakteristiğine sahip, yoğunluğu rutin fiziksel aktivite ile artabilen, mide bulantısı, kusma ve/veya fotofobi ve fonofobi eşlik edebilmektedir (1,28).

2.1.2. Epidemiyoloji

Migren prevalansı yaşa, cinsiyete, etnik köken vb. faktörlere göre değişkenlik gösterir. Beyaz ırkta en yüksek oranlarda görülür (29) ve dünya çapında 1.02 milyar insanı etkilemektedir. Migren en çok Avrupa'da (%15) ve en az Afrika'da (%5) görülmektedir (2). Yetişkin popülasyonlarda, kadınlar için %3.3 ila %21.9 ve erkekler için %0.7 ila %16.1 arasında prevalansı değişmektedir. Türkiye genelinde migren yaygınlığını araştırılan bir çalışmada, migrene sahip bireylerin oranı % 16.4 (erkeklerde % 8.5 ve kadınlarda % 24.6) bulunmuştur. Migren prevalansı 35-40 yaş arası kadınlar arasında en yüksek oranda görülürken, erkeklerde yaş grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Türkiye'nin farklı bölgeleri arasında yapılan çalışmalarda, migren yaygınlığı değişkenlik göstermektedir (30).

2.1.3. Semptomlar

Migren baş ağrısına her zaman diğer klinik semptomlar da eşlik eder (34). Fotofobi, fonofobi ve ozmofobi ile kendini gösteren sensoriyal hipereksitabilite (duyusal aşırı uyarılabilirlik) sıklıkla yaşanır. Hastalar tarafından en sık bildirilen migren ile ilişkili semptomlar; ağrı, mide bulantısı, kusma, visual sorunlar ve baş dönmesidir (35).

Silberstein ve ark. tarafından değerlendirilen 500 migren hastasının % 90'ından fazlası mide bulantısı ve bu kişilerin yaklaşık üçte biri her atak sırasında mide bulantısı yaşadığı ve yaklaşık % 70'inde kusma meydana geldiği görülmüştür (34). Diğer semptomlar arasında tat anormallliği, burun tıkanıklığı, tenesmus (sürekli ıkınma hissi), poliüri, solukluk ve terleme görülebilmektedir (34,35).

2.1.4. Migren Atağının Klinik Aşamaları

Migren atağı; saatler/günler arasında sürebilen karmaşık olaylar zincirinden oluşur. Bir migren atağının aşamaları; prodrom, aura, baş ağrısı, postdrom şeklinde sınıflandırılır. (36).

Prodrom Aşaması

Çoğu migren hastasında bir atağın ilk semptomlarının, aura veya baş ağrısından saatler öncesine kadar ortaya çıkan "ön işaretler" olduğu iyi bilinmektedir. Baş ağrısının öncesinde en sık bildirilen semptomlar; yorgunluk, sinirlilik hâli, konsantrasyon güçlüğü, ruh hali değişikliği, esneme, boyun tutulması, fonofobi ve bulantıdır. Bildirilen diğer semptomlar arasında iştahta değişiklik, yemek yeme isteği, şişkinlik, piloereksiyon ve diğerlerinin yanı sıra yüz ifadesinde ve/veya vücut algısındaki değişikliklerdir (37,38). Bazı semptomlar baş ağrısı aşamasından önce meydana gelip kaybolurken, diğer bazı semptomlar baş ağrısı sırasında da ortaya çıkabilir veya baş ağrısının kaybolmasından çok sonra devam edebilir (39).

Aura Aşaması

Migren ataklarının yaklaşık üçte birinden önce aura yaşanmaktadır (40). Prodrom evresinde olduğu gibi, migren aurası genel olarak baş ağrısı ve baş ağrısı evresiyle ilişkili diğer semptomlardan önce gelen atağın ayrı bir aşaması olarak görülmüştür. Bu görüş, kortikal yayılan depresyonun (KYD) nosiseptif yolların aktivasyonuna neden olabileceğini ve KYD ile ilişkili kortikal aktivasyonun baş ağrısının doğrudan bir nedeni olabileceği hipotezini gösteren hayvan çalışmaları ile güçlendirilmiştir (41). Yapılan birçok çalışma tarafından migren aurası sırasında hipoperfüzyon, hiperperfüzyon, hipometabolizma, vazojenik ödem ve kan-beyin bariyerinin bozulması vb. fizyolojik yanıtların gözlemlenebileceği bulunmuştur (42).

Ağrı Aşaması

Migrende genellikle tek taraflı ağrı yerleşimi ifade edilir. Ancak bazen bilateral veya tek taraflı olarak başlayıp gittikçe yayılma da gösterebilir (43). Ağrı evresinin genellikle çocuklarda 1-72 saat aralığında, yetişkinlerde ise 4-72 saat kadar sürdüğü belirtilmektedir. Bu evrede; diğer migren ile ilişkili semptomlar da eşlik edebilir (44). Migrende görülen semptom komplekslerinin, bağlantılı nöronal modüller tarafından meydana geldiği düşünülmektedir (45).

Postdrom Aşaması

Migren hastalarının çoğunda baş ağrısının geçmesinden saatler veya günler sonra (postdromal dönem) devam edebilen bazı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Görülen en yaygın semptomlar; yorgunluk, halsizlik, kafa derisinde hassasiyet, bilişsel zorluklar ve duygudurum değişiklikleridir. Baş ağrısı, baş dönmesi ve gastrointestinal semptomlar ise görülen diğer bazı durumlardır. Bu aşama, atağın bir parçası olduğu halde genellikle hastalar tarafından ilacın akut yan etkileri olduğu düşünülür (34,46).

2.1.5. Migrenin Sınıflaması

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin [International Headache Society (IHS)] 1988 yılında ilk kez baş ağrılarını sınıflamak amacıyla çoğunlukla uzman görüşlerine dayanan belli tanı kriterleri yayınlamıştır. Bu tanı kriterleri, 2004 ve 2013 yıllarında yeniden düzenlenmiş ve son hali 2018 yılının Ocak ayında yayınlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilmiş ve evrensel olarak kullanılan IHS tanı kriterleri ile birlikte klinik görüşme, fiziksel ve nörolojik muayene temelinde baş ağrıları sınıflandırılır (44).

Uluslararası Baş Ağrısı Bozukluklarının Sınıflandırması'nın [International Classification of Headache Disorders (ICDH)] tanı kriterlerince baş ağrıları iki ayrı grupta incelenir. Aşağıdaki Tablo 2.1'de bu sınıflandırma verilmiştir.

Tablo 2.1. ICHD-3 kriterlerine göre baş ağrıları sınıflaması.

ICHD-3 Baş Ağrıları Sınıflaması	
Primer Baş Ağrıları 1. Migren 2. Gerilim tipi baş ağrısı 3. Trigeminal otonomik sefaljiler (küme tipi baş ağrısı, paroksizmal hemikrani vb.) 4. Diğer birincil baş ağrısı bozuklukları	Sekonder Baş Ağrıları 1. Baş ve/veya boyundaki travma veya yaralanma ile ilişkili baş ağrısı 2. Kranial ve/veya servikal vasküler bozukluğa atfedilen baş ağrısı 3. Vasküler olmayan intrakraniyal bozukluğa atfedilen baş ağrısı 4. Herhangi bir madde alımı ve/veya yoksunluğuna atfedilen baş ağrısı 5. Enfeksiyona bağlı oluşan baş ağrısı 6. Homoeostazis bozukluğuna bağlı oluşan baş ağrısı 7. Kafatası, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer yüz veya servikal yapı bozukluğuna atfedilen baş ağrısı veya yüz ağrısı 8. Psikiyatrik bozukluğa atfedilen baş ağrısı

Primer baş ağrısı grubunda yer alan migren, genel itibariyle aşağıdaki sınıflamaya ayrılarak teşhis edilir (44). Aşağıda Tablo 2.1’de bu sınıflandırma verilmiştir.

Tablo 2.2. ICHD-3 kriterlerine göre migren sınıflaması.

ICHD-3 Migren Sınıflaması; (39)	
1. Migren 1.1 Aurasız Migren 1.2 Auralı migren 1.2.1 Tipik auralı migren 1.2.1.1 Baş ağrılı tipik aura 1.2.1.2 Baş ağrısız tipik aura 1.2.2 Beyin sapı auralı migren 1.2.3 Hemiplejik migren 1.2.3.1 Ailevi hemiplejik migren 1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren 1.2.4 Retina migren	1.3 Kronik migren 1.4 Migren komplikasyonları 1.5 Olası migren 1.5.1 Aurasız olası migren 1.5.2 Auralı olası migren 1.6 Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar 1.6.1 Tekrarlayan gastrointestinal rahatsızlık 1.6.2 Benign paroksizmal vertigo 1.6.3 İyi huylu paroksizmal tortikollis

Aurasız Migren

Tekrarlayan 4 ila 72 saat aralığında olabilen baş ağrısı atakları ile karakterize klinik bir sendromdur (44). Aurasız migren, migren hastalarının yaklaşık % 70'ini etkileyen en yaygın migren türüdür (47). Aurasız migrenin yaşam boyu yaygınlığı % 8, kadın/erkek oranı; 1:7 şeklindedir (48).

Auralı Migren

Auralı migren; genellikle kademeli olarak gelişen, baş ağrısı ve ilişkili migren semptomlarının izlediği tek taraflı tamamen geri dönüşümlü olan görsel, duyuşal veya diğer merkezi sinir sistemi semptomlarının eşlik ettiği dakikalarca süren tekrarlayıcı migren atakları ile karakterizedir (44). Auralı migrenin yaşam boyu yaygınlığı %5, erkek/kadın oranı; 1:2 şeklindedir. Kadınların erkeklere göre aurasız migrene sahip olma olasılığı auralı migrene göre önemli ölçüde daha yüksektir (48). Migrenli bireylerde; görsel, işitsel, duyuşal ve konuşma ile ilişkili çeşitli aura bulguları görülebilmektedir. Auralı migrene sahip bireylerin %90'ından fazlasında ortaya çıkan en yaygın aura türü görsel auralardır (49). Görsel aura; görme alanında genişleyen parlak şekiller, karanlık noktalar, zig zaglar, parlayan ışıklar veya görme alanının yarısını görememe şeklinde oluşabilmektedir. Diğer bir aura türü; başlangıç noktasından yavaşça hareket eden vücudun, yüzün, dilin bir bölümünü etkileyen iğnelenme hissi ve/veya hissizlik şeklinde olabilen duyuşal auralardır. İşitsel aura ise kulakta çınlama ve uğultu şeklinde olabilmektedir. Daha nadir görülen konuşmayla ilişkili auralar; kelime bulmakta güçlük, konuşurken takılma vb. şeklinde hafif olabileceği gibi bir disfazi tablosu da görülebilmektedir. Auralar, genellikle 5-60 dakika arasında sürebilmektedir (44).

Kronik Migren

Kronik migren, en az 3 aydır bir ayın 15 gün ya da daha fazlasında baş ağrısının olduğu ve bu ağrılardan 8'inin migren atağı türünde olduğu baş ağrıları olarak tanımlanmaktadır. Toplumda kronik migren yaklaşık %1.4-2.2 oranında görülmektedir. Migren ağrılarının kronik hale geldiği bireylerdeki patogenezin; biyokimyasal düzeyde glutamat, glisin gibi transmitterler ve tirozin metabolizmasındaki değişikliklerin katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (50).

2.1.6. Migren Patofizyolojisi

Migren patofizyolojisine yönelik teoriler; başlangıçta migrenin vasküler temelinden, nöral disfonksiyonun önemini vurgulayan daha karmaşık güncel teorilere doğru ilerlemiştir (5). Özellikle son altmış yılda migrenin vasküler, nöral veya nörovasküler bir bozukluk olduğunu belirten farklı birçok teori ifade edilmiştir ancak herhangi bir mekanizma üzerine hâlâ ikna edici bir fikir birliği sağlanamamıştır (51). En son ifade edilen migren teorisi; beyin sapında ve özellikle TNK'da sensoriyal inputlarının değiştiğini öne süren hipotezdir ve migrenin semptomatik özelliklerinin birçoğunu açıklayabilmiştir (5). Genel olarak migren baş ağrısının trigeminovasküler ağrı yolunun aktivasyonuna ve duyarlılığına bağlı olduğunu (52,53) ve kortikal yayılan depresyonun (KYD) migren aurasının nörofizyolojik ilişkisi olduğuna inanılmaktadır (52,54). Kortikal yayılan depresyonun, başlama ve yayılma mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır (55). Bir migren atağının başlaması için kortikal yayılan depresyona yatkınlığı ve trigeminovasküler ağrı yolağının epizodik aktivasyonuna yol açan birincil beyin fonksiyon bozukluğunun/fonksiyonlarının mekanizmaları büyük ölçüde bilinmemektedir ve bu mekanizmalar migren nörobiyolojisindeki açıklanması gereken temel konulardır. Bilinen migren ataklarının başlama mekanizması; intrinsik serebral faktörler, tri-nitrogliserin gibi nitrik oksit, kortikotropin salgılayan hormon, proinflamatuvar sitokinler ve dura materde bulunan mast hücrelerinin degranülasyonu ile tetiklenebilmektedir (56,57). Açıklanmayı bekleyen diğer konular ise migren ağrısının başlaması, devam etmesi ve sonlandırılması mekanizmaları ile ilgilidir (58). İlaveten migren, % 50'ye varan yüksek kalıtsallık tahminlerine ve olası bir poligenik multifaktöriyel kalıtıma sahip karmaşık bir genetik bozukluk olduğu belirtilmektedir. Migrenin çoklu genler ve gen-çevre etkileşimlerine bağlı olması yaygın duyarlılığa sahip olan varyantlarının tanımlanmasını engellemiştir. Tanımlanmış olan duyarlı gen lokuslarının çoğu üzerinde de fikir birliği sağlanamaması muhtemel klinik ve genetik heterojenliği yansıtabileceği fikrini güçlendirmektedir (59,60).

Vasküler Teori

20.yy sonlarında migreni açıklamak amacıyla ilk olarak bir bölümü Wills tarafından önerilen ve ayrıntılı olarak Wolff tarafından ifade edilen teori, migren ağrısının ağrıya duyarlı kraniyal damarların vazodilatasyonundan kaynaklandığını bildirmektedir (61). Buna göre bir migren atağı aşağıda belirtilen dört dinamik olaydan

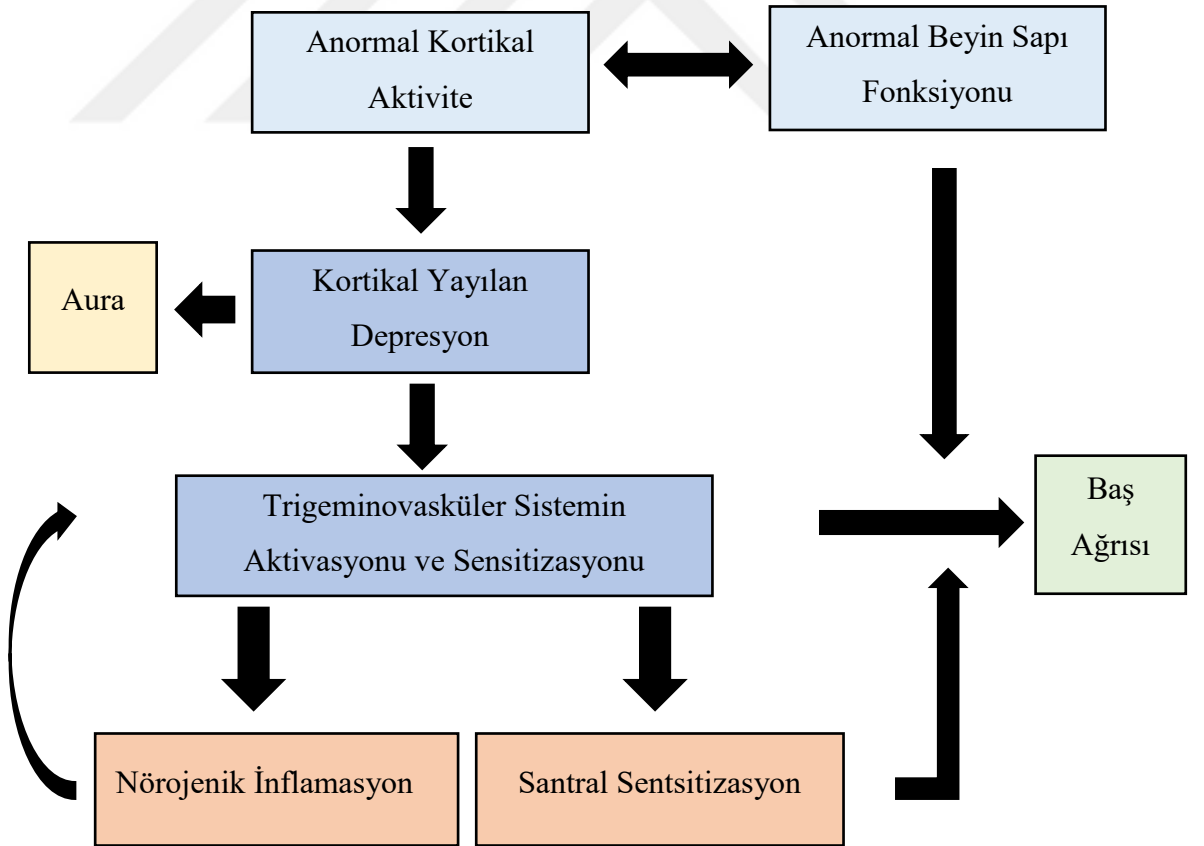
meydana gelmektedir. Bunlar sırasıyla; migren uyaran veya aurasıyla ilişkili olan başlangıçtaki serebral vazokonstriksiyon, Wolff'un migren ağrısının nedeni olarak kabul ettiği ekstrakraniyal ve intrakraniyal vazodilatasyon, migren atağını sürdüren ve ağrıyı arttıran steril inflamasyon ve son olarak ikincil kas kasılmasıdır (62,63). Wolff'un fikirlerinin çoğu yapılan sonraki araştırmalar sonucunda reddedilmiştir. Yapılan bu araştırmalardaki deneysel ve klinik gözlemler; vazodilatasyonun migren ağrısına neden olması için gerekli ve yeterli bulmamıştır(64).

Kortikal Yayılan Depresyon ve Nöral Teori

Kortikal yayılan depresyon, korteks boyunca 3-5 mm/dk hızla hareket eden kısa süreli bir depolarizasyon dalgasıdır (65). Yavaş bir şekilde yayılan bu depolarizasyon dalgası, beyin aktivitesinin baskılanması ile nöral ve vasküler fonksiyonda değişiklikler içeren karmaşık olaylar zincirinden oluşur (66). Beyin iyonu homeostazisinin sağlanamaması, sinir hücrelerinden uyarıcı amino asitlerin dışarı akması ve artan enerji metabolizması KYD ile ilişkilidir. Migren mekanizmasında KYD'nin yer aldığını gösteren güçlü klinik ve deneysel kanıtlar vardır (65). 1940'lardaki tanımlamalardan bu yana, KYD'nin migren aurasının altında yatan mekanizma olduğu varsayılmıştır (66). Ancak bu teori, aurasız baş ağrısı çeken hastalar ve baş ağrısına yol açmayan herhangi bir auraya sahip olan hastalar için bir açıklama sağlayamamaktadır. Şu anki mevcut düşünce, tek başına KYD'den ziyade diğer birçok nöral yol ve uyaranın baş ağrısına neden olduğu yönündedir (67).

Kortikal yayılan depresyonu başlatan ayrıntılı moleküler mekanizmalar da henüz tam anlaşılamamıştır. Deneysel hayvan çalışmalarında uygulanan potasyum iyonu, iğne batması, glutamat ve elektriksel uyarılar KYD'ye neden olur bu da KYD'nin birincil nöronal-gliyal homeostaz dengesizliği tarafından tetiklendiğini gösterir (68). Yapılan benzer hayvan çalışmalarından elde edilen artan sayıda kanıtlar, KYD'nin trigeminal nosisepsiyonu aktive edebileceği böylece baş ağrısı mekanizmalarını tetikleyebileceği yönündedir (58). Kortikal yayılan depresyonun doğrudan nosiseptif etkisi şu bulgu ile gösterilmiştir; sadece KYD, dura materdeki nosiseptörlerin ve trigeminoservikal kompleksin yüzeysel ve derin laminalarındaki merkezi trigeminovasküler nöronların devam eden aktivitesinde uzun süreli bir artışa yol açabilmektedir (69). Bu hipotez, perivasküler trigeminal liflerden KYD tarafından tetiklenen kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) salınımının, KYD sırasında

ölçülen pial damarların geçici genişlemesine katkıda bulunduğu gösterilerek desteklenmektedir (70). Dural afferentlerin uzun süreli aktivasyonunun olası bir açıklaması, dura materdeki proinflamatuvar nöropeptidlerin salınımının meningeal nosiseptörlerin aktivasyonunu sürdüren ve sensitizasyonuna yol açan nörojenik inflamasyonu teşvik etmesidir (41,69). İlaveten KYD dalgası tarafından salınan mediyatörlerin duyarlılaşmaya ve ardından meningeal nosiseptörlerin sürekli aktivasyonuna yol açabileceği de öne sürülmüştür. Trigeminoservikal kompleksin nöronlarının uzun süreli aktivasyonu, trigeminoservikal komplekste reseptör artışına ve trigeminal olarak uyarılmış beyin sapı reflekslerinin aracılık ettiği orta meningeal arter içindeki kan akışında artış dâhil olmak üzere KYD'den kaynaklı diğer önemli santral etkileri vardır (41). Bu bilgiler, KYD'yi takiben ağrı matrisi içindeki hücreleri ve dokuları yönlendirmek için trigeminovasküler sistemden gelen normal olmayan girdilerin önemine değinmektedir (58). Elde edilen bu bulgular sonucunda nörojenik teori migreni, vasküler değişikliklerin nöronal disfonksiyonun bir sonucu olan nörolojik bir bozukluk olarak ele alınmasını sağlamıştır.



Şekil 2.1. Kortikal yayılan depresyon ve trigeminovasküler sistem.

Biyokimyasal Teori

Bu teori; migren atağı sırasında serotonin düzeyinin değişimine dayanmaktadır (71). Serotonin kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olur ve böylece nosiseptif ağrıyı etkiler (72). Düşük serotonin seviyelerinin kan damarlarının vazodilatasyonuna neden olduğu ve migreni tetiklediği belirtilmiştir (73). Migren hastaları genellikle baş ağrılarının kustuktan sonra geçtiğini bildirirler. Kusma, bağırsak hareketliliğini uyarır ve kandaki serotoninini yükseltir. Serotoninin; 5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak da adlandırılan bazik bir amin olduğu için muhtemelen değişen serotonin seviyelerinin beyinde migrene neden olan pH değişikliklerine yol açtığı öne sürülmüştür.

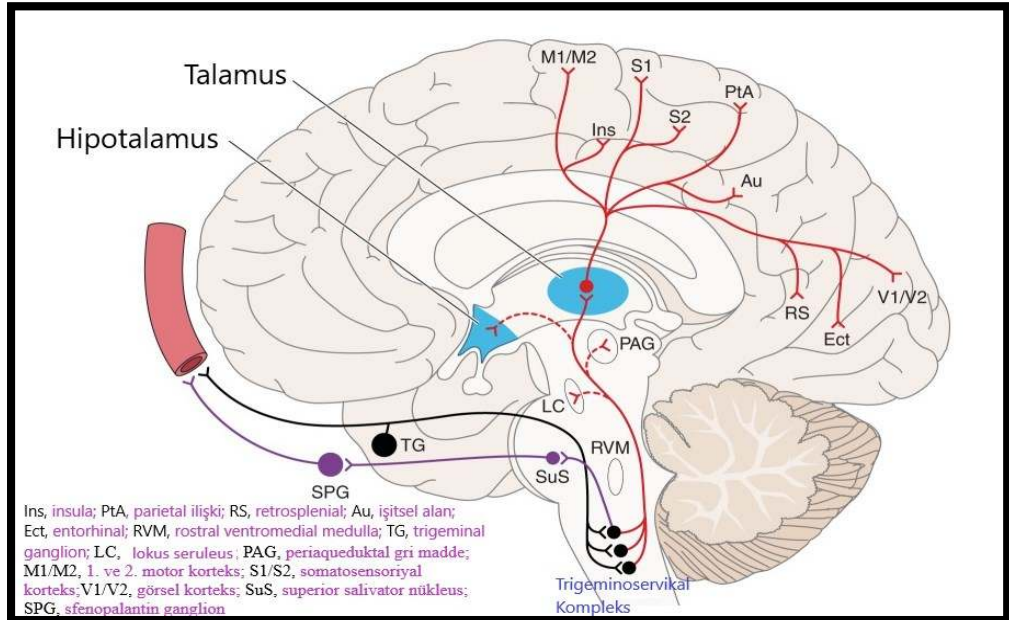
Beyinde normal seviyelerde endojen serotonin ve ayrıca sinapslarda serotonin artıran monoamin oksidaz inhibitörlerinin migren baş ağrılarını önleyebileceği ifade edilmektedir (74). Trigeminal sinirin ortaya çıktığı bölgede ve trigeminal gangliyonlarda bulunan nöronların çoğunun serotonerjik olduğu bulunmuştur (75,76). Serotonin sentezi hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilazı içerir (77) ve esas olarak monoamin oksidazlarının etkisiyle bozulur. Bu enzimler serotonin seviyelerini etkilediğinden, transkripsiyon, translasyon veya translasyon sonrası modifikasyon seviyelerindeki herhangi bir değişiklik, serotonin nörotransmisyon sistemini etkilemektedir (77). Serotonin agonistlerinin seçici olarak damar vazodilatörü olan peptid CGRP'nin yüksek serum seviyelerini normal düzeylere getirdiği gözlemlenmiştir. Serotonin reseptör sistemi, serotonerjik nörotransmisyonun kontrolünde merkezi bir rol oynar ve birçok davranışsal ve fizyolojik fonksiyonda belirgin bir şekilde yer alır (78). Yedi reseptör türünden 5-HT₁, 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörleri (özellikle 5-HT₁) trigeminal sinir uçlarında bulunmuştur ve migren aktivitesinin çoğundan sorumlu olduğu tespit edilmiştir (76,79).

Serotonine ek olarak, yapılan hayvan deneylerinde trigeminal ganglion nöronlarının yaklaşık yarısı nitrik oksit içerdiği bulunmuştur (74). Serotonin ve nitrik oksidin aynı nöronlardan kolokelize (eş dizimlilik) ve ilişkili olması muhtemeldir. Bir vazokonstriktör olan serotoninin tükenmesi, vazodilatör nitrik oksit salınımını artırır ve dolayısıyla bu durumda ağrı algılanır (76). İlâveten migren ağrı yolu boyunca nitrik oksit sentezleyen enzimlerin lokalizasyonu, nitrik oksidin migren mekanizmalarında rol oynadığını düşündüren diğer bir ayrıntıdır (80). Ayrıca son 30 yılda dopaminin de migren patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Literatürde migrenin mide bulantısı ve esneme gibi bazı uyarıcı semptomlarına dayanarak, migrenli bireylerin

dopamin agonistlerine karşı aşırı duyarlı olduğu belirtilmektedir. Çeşitli dopamin reseptör antagonistlerinin ve bir dizi dopaminerjik gen polimorfizminin migrende klinik etkinlik gösterdiğine dair birtakım ilişkilendirmeler mevcuttur (81).

Trigeminoservikal Kompleks

Trigeminal nükleus kaudalis, C1 ve C2 dorsal boynuzlarının yüzeyel laminasından gelen nöron grubu trigeminoservikal kompleks olarak kabul edilir. Trigeminoservikal kompleksteki nöronlar, meninkslerden ve servikal yapılardan gelen nosiseptif afferent girdi için ana nöronlardır bu nedenle baş ağrısının nöral substratlarıdır (67). Migren atağına eşlik eden baş ağrısı; frontal, temporal, parietal, oksipital ve üst servikal bölgeyi de kapsadığından dolayı migrenin, trigeminovasküler sistemin aktivasyonunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Trigeminoservikal kompleks; baş ve orofasiyal bölgeden talamus, trigeminotalamik yol, trigeminohipotalamik yol, kraniyal damarlar da dâhil olmak üzere beyinde daha üst ağrı işleme merkezlerine özellikle nosiseptif olmak üzere duyuşal ve visseral bilgileri iletmek için önemli bir aktarma merkezidir. İlâveten trigeminoservikal kompleks; migren semptomlarının oluşumunda rol oynadığı düşünülen merkezi sinir sisteminin tüm alanlarından girdi alan ve yansıtabilen ideal bir yerleşime sahiptir (82).



Şekil 2.2. Trigeminovasküler sistemin anatomisi.

Trigeminal ganglion (TG), intra ve ekstrakraniyal yapılarda (kan damarları) ve ayrıca spinal kordun trigeminoservikal kompleksinde sinaps yapan psödo-unipolar trigeminal primer afferentlere yol açar. Trigeminoservikal kompleks'ten gelen ikinci sıra nöronlar, üçüncü sıradaki talamokortikal nöronlar üzerinde sinaps yapan trigeminotalamik kanalda yükselir. Lokus seruleus (LC), periaqueduktal gri (PAG) madde ve hipotalamusta da doğrudan ve dolaylı çıkan yollar mevcuttur. Üçüncü sıra talamokortikal nöronlar sırasıyla birincil ve ikincil motor (M1/M2), somatosensoriyel (S1/S2) ve görsel (V1/V2) korteksleri içeren yaygın bir kortikal bölge ağı üzerinde sinaps yapar. Trigeminoservikal kompleksin superior salivator nükleusa (SuS) bir refleks bağlantısı vardır ve bu bağlantı sfenopalantin ganglion (SPG) aracılığıyla ekstra ve intrakraniyal yapılara parasempatik innervasyon sağlar (82).

Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyon, santral sinir sistemindeki nosiseptörlerin normal ve/veya eşik altı afferent girdiye karşı verilen yanıtın artması olarak tanımlanır. Bunun sonucunda uyaranlara karşı aşırı duyarlılık, zararlı olmayan uyaranlara karşı duyarlılık ve yaralanma alanı dışındaki uyaranların uyandırdığı artmış ağrı yanıtı algılanır (5,6). Bu bireylerde ayrıca basınç hiperaljezisi, özellikle dinamik taktıl allodini ve gelişmiş temporal sumasyon görülür. Membran uyarılabilirliğindeki artışların neden olduğu nosiseptif yollardaki nöronların ve devrelerin fonksiyonunda sinaptik etkinliğin yanı sıra azaltılmış inhibisyon da söz konusudur. Santral sensitizasyon; nöral hasar, inflamasyon ve aktiviteye yanıt olarak somatosensoriyel sinir sisteminin olağanüstü plastisitesinin bir göstergesidir (6). Migren patogeneziyle ilgili ortaya konan en son teorik gelişme, santral sensitizasyon kavramıdır (5). Santral sensitizasyon migren patogenezinde, özellikle akut atağın sonraki aşamalarında ve migrenin kronik formlarının gelişiminde kritik bir rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır (83). Trigeminovasküler yolun, periferalden santral nöronlarına kadar nöronal sensitizasyonun ilerlemesi migren baş ağrısına dâhil olan birçok klinik durumu açıklayabilir (6). Nosiseptif ağrı, normal olarak ağrıya neden olan uyaranların normal iletiminin bir sonucudur (örneğin; travma, aşırı sıcaklık, enfeksiyona bağlı iltihaplanma). Burada yaşanan ağrı yoğunluğuyla kabaca orantılı olarak fiziksel bir neden olduğuna dair bir durum söz konusudur. Bunun tam aksine nöropatik ağrı, normalde ağrıya neden olmayan veya sadece minimal ağrıya neden olan uyaranların

patolojik aktarımı veya patolojik işlenmesinin sonucudur. Nöropatik ağrı genellikle travma, enfeksiyon, iskemi veya diğer etiyolojilerle bağlantılı sinir hasarı ile ilişkilidir. Fakat migren, disfonksiyonel veya dismodülatör ağrı olarak adlandırılan üçüncü bir ağrı kategorisine girer. Hiperaleji ve allodini migrenin karakteristikleri olmasına rağmen, migren atağının ağrı ve ilişkili semptomlarından birincil olarak sorumlu olabilecek fiziksel ve nöronal hasar yoktur. Migren, başlangıçta duyarlı hale getirilmiş periferik nosiseptörler tarafından oluşturulan ağrı ile nosiseptif sistemdeki fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilir (5). İntrakraniyal meninksleri (hücre gövdeleri trigeminal ganglionda bulunan) innerve eden duyu nöronları, beyin sapındaki TNK ikinci derece nöronlarla sinaps yapar (84).

Migrenle en çok ilişkili olan bu nöronlar tarafından sergilenen iki tip nosiseptif özellik bulunmaktadır: kemosenzitivite ve sensitizasyondur. Kemosenzitivite, dinlenme durumunda belirli bir uyarana duyarsız olan bir nöronun, değiştirilmiş bir kimyasal ortam varlığında bu uyarana duyarlı hale getirildiği süreçtir. Sensitizasyon, yanıt için gereken uyarın azalırken, uyarana verilen tepkinin arttığı süreçtir. Bu süreçlerin ürettiği subjektif deneyim ya hiperaleji ya da allodini durumudur (85). Migren; etkilenen bireylerde duyarlı hale gelen nosiseptörler tarafından artan yoğunluktaki uyarınlarla (periferik sensitizasyon) spinal korda gelen uyarınlarla ortaya çıkar. Daha sonra santral sensitizasyon, ağrının daha da artmasına yol açar (anormal süreç). Periferik sensitizasyon, dural ve meningeal trigeminal nosiseptörlerin nöroinflamasyonuna bağlıdır. Bu sürecin başlatıcıları, auralı migrende görüldüğü gibi kortikal yayılan depresyon (4) veya aurasız migrende potansiyel bir tablo olan aşırı parasempatik aktivite ile otonomik disfonksiyon olabilir (86).

2.1.7. Kutanöz Allodini

Santral sensitizasyonun bir belirtisi olan KA, (87) normal cilt veya kafa derisinin ağrısız uyarılmasına (ısı, soğuk veya basınç gibi zararlı olmayan) rağmen hissedilen ağrı algısı olarak tanımlanır. Ağrı; saç tararken, tıraş yapılırken, duşta, gözlük veya küpe takılırken tetiklenebilir (5). Allodini, çeşitli ağrı sendromlarına eşlik eden bir özelliktir. Belirli patolojik koşullar altında, santral sensitizasyon adı verilen bir süreç olan düşük eşikli mekanik alıcılardan gelen girdilere merkezi ağrı sinyali veren nöronların yanıt verme yeteneğinde artış söz konusudur. Bu sürecin KA'nın patofizyolojik temeli olduğu düşünülmektedir (88).

Kutanöz Allodini ve Migren İlişkisi

Kutanöz allodini, uzun süredir migrende tanımlanmaktadır (89). KA'nın migren hastalarında yaygın olduğu ve %80'e kadar varan prevalans değerleri bildirilmiştir (7,90,91). Kutanöz allodini; migren atak sıklığı, ağrı şiddeti, özür durumu ve ilişkili diğer semptomları ile ilişkili bulunmuştur (87). Birçok migrenli bireyin baş ağrısı sırasında; saçlarını taramak, traş olmak, gözlük takmak, kafa derisine dokunmak gibi aktivitelerden kaçındıkları çünkü bu aktivitelerin yüz ve kafa derisini uyarak ağrılarını yoğunlaştırdığını ifade ettikleri bilinmektedir (25). Geçtiğimiz 10 yılda baş ağrılarında özellikle migrende, KA'nın patofizyolojisine büyük ilgi duyulmuştur (88). Migren patofizyolojisi, sadece meningeal perivasküler ağrı liflerinin aktivasyonunu değil, intrakranial yapılar ve ekstrakraniyal deri ve kaslardan gelen bilgileri işleyen santal ağrı nöronlarının da yanıt verebilirliğindeki (duyarlılaşma) artış ile bağlantılıdır (9). Hem intrakraniyal yapılardan hem de deriden ağrı inputları alan KA'nın, TNK'daki nöronların duyarlılaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (92). Son zamanlarda migren hastalarında migren atağı sırasında yapılan muayenede; ya sadece başın ipsilateralinde belirtilen ağrı alanı içinde (çoğunlukla görülen) (83) ya da başın ipsilateral ağrı alanının içinde ve dışında KA meydana geldiği gözlemlenmiştir (83,90,94). Burstein ve ark.'nın çalışmasında tanımladıkları migren hastasında, migren ağrısı başlangıcından bir saat sonra ipsilateral baş bölgesinde mekanik ve soğuk alodini gelişmeye başlarken iki saat sonra allodini kontralateral baş bölgesine ve ipsilateral ön kola yayıldığı bulunmuştur. Dört saat sonra mekanik ve soğuk alodini artmaya devam ederken ısı allodini de tespit edilmiştir. Bu çalışmanın klinik gözlemi sonucunda; trigeminovasküler ağrı yolu boyunca aşağıdaki olaylar dizisi önerilmektedir.

İlk öneri çevresel nosiseptörlerinin ilk aktivasyonundan birkaç dakika sonra, sensitizasyon başladığı ve intrakranial hipersensitivite semptomlarına aracılık edebileceğidir. İkinci öneri, periferik nosiseptörlerden gelen uyarılar, ikinci dereceden nöronları aktive ettiği ve sensitizasyonu başlattığı bu da ipsilateral baş bölgesinde KA gelişimine aracılık edebileceğidir. Diğer bir öneri ise; baştaki ipsilateral allodininin TNK'daki ikinci derece nöronların duyarlılığını yansıttığı ve bu alan dışındaki allodininin talamustaki üçüncü sıra nöronların duyarlılaşmasıyla ilişkili olabileceği yönündeydi. Böylece, KA'nın migren hastalarında belirlenmesi gereken önemli bir bulgu olduğu öne sürülmüştür (83).

2.1.8. Kinezyofobi

Kori ve ark. kinezyofobiyi, güçsüzlük ve yaralanmaya yatkınlık inancından kaynaklanan normal olmayan, zayıflatıcı ve yıkıcı olan hareket ve aktivite korkusu olarak tanımlamıştır (10). Günümüzde, kinezyofobinin daha geniş bir etki alanına sahip olduğu anlaşılmış ve tam olarak basit bir ağrı korkusu olarak açıklanamayacağı belirtilmiştir (95). Kinezyofobi daha kapsamlı bir şekilde, fiziksel ve/veya zihinsel bir rahatsızlıktan dolayı meydana gelen hareket etmekten kaçınma olarak da düşünülebilir. Aktivite seviyesini etkileyen, insan davranışlarındaki çeşitliliğin yanı sıra birçok faktör motor aktiviteye başlama konusunda motivasyon veya sınırlama oluşturabilir. Kinezyofobi durumunda, çeşitli savunma mekanizmaları ortaya çıkabilir. Bunlara hareket ve faaliyetten kaçınma olarak tanımlanan korkudan kaçınma davranışları da denilebilir. Bu savunma mekanizmalarının bazıları şöyledir; bastırma (bilinçli düzeyden çıkması), inkâr (harekete gerek yoktur düşüncesi), sahte tavır ve yansıtma (örneğin, spor taraftar davranışı) ya da en sık kullanılan rasyonelleştirmedir (akla yatkın hale getirme davranışı; örneğin, zamanım yok düşüncesi). Tipik psikosomatik semptomlar oldukça nadir görülür ve sadece kinezyofobik birey herhangi bir durumda aktiviteyi arttırmaya zorlandığında ortaya çıkma ihtimali vardır. Mevcut klinik gözlem ve çalışmalara göre kinezyofobiyi, kaçınma davranışı olarak ele almak en uygun gibi görünmektedir. Kinezyofobinin nedenleri ve yoğunluğunun teşhisine ihtiyaç olduğu açıktır (96).

Kinezyofobi ve Migren İlişkisi

Kinezyofobisi olan veya olmayan migren hastaları, fiziksel aktivitenin ağrılarını kontrol etmeye veya hafifletmeye yardımcı olamayacağına inanıyor. Ayrıca kinezyofobiye sahip olan bireyler egzersizin zararlı olabileceği görüşünü bildirmektedirler (12). Martins ve ark., migrenli bireylerin özellikle migren atağı sırasında başlarını hareket ettirmekten kaçındıklarını ve kinezyofobinin migreni gerilim tipi baş ağrılarından ayırt etmek için sensitif ve spesifik bir durum olduğunu ifade etmişlerdir (97). Kinezyofobinin, migrenin şiddetlenmesine (sıklık, süre veya kroniklikte) neden olup olmadığı konusunda herhangi bir fikir birliği yoktur. Fakat migren hastalarının hareketten kaçınma davranışına bağlı olarak düşük hareketliliğe sahip oldukları gösterilmiştir (12,97). Son dönemde yapılan bir çalışmada, migrenli bireylerin yalnızca % 13.9'u fiziksel olarak aktif bulunmuştur (98). Kinezyofobi,

özellikle kronik ağrı durumları için potansiyel kalıcı ve durumu kötüleştirebilen bir faktördür. Ayrıca yaşam kalitesi üzerinde önemli düzeyde olumsuz bir etkiye sahiptir (99). Kinezyofobi, migren patofizyolojisi ile açıklanabilen, kişilerde belirlenmesi kolay bir semptomdur. Kinezyofobi meninksleri, intrakraniyal dolaşımı ve vestibüler sistemi içeren farklı patofizyolojik olaylar ile açıklanabilir (53). En iyi açıklayabilecek hipotezin; meningeal veya meningovasküler olduğu ifade edilmiştir (97). Perivasküler meningeal nörojenik inflamasyon migren atağının da bir parçası olduğu bilinmektedir (53). İlaveten santral sensitizasyon, korkudan kaçınma davranışlarının gelişimine katkıda bulunabilecek bir başka önemli faktördür (11). Santral sensitizasyonun, trigeminovasküler yolağın aşırı uyarılabilirliği ile karakterize edilen migren patojenlerinin bir parçası olarak kabul edilmektedir (26,82). Muhtemelen ağrıya duyarlı yapıların artan duyarlılığı ile harekete özellikle sarsıntıya karşı hassasiyet meydana gelir (97). Migren hastalarında klinik olarak sensitizasyon ile bağlantılı olan, kronikleşmesi ve daha kötü prognoz için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilen allodini, kinezyofobi açısından ayrıca dikkate alınmalıdır (7). Böylece bu patogeneze göz önüne alındığında, migren hastalarının korku duyması ve fiziksel hareketten kaçınması çok daha kötü bir klinik senaryoya zemin hazırlayabilir (12). Ayrıca migren hastalarında egzersizin faydasını göz önünde bulundurularak (100), kinezyofobinin belirlenmesi kişilerin migrene bağlı özür durumunu ve tedavisinde iyileşmesine katkı sağlayabilir (12). Yapılan çalışmalarda, migrenli bireylerin kinezyofobi yaşadıkları vurgulanmaktadır (12,97). Son dönemde kinezyofobi ile KA gibi migrene bağlı komorbidler arasındaki ilişkinin araştırılması migren mekanizmasının anlaşılmasında önemli olduğu ifade edilmektedir. Bu kapsamda migrenli bireylerde KA ile kinezyofobi arasındaki ilişkinin araştırıldığı yetersiz sayıda çalışma vardır (12).

2.1.9. Gastrointestinal Sistem Semptomları

Sindirim, emilim, boşaltım ve koruma GİS'in temel işlevleridir. Bu işlevler, ağızdan anüse kadar farklı rollere sahip bir dizi organ aracılığıyla gerçekleştirilir (101). Mide bulantısı, kusma, reflü, hazımsızlık, karın ağrısı, iştah kaybı, diyare, konstipasyon başlıca GİS semptomları arasında yer almaktadır (103). En yaygın GİS semptomlarının nedenleri şunlardır; yaş, bazı enfeksiyonlar, psikolojik problemler, iştahsızlık, sağlıksız yiyecekler ile beslenme, düzensiz yemek saatleri, sigara /alkol

kullanımı, vardiyalı çalışma saatleri, düşük gelir seviyeleri, stres, opioid ilaç kullanımı, antiinflatuar-nonsteroid vb. ilaçların yan etkileri ve düzensiz defakasyon alışkanlığıdır (102,104). Genellikle hayatı tehdit edecek kadar ciddi olmayan GİS semptomları, günlük aktiviteler ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (105). Başlıca GİS semptomlarının mekanizmaları; gastrik mukoz bariyerlerini zayıflatan mide fonksiyonları ile ilgili saldırı ve savunma faktörleri arasındaki dengesizlikler, bağırsaktaki inflamatuvar ve anti-inflamatuvar hücrelerin dengesizliğidir (103). Özellikle stresörler; otonom sinir sistemine ve hipotalamus, hipofiz, böbrek üstü bezlere etki ederek GİS semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur (106).

Gastrointestinal Sistem ve Migren İlişkisi

Yapılan son çalışmalarda, gastrointestinal bozuklukların migrenli hastalarda genel popülasyona göre daha sık görüldüğü bulunmuştur (107,108). Migrene sıklıkla ishal, kabızlık, dispepsi ve diğer gastrointestinal semptomlar eşlik eder ve İBS, inflamatuvar bağırsak sendromu, gastrik staz, gastroözofageal reflü ve çölyak hastalığı dâhil olmak üzere birçok GİS bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir (109,110). Aşağıda Tablo 2.4’de literatürde sıklıkla migren ile bağlantılı bulunan GİS rahatsızlıkları ve bu rahatsızlıkların migren ile ilişkisine dair bulgular verilmiştir (110).

Tablo 2.3. GİS rahatsızlıkları ve migren ile bilinen ilişkileri.

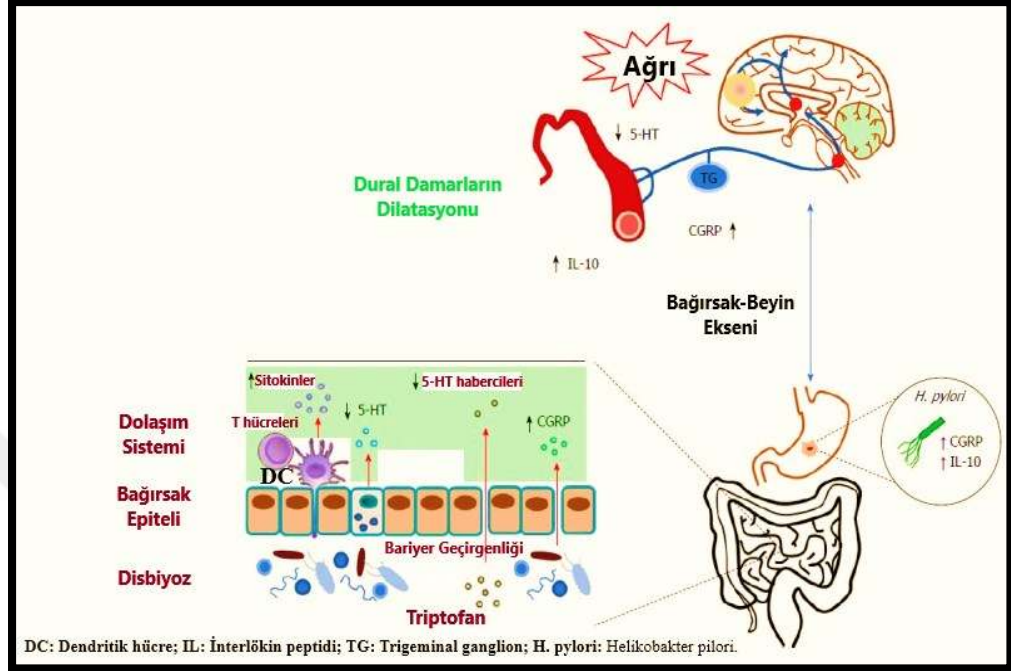
Gastrointestinal Sistem Rahatsızlığı	Migren ile İlişkisi
Gastroparezi	Migren atakları sırasında mevcuttur, ataklar arası dönemlerde görülmesi de mümkündür.
Kolik	Migrene sahip annenin çocuklarının daha sık kolik geçirdiği gözlenir. Migrenli çocuklar daha sık infantil kolik yaşarlar.
İrritabl Bağırsak Sendromu	İBS hastalarında daha sık migren görülür. İBS tedavisi ile daha düşük migren görülebilir.
Çölyak Hastalığı	Çölyak hastaları daha yüksek migren prevalansına sahiptir. Migren hastalarında daha sık çölyak hastalığı olabilir. Çölyak hastalığına sahip migrenli bireylerde, glütensiz diyetle migren semptomları rahatlatılabilir.
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	Bu hastalığa sahip kişilerde daha yüksek migren prevalansı vardır.

Araştırmalar sonucunda GİS'in, migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığına dair elde edilen kanıtlar vardır (107,110,111). Başlangıçta mide bulantısı, kusma ve gastroparezi gibi GİS semptomlarının migrenin klinik özelliklerini oluşturduğu gözlemiyle olası bir bağlantı düşünölmüştür (112). Selby ve ark.'nın değerlendirdiği 500 migren hastasının %87'sinin mide bulantısı ve %56'sının da kusma yaşadığını bildirmişlerdir (89). Ayrıca hem migren hem de abdominal semptomlarla kendini gösteren bir durum olan abdominal migren, her iki etkilenen sistemin altında ortak bir mekanizmanın yattığını düşöndürmektedir (113).

Beyin ve gastrointestinal traktus; nöral, endokrin ve immün yollarla güçlü bir şekilde bağlantılıdır (15). İletişim sadece beyinden bağırsağa değil, iki yönlü gerçekleşir. Bağırsak mikrobiyotasının bağırsak-beyin eksenindeki rolü hakkındaki bulgular migren gibi nörolojik hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşöndürmektedir (110). İnflamatuvar hastalıklar ve migren arasındaki bağlantılardan biri, gelişmiş proinflamatuvar immün yanıtlardır (16). İnflamatuvar bağırsak hastalığı, İBS ve çölyak hastalığı gibi artan bağırsak geçirgenliği ile karakterize edilen bağırsak bozukluklarında, pro-inflamatuvar immün yanıtların arttığı bildirilmiştir (114,115). Migren atakları sırasında migren hastalarının serumunda tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin 1 β (IL-1 β) gibi yükselmiş proinflamatuvar sitokin seviyeleri bulunmuştur (116). Bu sitokinler, trigeminal sinirin nosiseptörleri üzerine etki ederek migrene neden olabilir (110). Proinflamatuvar immün yanıtların güçlü tetikleyicisi, bağırsak lümeninden lipopolisakkaritlerin (LPS) dolaşıma sızmasıdır. Arttırılmış LPS seviyeleri, bağırsak geçirgenliği arttığında dolaşıma girebilir. Bağırsak geçirgenliği ve inflamasyon iki yönlü ilişkilidir, artan geçirgenlik inflamasyona neden olabilirken, inflamasyon da ayrıca bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olabilir (117). Bağırsak geçirgenliğinin artması ve dolayısıyla LPS'nin artan translokasyonu; ilaçlar, doğru olmayan egzersiz yaklaşımları, mast hücresi aktivasyonu, yüksek yağlı diyet, stres gibi birçok faktörden kaynaklanabilmektedir (118).

Özetle migrende bağırsak mikrobiyotası; değişen bağırsak mikrobiyotası (disbiyoz); besinlerin normal asimilasyonunu (triptofan metabolizması), bağırsak hücrelerindeki bariyerlerin geçirgenliğini, mukozal immün ve bağırsak endokrinosit hücrelerini etkiler. Böylece sırasıyla bazı iletişim yollarını etkiler. Bu etkiler; belirli bakteriler tarafından bağırsak peptitlerinin ($\uparrow$ CGRP) üretimi, sitokinlerin ($\uparrow$ IL-10) ve hormonların ($\downarrow$ 5-HT) anormal salınımıdır. Helikobakter pylori ayrıca sitokinlerin

(IL-10) ve CGRP'nin salınmasında da rol oynar. Artan sitokinler ve CGRP seviyeleri ve ayrıca azalan 5-HT seviyeleri, dura materdeki damarların vazodilatör yanıtını modüle ederek migren ataklarını tetikler ve devam ettirir (Şekil 2.3) (119).



Şekil 2.3. Migrende bağırsak mikrobiyotasının rolü.

Sonuç olarak, migren ve GİS semptomlarının altında yatan olası mekanizmalar, bağırsak geçirgenliğinin artması ve inflamasyon olduğu düşünülmektedir (78). Buna ek olarak; GİS semptomlarının santral sensitizasyon ile bağlantılı olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (120,121). En sık görülen GİS rahatsızlıklardan biri olan İBS hastalarının, bağırsak distansiyonuna karşı viseral aşırı duyarlılığa ve/veya azalan ağrı eşiklerine sahip oldukları belirtilmektedir (121). Viseral aşırı duyarlılık, İBS için biyolojik bir belirteç kabul edilir ve GİS bozukluğa sahip olan hastaların neredeyse tamamında bulunmaktadır. Bu aşırı duyarlılığın kronik ağrı durumlarında (migren, fibromiyalji vb.) olduğu gibi santral sensitizasyon ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (122). Ayrıca; santral sensitizasyonla ilişkili olan KA varlığının anksiyete, depresyon, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve İBS ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (17). Fakat bilginiz dâhilinde migrende, KA şiddeti ve GİS semptomları arasındaki ilişkinin ayrıntılı olarak araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Fiziksel Aktivite ve Migren İlişkisi

Fiziksel aktivite; iskelet kasları tarafından üretilen herhangi bir istemli vücut hareketi olarak tanımlanır ve genel sağlık durumu üzerinde büyük etkileri vardır (18). Enerji harcamasının önemli bir bileşeni olmakla birlikte enerji dengesi ve vücut kompozisyonu üzerinde etkilidir. Fiziksel aktivite; birçok rahatsızlığa karşı koruyucu, zihinsel sağlığı artırma ve kronik ağrı yönetiminde de faydalı diğer birçok önemli etkileri vurgulanmaktadır (123,124).

Migrenin fiziksel aktivite ile ilişkisi konusunda ise birçok tartışmalı görüş bulunmaktadır (125). Bir yandan fiziksel aktivitenin; migren ataklarını kötüleştirme eğilimi olduğu ve egzersiz sırasında atakların sıklıkla tetiklendiği ifade edilirken (22,126) diğer bir yandan, fiziksel aktivitenin migren ile baş etmede faydalı olabileceğine yönelik kanıtlar vardır (127–129). Fiziksel aktivitenin migren ataklarını şiddetlendirmesi ise santral sensitizasyonun bir etkisi olduğu düşünülmektedir (27). Ayrıca fiziksel olarak inaktif olan bireylerin ise ağrıya karşı daha duyarlı oldukları tespit edilmiştir (23,24). Sonuç olarak migrende fiziksel aktivitenin etkileri belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca son dönemde migren patofizyolojisinde önemine ilgi duyulan santral sensitizasyonun fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

2.1.10. Değerlendirme

Hikâye Alımı ve Baş Ağrısı Günlüğü

Migren tanı sürecinde doğru öykü alımı önemlidir. Spesifik sorular yönelterek geçmiş öyküyü netleştirmek gerekir. Baş ağrılarının ne zaman ve nasıl başladığı dâhil olmak üzere ağrı paterni hakkında sorularla başlamak yararlı olacaktır. Ağrı ataklarının sürekli devam eden, epizodik ya da epizodik ataklarla sürekli mi olduğu (kronik migrende sıklıkla olduğu gibi) sorgulanmalıdır. Mevcut ve önceki alınan tedaviler ve bu tedavilerin etkinliği, neden terk edildiği (etkisiz/yan etkiler) sorulmalıdır. Hastanın önceki tıbbi geçmişi (depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları vb.), kronik rahatsızlıkları, alerjiler, ailede baş ağrısı öyküsü, sosyal geçmişi (meslek,

sigara ve alkol alımı), ergonomik değerlendirme (çalışma koşulları vb.), egzersiz alışkanlığı ve fiziksel aktivite düzeyi hakkında sorular yöneltilir.

Bir takım belirsizlikler varsa hastayı baş ağrısı günlüğü tutmaya teşvik etmek yararlı olabilir (130). Migren ataklarına yönelik, günlük tutulması hastanın değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır. Genel olarak; gün içinde baş ağrısının olduğu saat sayısını, ağrı yoğunluğunu (görsel analog skala vb. ölçek yardımıyla), alınan ilaç miktarı ve türünü kaydetmesi istenir. Eğer amaç olası tetikleyici faktörleri de belirlemek ise beslenme ve aktiviteler gibi diğer öğeler de dâhil edilebilir (67). Baş ağrısı günlükleriyle ilgili olası bir sorun, hastaların kayıtları atlayabilmeleri veya daha sonraki bir tarihte tamamlayabilmeleri nedeniyle uyum eksikliği yaşanmasıdır (131). Başlangıç dönemi için alınan kayıtların süresi bir-dört hafta veya daha fazla hafta arasında değişebilir. Fakat uzun zaman dilimleri uyumsuzluk riskini arttırabileceği unutulmamalıdır. Bir baş ağrısı günlüğünden elde edilmiş bilgiler; atak döneminde karşılaşılan sorunları, baş ağrısı özelliklerini ve tetikleyicilerini belirlemenin yanı sıra baş ağrısı ile başetme becerilerini de geliştirmeyi sağlar (67).

Ağrı Değerlendirmesi

Migren baş ağrıları; öznel ağrı deneyimleridir bu yüzden değerlendirmede hastaya ait tanımlamalara ihtiyaç duyarız. Dolayısıyla ağrının; duysal, duygusal, motivasyonel alanları kapsayan karmaşık ve çok boyutlu bir deneyim olduğu unutulmamalıdır. Ağrı ataklarının; süresi, tetikleyici ve hafifletici faktörleri kaydedilmelidir. Ağrının lokalizasyonu, karakteri, şiddeti vb. sorular yöneltilmelidir. Ardından ağrıya eşlik eden ilişkili semptomların varlığı tespit edilmelidir. Bunlar; aşırı yorgunluk veya enerjik olmak, esneme, sık idrara çıkma, boyun sertliği, vertigo, mide bulantısı, görsel veya duysal rahatsızlıklar gibi bir prodrom veya aurayı düşündüren ataklardan önce gelen semptomları kapsar (67). Bu kapsamda ağrı değerlendirmesi için tek ve çok boyutlu ölçekler kullanılabilir. Bu ölçeklerden bazıları; numerik ağrı derecelendirme skalası, görsel analog skala, McGill ağrı anketidir. (132–134).

Kutanöz Allodini Değerlendirmesi

Ağrısız bir uyarın olmasına rağmen hissedilen ağrı algısı olarak tanımlanan KA, migren ile sıklıkla ilişkilidir (87). Bu semptom; ağrının kendisi kadar rahatsız edici, sınırlayıcı olabileceğinden ve migrende kullanılan ilaçların etkinliğini

azalttığından dikkate alınmalıdır. Cihaz (kantitatif duyu testi, Von Frey monofilament testi) ve anketler (Allodini Semptom Kontrol Listesi) yardımı olmak üzere KA varlığı iki yolla değerlendirilebilir (135,136).

Kas-İskelet Sistemine Yönelik Değerlendirmeler

Migren, merkezi sinir sisteminin duyarlılaşması ve deregülasyonu ile ilişkili olmasına rağmen, periferik klinik belirtiler sergilediği de kabul edilmektedir. Migrenli bireylerde, kas-iskelet sistemi bozuklukları arasında miyofasyal ağrı ve baş/boyun bölgesinin postüral dengesizlikleri klinisyenler tarafından en sık gözlemlenen problemlerdir. Postural yanlış hizalanma, kemik ve bağ yapılarında dejeneratif değişikliklere, kas dengesizliğine yol açan biyomekanik değişiklikler oluşturabilir (137,138). Bu kapsamda migrenli bireylerde postüral düzgünlük, spinal mobilite, boyun eklem hareket açıklığı, sırt/boyun kaslarının kuvvet ve enduransı, temporamandibular eklem disfonksiyonu ve tetik nokta varlığı gibi kas-iskelet sistemine yönelik değerlendirmeler yapmak faydalı olacaktır.

Yaşam Kalitesi ve Özür Durumunun Değerlendirilmesi

Migren, etkilenen kişilerin yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilen ve özre neden olabilen bir hastalıktır (139,140). Bu doğrultuda migrenli bireylere spesifik olarak özür durumunu değerlendiren MİDAS ölçeği en sık kullanılan ölçektir (143). Baş ağrısına bağlı olarak yaşam kalitesinin etkilenimini değerlendirmede ise Baş Ağrısı Etki Ölçeği benzer şekilde migrende sık kullanılan ölçekler arasında yer almaktadır (144). Bunların yanı sıra genel yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan en yaygın ölçeklerden olan SF-36 veya Nottingham Sağlık Profili bulunmaktadır (145,146).

Psikolojik Durumun Değerlendirilmesi

Migren; depresyon, anksiyete, fobiler gibi karakteristik bir dizi psikiyatrik bozuklukla ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir (147). Ayrıca stresin; migreni başlatmaya yardımcı olabileceği ve kronik hale gatabileceğinin yanı sıra migren ataklarının da bir stresör olabileceği düşünülmektedir (148). Migrenli bireylerde;

anksiyete ve depresyonun sistematik olarak araştırılması ve tedavi edilmesi gerektiğini vurgulanmaktadır (149). Bundan hareketle migrenli bireylerde psikolojik durumu değerlendirmede faydalanılabilecek ölçekler arasında; Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri sayılabilir (150–152).

Kinezyofobinin Değerlendirilmesi

Genellikle bireyin kendisinin yaralanmaya karşı yatkın olduğu düşüncesiyle hareket ve aktiviteden korku duyma, kaçınma davranışı geliştirmesi olarak bilinen kinezyofobi; migren hastalarında sıklıkla bildirilmektedir (12,97). Bu yüzden, migrenli bireylerde kinezyofobi varlığının değerlendirilmesi fayda sağlayacaktır (153). Kinezyofobi düzeyini belirlemek için Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ) en sık kullanılan ölçekler arasında yer almaktadır (154).

Uyku Durumunun Değerlendirilmesi

Uyku bozukluğu; migrenli bireyler tarafından bildirilen en yaygın tetikleyicilerdendir (155). Uyku bozukluğunun varlığı; daha sık, şiddetli migren ile ilişkilidir. Uykusuzluk, horlama, obstrüktif uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, sirkadiyen ritim bozuklukları, narkolepsi vb. dâhil olmak üzere çeşitli uyku bozuklukları migrenle ilişkilidir. Migrenli bireylerde uyku bozukluklarının belirlenmesi, önemlidir (156). Bu amaçla; Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, Jenkins Uyku Skalası, Epworth Uykululuk Ölçeği, Uyku Hijyeni İndeksi, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi kullanabileceğimiz ölçeklerdendir (157–159).

Gastrointestinal Sisteme Yönelik Değerlendirme

Genel popülasyona kıyasla migrenli hastalarda gastrointestinal bozuklukların sıklığı artmaktadır. Helikobakter pilori enfeksiyonu, İBS, gastroparezi, hepatobiliyer sistem bozuklukları, çölyak hastalığı ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler migren oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla migrenli bireylerde GİS değerlendirmesini dikkate almak faydalı olacaktır (110). Anamnez sırasında daha önce GİS bozukluklarına yönelik herhangi bir tanısının bulunup bulunmadığı veya sıklıkla

yaşadıkları mide, bağırsak problemlerinin varlığı sorgulanıp kaydedilmelidir (107,119). Bu doğrultuda Gastrointestinal Symptom Derecelendirme Ölçeği (GSDÖ) en sık kullanılan ölçeklerdendir (160).

Fiziksel Aktivite Değerlendirilmesi

Migren, günlük yaşam aktivitelerini kısıtlamakla birlikte fiziksel aktivite ve postüral kontrol performansını da olumsuz yönde etkilemektedir (161). Dolayısıyla migrenli bireylerde fiziksel aktivite düzeyinin; belirlenmesi ve migren kliniğinde göz önüne alınması faydalı olabilir. Bu kapsamda fiziksel aktivite ölçümlerinde subjektif ve objektif birçok yöntem kullanılabilir. Sık kullanılan yöntemlerden anketler (IPAQ-7, 24 saatlik Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi vb.) ve günlükler subjektif yöntemleri oluştururken, pedometre ve akselerometre gibi ölçüm araçları kullanımı ise objektif yöntemleri oluşturmaktadır (165–167).

Santral sensitizasyon, migren patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli rolü olan bir kavramdır. Santral sinir sistemindeki sensitizasyonun klinik bir göstergesi olan KA ise son dönemlerde migrenin tanımlanmış bir semptomudur (25). Migrenin klinik tablosunda kinezyofobinin görüldüğü ve migrenli bireylerde kinezyofobinin santral sensitizasyona bağlı olarak oluşabileceği vurgulanmaktadır (11). Ayrıca KA ile kinezyofobinin ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (12,168). Fakat migrende, santral sensitizasyon ile bağlantılı olduğu düşünülen kinezyofobi ve KA durumları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (12). Buna ek olarak santral sensitizasyon; İBS gibi migrende yaygın olarak görülen birçok gastrointestinal problemlerin bir açıklaması olarak öne sürülmüştür (120,169). Son dönemde yapılan bir çalışmada KA'nın gastrointestinal semptomların şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (120). Fakat bilginiz dâhilinde migrene sahip olan bireylerde KA ile GİS semptomları arasındaki ilişkinin araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamıştır. Bu kapsamda çalışmanın amaçları; migrenli bireylerde KA şiddeti ile kinezyofobi ve GİS semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi incelenmek ve risk faktörlerini araştırmaktır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Dizaynı

Bu araştırma migren tanılı bireylerde, KA şiddeti ile kinezyofobi ve gastrointestinal sistem semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak ve risk faktörlerini belirlemek amaçları ile planlandı. Çalışma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından değerlendirildi ve etik açıdan uygun bulundu (EK-1, Toplantı tarihi: 09.11.2020, Karar No: 8). Çalışma “Helsinki Deklerasyonu” ilkelerine uygun biçimde yürütüldü. Bu çalışma Kasım 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında çevrimiçi (online) bir form aracılığıyla web tabanlı bir değerlendirme olarak gerçekleştirildi.

3.2. Bireyler

Çalışmaya, hekim tarafından IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı olan bireyler dâhil edildi. Online duyurular oluşturularak bireyler dâhil edilme ve çıkartılma kriterlerine uygun olarak kartopu örnekleme yöntemi (bir bireyin migren tanısı almış bir tanıdığı, onun başka bir migren tanısı almış olan tanıdığı şeklinde) ile seçildi. Tüm bireyler, çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı (EK-2). Migrenli bireylerin çalışmaya dâhil edilme ve çıkartılma kriterleri aşağıda verildi.

Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

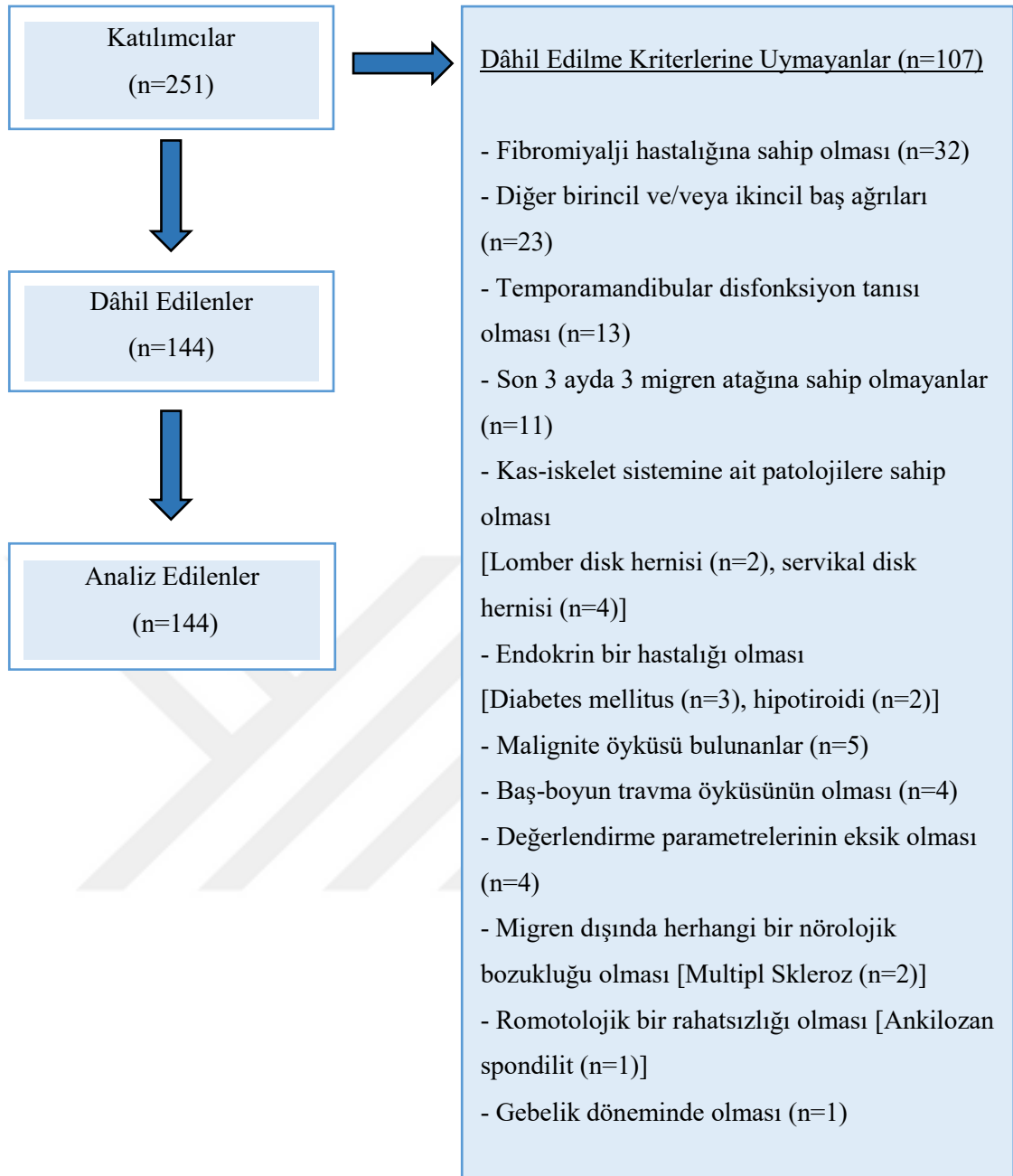
1. 18-55 yaş arasında olması
2. Hekim tarafından IHS tanı kriterlerine göre migren tanısı alması
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
4. Son 3 ayda en az 3 migren atağına sahip olması

Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Migren dışında herhangi bir nörolojik (Parkinson hastalığı, multipl skleroz vb.) hastalığı bulunması
2. Romatolojik (Crohn hastalığı, ankilozan spondilit, vb.) bir hastalığı olması
3. Doğuştan gelen gastrointestinal sisteme ait organ eksikliği/kaybı
4. GİS semptomları ile ilişkili olabilecek endokrin (diabetes mellitus, hiper-/hipotiroidi vb.) bir hastalığı olması
5. Baş-boyun travma öyküsünün olması
6. Kas-iskelet sistemine ait patolojilere (lomber ve servikal disk hernisi vb.) sahip olması
7. Diğer birincil ve/veya ikincil baş ağrıları tanısının bulunması
8. Fibromiyalji, nevralji veya herhangi bir sistemik hastalık tanısı olması
9. Temporomandibular disfonksiyonu tanısının bulunması
10. Bilişsel bozukluğa (demans, zekâ geriliği vb.) sahip olması
11. Gebelik veya gebelik şüphesine sahip olması
12. Malignite öyküsünün bulunması
13. Okuryazar olmaması
14. Değerlendirme parametrelerinin eksik olması

Bu çalışmada örneklem büyüklüğü hesaplaması için primer olarak iki korelasyon katsayısı inceleneceğinden 0.05 hata düzeyi üzerinde düzeltme ($0.05/2=0.025$) yapıldı. Yirmi migren tanılı birey üzerinden yapılan pilot çalışmada Pearson korelasyon katsayısı KA şiddeti ile kinezyofobi arasında 0.355, KA şiddeti ile GİS semptom şiddeti arasında 0.367 olarak hesaplandı. Buna göre değişkenler arasında zayıf doğrusal bir ilişki ($r=0.30$) tespit edebilmek için 0.025 tip-1 hata ve 0.20 tip-2 hata düzeyinde çalışmaya en az 102 hasta alınması gerektiği belirlendi.

Olası veri kayıplarına karşı hesaplanan örneklem büyüklüğü %20 arttırıldı ve 122 hastanın yeterli olacağı hesaplandı. Çalışmaya 251 migrenli birey katıldı. Dâhil edilme ve çıkartılma kriterlerine göre 107 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınanlar, çıkarılanlar ve son veri analizine kadar olan migrenli bireylere ait akış şeması Şekil 3.1’de verildi.



Şekil 3.1. Katılımcıların akış şeması.

3.3. Değerlendirme

3.3.1. Fiziksel, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Bu çalışmada migren tanılı bireylerin; fiziksel, sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla bir form hazırlandı (EK-3). Bu form kapsamında bireylerin yaş (yıl), vücut ağırlığı (kg) ve boy uzunluğu (cm) kaydedildi. Vücut kütle indeksi değerleri (VKİ) vücut ağırlıklarının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı ve kg/m^2 olarak ifade edildi. Migrenli bireylerin medeni hali “bekâr”, “evli”, eğitim durumu “okuryazar”, “ilkokul”, “ortaokul”, “lise”, “lisans”, “lisansüstü”, sigara ve alkol alışkanlığı sırasıyla "var" ya da "yok", diğer herhangi bir tanısı konulan kronik hastalığının (hipertansiyon, diyabet, kalp rahatsızlığı vb.) varlığı ve ailede migren baş ağrısı öyküsü bulunması "var" ya da "yok" olarak kaydedildi.

Migrenin klinik özelliği ile ilgili olarak migrenli bireyin son bir ayda yaşadıkları baş ağrısı atakları süresince ortalama ağrı şiddeti, 0-10 arasında puanlaması olan Numerik Ağrı Derecelendirme Skalası (NADS) ile değerlendirildi (170). “0=Hiç ağrı yok” anlamına gelirken, “10=Dayanılmaz ağrı” anlamına gelmektedir. Böylece bireylerden son bir ayda atakları sırasında hissettikleri ağrı şiddetini puanlamaları istendi. Son bir ay içinde atak yaşadığı ortalama gün sayısı sorgulanarak atak sıklığı belirlendi. Ayrıca son bir ay içinde yaşadığı atakların ortalama kaç dakika sürdüğü kaydedildi.

Atak sırasında ilaç kullanımı "evet" ya da "hayır" şeklinde kaydedildi. Migrenli bireylerin ne zaman migren tanısı aldıkları süre "ay" olarak kaydedildi. Migrene eşlik eden semptomlar; atak sırasında aura varlığı, auranın tipi (görsel, işitsel, konuşma ve duyuşsal), hareketin atağı şiddetlendirmesi, baş dönmesi, bulantı, kusma, fobofobi, fonofobi, ozmofobi varlığı "evet" ya da "hayır" şeklinde sorgulandı. Kişilerin hekim tarafından tanısı konulmuş mide (gastroparezi, gastroözofageal reflü ve çölyak hastalığı vb.) ve bağırsak bozukluğunun (kolik, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak sendromu vb.) varlığı "var" ya da "yok" olarak kaydedildi.

3.3.2. Migrene Bağlı Özür Değerlendirme Ölçeği

Migrene bağlı bireylerin günlük aktivitelerinde meydana gelen yetersizliklerin düzeyini belirlemek amacıyla Migrene Bağlı Özür Değerlendirme Ölçeği [Migraine Disability Assessment Scale (MİDAS)] kullanıldı (EK-4). Ölçeğin, Türkçe geçerlik ve güvenirliğini Ertaş ve ark. tarafından yapılmıştır (143). MİDAS; baş ağrısıyla ilişkili özür durumunu, günlük ve sosyal aktivitelerde migrenli bireylerin fonksiyonelliğini değerlendirmeyi amaçlayan bir ölçektir.

MİDAS ölçeği; işyeri, okul, evdeki işleri ve sosyal ilişkileri ile ilgili 5 soru içermektedir. Ölçeğin soruları son 3 ay içerisindeki ağrı atağının sıklığını anlamaya yöneliktir. Migrenli bireylerin baş ağrısına bağlı olarak performansını azalttığı günler veya ağrı nedeniyle tamamen gerçekleştiremediği günler hesaplanarak MİDAS skoru elde edilir. Puan aralıkları; I. derece: hiç kayıp yok ya da çok az (0-5 gün), II. derece: hafif kayıp (6-10 gün), III. derece: orta derecede kayıp (11-20 gün), IV. derece: ciddi kayıp (21 gün ve daha fazla) olarak hesaplanmaktadır (143).

3.3.3. Allodini Semptom Kontrol Listesi

Kutanöz allodini şiddeti Yalın ve ark. tarafından 2017 yılında Türkçeye uyarlanmış olan Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASKL) ile değerlendirildi (136) (EK-5). ASKL bireyin; statik, dinamik ve termal hassasiyete karşı olan semptomlarını sorgulayan 12 ayrı maddeden oluşur. Maddelere ‘Benim için geçerli değil,’ ‘Hiçbir zaman,’ ‘Nadiren,’ ‘Yarısından azında,’ ‘Yarısı veya yarısından daha sık’ ifadeleri ile yanıt verilebilmektedir. ‘Benim için geçerli değil,’ ‘Hiçbir zaman,’ ‘Nadiren,’ cevapları için 0, ‘Yarısından azında,’ cevabı için 1, ‘Yarısı veya yarısından daha sık’ cevabı için 2 puan verilerek total skor hesaplanır.

Allodini Semptom Kontrol Listesi’nin total skoru en düşük 0 ve en yüksek 24 olabilir. Alınan daha yüksek skorlar, KA derecesinin arttığını göstermektedir. Skorun 0–2 aralığında olması KA olmadığını, 2’nin üzerinde olması ise KA varlığı anlamına gelmekte olup 3–5 aralığında olması “hafif düzeyde KA,” 6–8 aralığında olması “orta düzeyde KA,” 9 puan ve üzerinde olması “ciddi düzeyde KA” olduğu anlamına gelmektedir (136).

3.3.4. Tampa Kinezyofobi Ölçeği

Migrenli bireylerin kinezyofobi düzeyleri Tampa Kinezyofobi Ölçeği kullanılarak değerlendirildi (EK-6). Bu ölçeğin Türkçe güvenirlik ve geçerliği Tunca Yılmaz ve ark. tarafından 2011 yılında yapılmıştır (154). Toplam 17 maddeden oluşan bu ölçek total skorlaması; ‘kesinlikle katılmıyorum,’ ‘katılmıyorum,’ ‘katılıyorum’ ve ‘tamamen katılıyorum’ yanıtları için sırasıyla 4’lü likert puanlaması yapılarak hesaplanır.

En düşük 17 ve en yüksek 68 puan alınmaktadır. Alınan puanın artması kinezyofobi düzeyinin yüksek olması anlamına gelmektedir (154). Tampa Kinezyofobi Ölçeği için cut-off değeri 37 olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu cut-off değerine göre iki ayrı grupta değerlendirilme yapılmaktadır; 37 ve altı puan alanlar düşük kinezyofobi, 38 ve üstü puan alanlar içinde yüksek derecede kinezyofobi olarak kategorize edilir (171).

3.3.5. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği

Çalışmada migrenli bireylerin GİS semptomları Türkçe geçerlik ve güvenirliği Turan ve ark. (2011) tarafından çalışılmış olan Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSDÖ) ile değerlendirildi (160) (EK-7). GSDÖ toplamda 15 ayrı sorudan oluşur. Bireyin son bir hafta içerisinde gastrointestinal problemler açısından kendini nasıl hissettiğine göre (hiç rahatsızlık yok, çok az rahatsızlık, hafif rahatsızlık, orta derecede rahatsızlık, biraz şiddetli rahatsızlık, şiddetli rahatsızlık, çok şiddetli rahatsızlık) ölçekte uygun olan işaretlemeyi yapması istenir.

GSDÖ’de total puan ve ölçeğin beş alt kategorileri (abdominal ağrı sendromu, reflü, diyare, hazımsızlık ve konstipasyon) için ayrı ayrı puan hesaplaması yapılabilir. GSDÖ’den toplamda alınabilecek puan minimum 0, maksimum 105’tir. GSDÖ’den alınan yüksek puanlar semptomların daha şiddetli olduğunu gösterir (160).

3.3.6. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi

Fiziksel aktivite düzeyi, Türkçe geçerlik ve güvenirliği Sağlam ve ark. tarafından çalışılmış olan Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi'nin kısa formu [International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-7] kullanılarak değerlendirildi (172) (EK-8). Yedi sorudan oluşan anket; oturma, yürüme, orta düzeyde şiddetli aktiviteler ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman hakkında bilgi vermektedir. Bütün aktivitelerin değerlendirilmesinde bu aktivitelerin tek seferde en az 10 dakika yapıyor olması gerekmektedir. Total skor yürüme, orta-şiddetli, şiddetli aktivite ve bu aktivitelerin süresi (dakika) ve frekansı (gün) toplanarak hesaplanmaktadır. Bu hesaplamalardan metabolik eşdeğer (MET) değeri, gün, dakika çarpılarak bir skor elde edilir.

Yürüme puanı hesaplanırken, yürüme süresi 3.3 MET ile; orta düzeyde şiddetli aktivite puanı hesaplanırken 4 MET ile; şiddetli aktivite puanı hesaplanırken 8 MET değeri ile çarpılır. Fiziksel aktivite düzeyleri; fiziksel olarak inaktif (< 600 MET-dk/hafta), minimal aktif (600-3000 MET-dk/hafta), aktif (>3000 MET-dk/hafta) olarak sınıflandırılır. Böylece bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri IPAQ-7 skoruna göre inaktif, minimal aktif ve aktif olarak sınıflandırıldı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences-8 ver.22) programı kullanıldı. İlk aşamada değişkenlerin ilgili gruplarda normal dağılıma sahip olup olmadıkları Shapiro-Wilk testi, normallik grafikleri, değişim katsayısı, çarpıklık ve basıklık değerleri kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler için değişken dağılımına göre ortanca, minimum-maksimum (min-maks) ve ortalama±standart sapma ($X \pm SS$) değerlerinden uygun olanlar verilirken, kategorik değişkenlerde sayı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Çalışmada yapılan normallik değerlendirmesi sonucunda, sayısal veriler arası ilişkiler Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (chi-square test) testi kullanıldı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin gücü Phi And Cramer's V katsayısı ile ölçüldü.

Korelasyon katsayılarının değerlerine göre ilişki kuvveti belirlemek amacıyla literatürde sık olarak tercih edilen cut-off değerleri temel alınmıştır (173) (Tablo 3.1). Kinezyofobi ve GİS semptomlarını etkileyen değişkenleri (risk faktörlerini) belirlemede çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. GİS semptomlarına regresyon analizi uygulamayabilmek için logaritmik dönüşüm yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Tablo 3.1. Korelasyon katsayılarına göre ilişki kuvveti.

Korelasyon Katsayıları	İlişkinin Kuvveti
0.00-0.19	İlişki yok ya da önemsizmeyecek derecede düşük
0.20-0.39	Zayıf ilişki
0.40-0.69	Orta düzeyde ilişki
0.70-0.89	Kuvvetli ilişki
0.90-1.00	Çok kuvvetli ilişki

4. BULGULAR

4.1. Fiziksel, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Migrenli bireylerde KA şiddeti ile kinezyofobi ve GİS semptom şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması amacıyla yapılan çalışmaya yaş ortalamaları 30.97 ± 7.21 yıl olan 144 migren tanılı birey dâhil edildi. Çalışmadaki bireylerin VKİ ortalaması 23.91 ± 4.58 kg/m² ve migren varlığı süresi 110.83 ± 95.17 ay olarak hesaplandı. Bireylerin %76.4'ü (n=110) kadın ve %56.9'unun (n=82) bekâr olduğu, %58.3'ünün (n=84) de çalıştığı ve büyük çoğunluğunun eğitim durumu lisansüstü %44.4 (n=64) ve lisans %41.7 (n=60) olduğu görüldü. Bireylerin sigara ve alkol kullanma durumları sırasıyla %24.3 (n=35) ve %8.3 (n=12) olduğu saptandı. Ayrıca bu bireylerin %77.8'inin (n=112) ailesinde migren öyküsü mevcuttu. Çalışmaya katılan fiziksel ve demografik özelliklerine ait tanımlayıcı bulgular tablo şeklinde sunuldu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Migrenli bireylerin fiziksel, sosyodemografik ve klinik özellikleri.

Fiziksel ve Demografik Özellikler	Migrenli Bireyler (n=144)
Yaş (Yıl), X±SS	30.97±7.21
VKİ (Kg/m²), X±SS	23.91±4.58
Migren Varlığı Süresi (Ay), X±SS	110.83±95.17
Cinsiyet, n (%) Kadın Erkek	110 (76.4) 34 (23.6)
Medeni Durumu, n (%) Evli Bekâr	62 (43.1) 82 (56.9)
Eğitim Durumu, n (%) İlkokul Ortaokul Lise Lisans Lisansüstü	3 (2.1) 2 (1.4) 15 (10.4) 60 (41.7) 64 (44.4)
Çalışma Durumu, n (%) Çalışıyor Çalışmıyor	84 (58.3) 60 (41.7)
Sigara, n (%)	35 (24.3)
Alkol, n (%)	12 (8.3)
Kronik Hastalık Öyküsü, n (%)	20 (13.9)
Ailede Migren Öyküsü, n (%)	112 (77.8)

*X: Ortalama, SS: Standart sapma, kg: kilogram, m: metre, VKİ: Vücut Kütle İndeksi.

4.2. Migrenin Klinik Parametreleri

Migrenli bireylerin son bir aydaki ortalama ağrı şiddeti (NADS'a göre), son bir ayda yaşadığı ortalama atak sayısı ve atakların ortalama kaç dakika sürdüğü sırasıyla 7.84 (min-max; 5-10), 6.68 gün/ay (min-max; 1-30 gün/ay) ve 384.19 dk (min-max; 50-4320 dk) olarak bulundu. Migrenli bireylerin %86.8'sinin (n=125) aura yaşadığı, aura tiplerinden de en çok (%60.4; n=87) görsel aura yaşadıkları saptandı. Bireylerin atak sırasında en çok fonofobi (%94.4; n=136), fotofobi (%89.6; n=129) ve mide bulantısı (%80.6; 116) şikâyeti olduğu saptandı. Bireylerin %83.3'ü (n=120) fiziksel hareketin ataklarını şiddetlendirdiğini bildirdi. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin MİDAS skorları 29.20 (min-max; 5-89) olarak görüldü. Bu çalışmada MİDAS skorlarına göre bireylerin en çok ciddi fonksiyonel kayıp (%57.6; n=83) yaşadığı tespit edildi. Migren tanılı bireylerin klinik parametreleri Tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2. Migrenli bireylerin klinik parametreleri.

Klinik Parametreler	Migrenli Bireyler (n=144)
Ağrı Karakteristiği, ortanca (min-max)	
Ağrı Şiddeti (NADS)	7.84 (5-10)
Atak Sayısı (gün/ay)	6.68 (1-30)
Atak Süresi (dk)	384.19 (50-4320)
Aura Varlığı, n(%)	125 (86.8)
Aura Tipi, n(%)	
Görsel	87 (60.4)
İşitsel	71 (49.3)
Konuşma	64 (44.4)
Duyusal	60 (41.7)
Eşlik Eden Semptomlar, n(%)	
Mide Bulantısı	116 (80.6)
Kusma	49 (34.0)
Fotofobi	129 (89.6)
Fonofobi	136 (94.4)
Osmofobi	93 (64.6)
Boyun Ağrısı	113 (78.5)
Baş Dönmesi	65 (45.1)
Dikkat Eksikliği	123 (85.4)
Fiziksel Hareketin Atağı Şiddetlendirmesi, n(%)	
Evet	120 (83.3)
Hayır	24 (16.7)
Atak Sırasında İlaç Alımı, n(%)	
Evet	125 (86.8)
Hayır	19 (13.2)
MİDAS Puanı, X±SS	29.20±19.31
MİDAS Derecesi, n(%)	
Hiç	6 (4.2)
Hafif Özür	15 (10.4)
Orta Özür	40 (27.8)
Ciddi Özür	83 (57.6)
Total	144 (100)

* X: Ortalama, SS: Standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, NADS: Numerik ağrı derecelendirme skalası, MİDAS: Migrene bağlı özür durumu ölçeği.

4.2.1. Kutanöz Allodini Düzeyleri

Migren tanılı bireylerin ASKL skoru 4.02 ± 3.9 olarak bulundu ve bu bireylerin % 56.9'u (n=82) KA'ya sahip iken %43.1'i (n=62) KA'ya sahip değildi. KA'ya sahip olanların %21.5'i hafif, %23.6'sı orta ve %11.8'i ise ciddi düzeyde KA'sı bulunuyordu. Aşağıda verilen Tablo 4.3'te ASKL skoru ve KA düzeyleri verildi.

Tablo 4.3. Migrenli bireylerin kutanöz allodini düzeyleri.

ASKL Skorları ve KA Düzeyleri	Migrenli Bireyler (n=144)
ASKL Skoru, $X \pm SS$	4.02 ± 3.9
Allodini Düzeyi, n (%)	
Yok	62 (%43.1)
Hafif	31 (%21.5)
Orta	34 (%23.6)
Ciddi	17 (%11.8)
Total	144 (%100)

* X: Ortalama, SS: Standart sapma, ASKL: Allodini semptom kontrol listesi

4.2.2. Kinezyofobi Düzeyleri

Değerlendirmiş olduğumuz migren tanılı bireylerde TKÖ skoru 38.08 ± 6.29 olarak bulundu. Total skor üzerinden 37 ve altında puan alan düşük kinezyofobiye sahip kişilerin oranı %41.7 (n=60) ve 37 üstünde puan alanların yani yüksek kinezyofobiye sahip olanların oranı %58.3 (n=84) olarak hesaplandı. Aşağıda verilen Tablo 4.4'te TKÖ skoru ve kinezyofobi düzeyleri verildi.

Tablo 4.4. Migrenli bireylerin kinezyofobi düzeyleri.

TKÖ Skoru ve Kinezyofobi Düzeyleri	Migrenli Bireyler (n=144)
TKÖ Skoru, $\bar{X} \pm SS$	38.08 $\pm$ 6.29
Kinezyofobi Düzeyi, n (%)	
Düşük Kinezyofobi	60 (%41.7)
Yüksek Kinezyofobi	84 (%58.3)
Total	144 (%100)

*X: Ortalama, SS: Standart sapma, TKÖ: Tampa kinezyofobi ölçeği.

4.2.3. Gastrointestinal Sistem Semptom Şiddetinin Değerlendirilmesi ve Mide-Bağırsak Rahatsızlıkları Varlığı

Migrenli bireylerin GSDÖ total skoru 43.82 $\pm$ 18.26 olarak tespit edildi. GSDÖ'nin alt kategorilerine göre skorları; abdominal ağrı sendromu 9.04 $\pm$ 4.50, reflü sendromu 5.83 $\pm$ 3.63, diyare sendromu 6.68 $\pm$ 4.37, hazımsızlık sendromu 13.36 $\pm$ 6.76, konstipasyon sendromu 8.89 $\pm$ 5.40'dır. Bu bireylerin herhangi bir mide ve bağırsak rahatsızlığı tanısı bulunanların oranları sırasıyla %63.2 (n=91) ve %56.9 (n=82) olarak görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Migrenli bireylerde gastrointestinal sistem semptom değerlendirilmesi ve mide-bağırsak rahatsızlıkları varlığı.

GSDÖ Total ve Alt Skorları	Migrenli Bireyler (n=144)
GSDÖ Genel Skoru; X±SS	43.82±18.26
GSDÖ Alt Skorları; X±SS	
Abdominal Ağrı Sendromu	9.04±4.50
Reflü Sendromu	5.83±3.63
Diyare Sendromu	6.68±4.37
Hazımsızlık Sendromu	13.36±6.76
Konstipasyon Sendromu	8.89±5.40
Mide Rahatsızlığı Durumu; n (%)	
Var	91 (63.2)
Yok	53 (36.8)
Bağırsak Rahatsızlığı Durumu; n (%)	
Var	82 (56.9)
Yok	62 (43.1)

*X: Ortalama, SS: Standart sapma, GSDÖ: Gastrointestinal semptom derecelendirme ölçeği.

4.2.4. Fiziksel Aktivite Düzeyleri

Değerlendirmiş olduğumuz migren tanılı bireylerin IPAQ-7 skoru 1572.59±1289.32 olarak bulundu. Ayrıca IPAQ-7 skoruna göre bireylerin %61.1'i fiziksel olarak minimal aktif düzeye sahip iken, %26.4'ü inaktif ve %12.5'i aktif idi.

Tablo 4.6. Migrenli bireylerin IPAQ-7 skoru ve fiziksel aktivite düzeyleri.

IPAQ-7 Skoru ve Fiziksel Aktivite Düzeyleri	Migrenli Bireyler (n=144)
IPAQ-7 Skoru, X±SS	1572.59±1289.32
Fiziksel Aktivite Düzeyleri (IPAQ-7), n (%)	
İnaktif	38 (%26.4)
Minimal Aktif	88 (%61.1)
Aktif	18 (%12.5)
Total	144 (%100)

*X: Ortalama, SS: Standart sapma, IPAQ-7: Uluslararası fiziksel aktivite anketi-7.

4.3. Kutanöz Allodini Şiddeti ile Ağrı Karakteristiği ve Özür Durumu Arasındaki İlişki

Migren tanılı bireylerde KA şiddeti ile ağrı şiddeti, ($r=0.111$; $p=0.184$), atak sayısı ($r=0.129$; $p=0.123$) ve atak süresi ($r=-0.044$; $p=0.602$), arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı. Ayrıca KA şiddeti ile özür durumu (MİDAS skoru) arasında anlamlı pozitif yönde önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki ($r=0.178$; $P<0.05$) görüldü. Aşağıda Tablo 4.6’da migren tanılı bireylerde; KA şiddeti ile ağrı karakteristiği ve özür durumu arasındaki ilişki durumları verilmiştir.

Tablo 4.7. Kutanöz allodini şiddeti ile ağrı karakteristiği ve özür durumu arasındaki ilişki.

	ASKL Skoru	
	r	p
Ağrı Karakteristiği		
Ağrı şiddeti (NADS)	0.111	0.184
Atak sayısı (gün/ay)	0.129	0.123
Atak süresi (dk)	-0.044	0.602
MİDAS Skoru	0.178	0.03

*p<0.05, r= Pearson korelasyon katsayısı, ASKL: Allodini semptom kontrol listesi, NADS: Numerik ağrı derecelendirme skalası, MİDAS: Migrene bağlı özür durumu ölçeği.

4.4. Kutanöz Allodini Şiddeti ile Kinezyofobi, Gastrointestinal Sistem Semptom Şiddeti ve Fiziksel Aktivite Düzeyi Arasındaki İlişki

Migrenli bireylerde KA şiddeti ile tampa kinezyofobi skoru ($r=0.515$; $p<0.001$) arasında anlamlı pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı. Kutanöz allodini şiddeti ile GSDÖ-total skoru ($r=0.336$; $p<0.001$), GSDÖ alt kategorilerinden abdominal ağrı ($r=0.323$; $p<0.001$), hazımsızlık ($r=0.257$; $p<0.05$), konstipasyon ($r=0.371$; $p<0.001$) arasında anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki olduğu görüldü. Kutanöz allodini şiddeti ile GSDÖ alt kategorilerinden reflü ($r=0.149$; $p=0.075$), diyare ($r=0.072$; $p=0.391$) arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Ayrıca KA şiddeti ile fiziksel aktivitenin ilişkili olmadığı saptandı ($r=0.127$; $p=0.128$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Kutanöz allodini şiddeti ile kinezyofobi ve gastrointestinal sistem semptom şiddeti arasındaki ilişki.

	ASKL Skoru	
	r	p
TKÖ Skoru	0.515	<0.001*
GSDÖ Total Skor	0.336	<0.001*
GSDÖ-Abdominal Ağrı Sendromu	0.323	<0.001*
GSDÖ-Reflü	0.149	0.075
GSDÖ-Diyare	0.072	0.391
GSDÖ-Hazımsızlık	0.257	0.002
GSDÖ-Konstipasyon	0.371	<0.001*
IPAQ-7 Skoru	0.127	0.128

*p<0.05, r= Pearson korelasyon katsayısı, ASKL: Allodini semptom kontrol listesi, TKÖ: Tampa kinezyofobi ölçeği, GSDÖ: Gastrointestinal semptom derecelendirme ölçeği, IPAQ-7: Uluslararası fiziksel aktivite anketi-7.

4.5. Kutanöz Allodini Derecesi ile Kinezyofobi Düzeyi Arasındaki İlişki

Migrenli bireylerde; KA derecesi ile kinezyofobi düzeyi arasında ilişki olduğu sonucuna varıldı (p<0.001). Kutanöz allodini derecesi ile kinezyofobi düzeyi arasındaki Cramer's V ilişki katsayısı=0.45 olup, değişkenler arasında orta şiddette bir ilişki bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. Kutanöz allodini derecesi ile kinezyofobi düzeyi arasındaki ilişki.

KA Derecesi	Kinezyofobi Düzeyi						V	p
	Düşük		Yüksek		Total			
	Kinezyofobi		Kinezyofobi					
	n	%	n	%	n	%		
Yok	40	64.5	22	35.5	62	100	0.45	<0.001*
Hafif	11	35.5	20	64.5	31	100		
Orta	9	26.5	25	73.5	34	100		
Ciddi	0	0	17	100	17	100		
Total	60	41.7	84	58.3	144	100		

*p<0.05, V= Cramer's V değeri, KA: Kutanöz allodini.

4.6. Kutanöz Allodini Derecesi ile Mide Rahatsızlığı Bulunma Durumu Arasındaki İlişki

Migrenli bireylerde; KA derecesi ile mide rahatsızlığına sahip olma durumu arasında ilişki olduğu sonucuna varıldı (p= 0.001). Kutanöz allodini derecesi ile mide rahatsızlığı olma durumu arasındaki Cramer V ilişki katsayısı=0.33 olup, değişkenler arasında zayıf ilişki saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Kutanöz allodini derecesi ile mide rahatsızlığı bulunma durumu arasındaki ilişki.

KA Derecesi	Mide rahatsızlığı var		Mide rahatsızlığı yok		Total		V	p
	n	%	n	%	n	%		
Yok	29	46.8	33	53.2	62	100	0.33	0.001
Hafif	20	64.5	11	35.5	31	100		
Orta	29	85.3	5	14.7	34	100		
Ciddi	13	76.5	4	23.5	17	100		
Total	91	63.2	53	36.8	144	100		

*p<0.05, V= Cramer's V değeri, KA: Kutanöz allodini.

4.7. Kutanöz Allodini Derecesi ile Bağırsak Rahatsızlığı Bulunma Durumu Arasındaki İlişki

Migrenli bireylerde KA derecesi ile bağırsak rahatsızlığına sahip olma durumu arasında ilişki olduğu sonucuna varıldı (p=0.001). Bağırsak rahatsızlığına sahip olma durumu ile KA derecesi arasındaki Cramer's V ilişki katsayısı=0.342 olup, değişkenler arasında zayıf ilişki saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Kutanöz allodini derecesi ile bağırsak rahatsızlığı bulunma durumu arasındaki ilişki.

KA Derecesi	Bağırsak rahatsızlığı var		Bağırsak rahatsızlığı yok		Total		V	p
	n	%	n	%	n	%		
Yok	25	40.3	37	59.7	62	100	0.342	0.001
Hafif	17	54.8	14	45.2	31	100		
Orta	26	76.5	8	23.5	34	100		
Ciddi	14	82.4	3	17.6	17	100		
Total	82	56.9	62	43.1	144	100		

*p<0.05, V= Cramer's V değeri, KA: Kutanöz allodini.

4.8. Kutanöz Allodini Derecesi ile Fiziksel Aktivite Düzeyi Arasındaki İlişki

Migrenli bireylerde KA derecesi ile fiziksel aktivite düzeyi arasında ilişki olmadığı sonucuna varıldı (p=0.593). Aşağıda Tablo 4.12'de KA derecelerine göre fiziksel aktivite düzeyleri verildi.

Tablo 4.12. Kutanöz allodini derecesi ile fiziksel aktivite düzeyi arasındaki ilişki.

KA Derecesi	İnaktif		Minimal Aktif		Aktif		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yok	18	29	39	62.9	5	8.1	62	100	0.593
Hafif	10	32.3	17	54.8	4	12.9	31	100	
Orta	8	23.5	20	58.8	6	17.6	34	100	
Ciddi	2	11.8	12	70.6	3	17.6	17	100	
Total	38	26.4	88	61.1	18	12.5	144	100	

*p<0.05, KA: Kutanöz allodini.

4.9. Kinezyofobi Durumunu Etkileyen Değişkenlerin Belirlenmesi

Kinezyofobi durumunu etkileyen değişkenleri (risk faktörlerini) belirlemede çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda son bir aydaki ortalama atak sıklığı (gün/ay) ($p=0.015$), son bir aydaki ortalama atak süresi (dk) ($p=0.035$) ve KA sahip olma durumunun ($p<0.001$) etkilediği görüldü. Beta katsayısına göre kinezyofobi üzerinde en fazla etkiyi KA varlığı yapmakta olduğu görüldü. Kutanöz allodiniye sahip olanlarda kinezyofobi durumu olmayanlara göre yaklaşık 5 kat daha fazla olduğu bulundu (Tablo 4.11).

Tablo 4.13. Kinezyofobi durumunu etkileyen değişkenlerin belirlenmesi.

Etkenler	b	b için %95 Güven Aralığı		Beta	t	p
		Alt	Üst			
Ağrı şiddeti (NADS)	0.376	-0.319	1.072	0.081	1.069	0.287
Atak Sıklığı (gün/ay)	0.237	0.047	0.426	0.201	2.468	0.015
Atak Süresi (dk)	0.081	0.006	0.156	0.160	2.127	0.035
MİDAS	0.0154	-5.30	5.40	0.0473	0.006	0.995
KA Varlığı	5.231	3.374	7.089	0.413	5.568	<0.001*
Yanıt değişkeni: Tampa kinezyofobi ölçeği						

*p<0.05, B: Regresyon katsayısı, NADS: Numerik ağrı derecelendirme skalası, MİDAS: Migrene bağlı özür durumu ölçeği, KA: Kutanöz allodini.

4.10. Gastrointestinal Sistem Semptomlarını Etkileyen Değişkenlerin Belirlenmesi

GİS semptomlarını etkileyen değişkenleri (risk faktörlerini) belirlemede çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda son bir aydaki ortalama atak sıklığı (gün/ay) (p=0.027) ve KA'nın varlığının (p=0.004) etkilediği görüldü. Beta katsayısına göre GİS üzerinde en fazla etkiyi KA varlığı yapmaktaydı (Tablo 4.12).

Tablo 4.14. Gastrointestinal sistem semptomlarını etkileyen değişkenlerin belirlenmesi.

Etkenler	b	b için %95 Güven Aralığı		Beta	t	p
		Alt	Üst			
Ağrı Şiddeti (NADS)	0.032	-0.019	0.084	0.105	1.249	0.214
Atak Sıklığı (gün/ay)	0.016	0.002	0.030	0.201	2.233	0.027
Atak Süresi (dk)	0.001	-0.005	0.007	0.029	0.348	0.728
MİDAS	-0.003	-0.007	0.001	-0.133	-1.458	0.147
KA Varlığı	0.205	0.068	0.342	0.243	2.964	0.004
Yanıt değişkeni: Gastrointestinal semptom derecelendirme ölçeği.						

*p<0.05, B: Regresyon katsayısı, NADS: Numerik ağrı derecelendirme skalası, MİDAS: Migrene bağlı özür durumu ölçeği, KA: Kutanöz allodini.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, migren tanılı bireylerde KA şiddeti ile kinezyofobi ve GİS semptom şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması olarak planlandı. Çalışmaya dâhil edilen migrenli bireylerin yarısından fazlasının KA'sının bulunduğu ve en çok orta düzeyde KA derecesine sahip oldukları görüldü. Bireylerin büyük çoğunluğunun; yüksek düzeyde kinezyofobi yaşadıkları, mide ve bağırsak rahatsızlığına sahip oldukları tespit edildi. Kutanöz allodini şiddeti ile ağrı şiddeti, atak sayısı, atak süresi arasında ilişki yoktu ve KA şiddeti ile özür durumu düşük ilişkiliydi. Fakat KA ile kinezyofobi ilişkiliydi. Üstelik KA'nın, kinezyofobi için bir risk faktörü olduğu ve KA olan bireylerde olmayanlara göre beş kat daha fazla kinezyofobi durumu olduğu saptandı. Kinezyofobi için diğer risk faktörleri ise atak sıklığı ve atak süresiydi. Ayrıca KA şiddeti ile GİS'e ait abdominal ağrı, hazımsızlık, konstipasyon semptomları ilişkiliyken, reflü ve diyare semptomları ilişkili değildi. Mide ve bağırsak rahatsızlığına sahip olma durumu ile KA derecesinin de ilişkili olduğu görüldü. Buna ek olarak; atak sıklığı ve KA'nın, GİS semptomları için birer risk faktörü olduğu saptandı.

Migren, önemli bir halk sağlığı sorunudur (174). Çoğunlukla migren; diğer baş ağrılarına göre daha fazla engelleyici, ağrılı ve uzun sürelidir (175). Migren baş ağrısının en az orta şiddete sahip olduğu (44) ve yapılan çalışmalarda bu bireylerin yaklaşık %80'inin şiddetli baş ağrısı yaşadığı ifade edilmiştir (174,176,177). Türk toplumunda yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, migrenli bireylerin büyük çoğunluğu orta ve şiddetli baş ağrıları yaşadıklarını belirtmiştir (30). Çalışmamızda da benzer şekilde migrenli bireylerin, en çok şiddetli baş ağrısına sahip oldukları saptandı.

Migren, saatler veya günler arasında sürebilen tekrarlayıcı ataklarla seyreder (36). İngiltere'de gerçekleştirilen bir çalışmada, migrenli bireylerin %54'ünün ayda bir veya daha fazla atak, %13'ünün haftada bir veya daha fazla atak yaşadığı bildirilmiştir (174). ABD'de gerçekleştirilen nüfus temelli bir çalışmada, benzer şekilde migrenli bireylerin %62.8'inin ayda bir veya daha fazla şiddetli baş ağrısı yaşadıkları kaydedilmiştir (178). Fakat Asya toplumunda yapılan farklı bir çalışmada; bireylerin atak sıklığı önemli düzeyde daha fazlaydı ve bu bireylerin %91.7'si haftada birkaç atak yaşadıklarını ifade etmişlerdir (179). Türk toplumunda ise; migrenli bireylerin

çoğunlukla ayda 1-4 atak (180), diğer bir çalışmada ise ayda ortalama 6 atak yaşadıkları tespit edilmiştir (30). Türk toplumundaki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da son bir ayda ortalama atak sıklığı 6.68 olarak bulundu.

IHS tanı kriterleri, tedavi edilmemiş migrenli bireylerin baş ağrısı süresini 4 ile 72 saat aralığında olduğunu kabul etmiştir (44). Genellikle yapılan toplum çalışmaları tarafından ortalama ağrı süresi yaklaşık 24 saat olarak rapor edilmiştir. (176,179,181). Bunun aksine diğer bir çalışma, ortalama ağrı süresini daha yüksek (54 sa) kaydetmiştir (182). Türk toplumundaki bir çalışmada da migren ataklarının %71,3'ünün 4 ile 24 saat aralığında olduğu görülmüştür. Ayrıca 4 saatten daha az atak süresine sahip bireylerin atakları sırasında ilaç aldıkları ifade edilmiştir (180). Fakat diğer Türk toplumundaki bir çalışma ise ortalama atak süresini 35.1 saat olarak daha yüksek tespit etmiştir ve katılımcıların sadece %4.9'unun migren tedavisi aldığını belirtmiştir (30). Çalışmamızda ise son bir ayda ortalama atak süresini yaklaşık 6 saat olarak tespit ettik. Sonuçlarımıza benzer şekilde atak süresini düşük kaydeden çalışmalardaki gibi, çalışmaya katılan bireylerin büyük çoğunluğunun (%86.8) genellikle atakları sırasında ilaç aldıkları tespit edildi.

Literatürde yapılan çalışmalar tarafından migrende, ağrı karakteristiği (ağrı şiddeti, atak sıklığı, atak süresi) açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tüm bu farklılıklar; migrenin klinik tablosu, değerlendirilen toplumun özellikleri, bireylerin migren tedavisi alma durumları ve ağrının subjektif bir deneyim olması gibi birçok etkenden kaynaklanabilir.

Kanıtlar, şiddetli migren ataklarının belirgin düzeyde özür durumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (174,178). Migren, 2019 yılında yayınlanan Küresel Hastalık Yüklü çalışmasında dünyadaki özür nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (183). Lipton ve ark.'nın çalışmasında da migrenli bireylerin %91'i baş ağrılarından kaynaklı fonksiyonel yetersizlik hissettiklerini bildirmişlerdir. Bu bireylerden %53'ü baş ağrılarının, aktivitelerinde ciddi bozulmaya ve/veya yatak istirahati gerektirmesine neden olduğunu ifade etmişlerdir (178). Türkiye'de üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışma, migrenli bireylerin en çok ciddi (%41.4) ve orta düzeyde (%26.6) özre sahip olduğunu belirtirken (184), bu bulguların aksine diğer bir çalışma; migrenli bireylerin sadece %9.5'inin ciddi özürüllük ve çoğunluğunda (%54.9) özür olmadığını veya çok düşük özür olduğunu ifade etmiştir (185). Çalışmamızda ise migrenli bireylerin çoğunluğunun (%57.6) ciddi ve orta (%27.8) düzeyde özre sahip olduğu görüldü. Bu bulgularımız, çalışmamızdaki migrenli bireylerin atak sıklığı ve ağrı

şiddetinin yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir.

IHS kriterlerine göre migren auralı ve aurasız olmak üzere başlıca iki ana başlıkta sınıflandırılır (44). Yaşam boyu yaygınlığı, auralı migren için %5 ve aurasız migren için %8 oranında bulunmuştur (48). Aurasız migren; en yaygın migren türüdür. Migrenli bireylerin yaklaşık olarak %70'inin aurasız migrenden etkilendiği, geri kalanının ise auralı ve/veya aurasız ataklar yaşadığı bildirilmektedir (47). Fakat auralı migren oranı, farklı toplumlar ve aynı toplumlar arasında %12.5-52 oranlarında değişiklik gösterebilmektedir (38,186–189). Türk toplumuna baktığımızda, auralı migren oranı için %21.5 ile %53.1 arasında değişen prevalans değerleri bildirilmiştir (30,185,189). Çalışmamızda ise migrenli bireylerin %86.8'inin son bir ayda atakları sırasında görsel, işitsel, konuşma ve duyuşsal auralardan en az birini yaşadıklarını kaydettik. Değerlendirmiş olduğumuz sonuçlar auralı migren oranı değildir, yalnızca atakları sırasında aura meydana gelen bireylerdir. Yine de elde ettiğimiz bu sonuç, auralı migren oranı göz önüne alındığında yüksek bir değerdir. Auralı migrenin farklı örneklemeler içerisinde değişen oranlarda görülmesinin sebebi değerlendirilen migrenli gruplardaki yaş, cinsiyet, migren etkilenimi ve bireysel farklılıklar (örneğin; somatizasyon varlığı) gibi etkenlerin değişkenliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Aura bulguları; görsel, işitsel, duyuşsal ve konuşma ile ilişkili olarak çeşitli şekillerde görülebilmektedir (44). En yaygın aura türü, migrenli bireylerin %90'ında meydana gelen görsel auradır (48). Çalışmamızda literatür ile benzer doğrultuda en yüksek oranda %60.4 görsel aura görülürken, daha sonra %49.3'le işitsel, %44.4'le konuşma ve %41.7'le duyuşsal aura takip etmektedir. Migrenli bireyler tarafından en sık bildirilen migren ile ilişkili semptomlar; mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, fotofobi, fonofobi vb. klinik özelliklerdir (34,35,44). Yakın zamanda Türk toplumunda gerçekleştirilen geniş çaplı bir araştırma; migrenli bireylerde fonofobi (%85.2), fotofobi (%82.5), mide bulantısı (%80.3), kusma (%34.2) ve baş dönmesi (%61.3) şeklinde benzer semptomları en sık kaydetmiştir (185). Literatür ile paralel olarak çalışmamızda da migrene eşlik eden en yaygın semptomlar; fonofobi (%94.4), fotofobi (%89.6), mide bulantısı (%80), osmofobi (%64.6) ve kusma (%34) olduğu görüldü.

Baş ağrısı dışında migrene eşlik eden ve özür durumunu arttıran birçok problem vardır. Bunlar arasında KA, gastrointestinal ve vestibüler semptomlar, kinezyofobi, huzursuz bacak sendromu ve psikolojik problemler yer almaktadır (3). Kutanoz allodini, normal cilt veya kafa derisinin ağrısız uyarılmasına rağmen

hissedilen ağrı algısı olarak tanımlanır (90). Migren hastalarında sıklıkla KA izlendiği ve %80'e kadar varan prevalans değerleri bildirilmektedir (7,90,93). Kutanöz allodini; sensitizasyon ile ilişkili olup, migrenin kronikleşmesi ve prognozun kötü gidişatı için potansiyel bir risk faktörüdür (7,91). Diğer baş ağrılarına göre migrenli bireylerde KA'nın daha şiddetli ve yaygın olduğu ifade edilmiştir (7). Lipton ve ark. migrenli bireylerin %20.4'ünde şiddetli, %17.1'inde orta, %25.1'inde hafif derecede KA ve %36.8'inde ise KA bulunmadığını ortaya koymuştur (91). Çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalara (91,93,185) benzer şekilde migrenli bireylerin yarısından fazlası KA'ye sahipti ve çoğunlukla KA düzeyleri orta şiddetteydi.

Migren atağı sıklığı, ağrı şiddeti, özür durumu ve diğer migrene eşlik eden semptomlar (mide bulantısı, fotofobi ve fonofobi) ile KA şiddeti ilişkili bulunmuştur (91). Mete ve ark. KA'sı olmayan migren hastalarına kıyasla, KA'lı migren hastalarında ağrı şiddetinin daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (8). Diğer bir çalışmada da sık baş ağrısı yaşayan ve özür durumu artmış olası migrenli bireylerde, KA oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (7). Dolayısıyla bir yandan; baş ağrısı sıklığı arttıkça, şiddetli KA'ya sahip migren hastalarının oranının da artacağı görüşü desteklenirken (190,191), diğer bir yandan da KA'nın sık ve şiddetli ataklar için bir risk faktörü olabileceği savunulmaktadır (91). Ancak bu görüşlerin aksine; Güven ve ark. KA olan ve olmayan migrenli bireylerde baş ağrısı şiddeti, sıklığı, süresi açısından anlamlı fark bulunmadığını ifade etmiştir (192). Literatürde migrenin ağrı karakteristiği ile KA ilişkisine yönelik araştırmalar henüz çok yenidir (8,91) ve elde edilen sonuçlar karmaşıktır. Çalışmamızda da KA şiddeti ile ağrı şiddeti, atak sayısı ve atak süresi arasında ilişki görülmedi ve KA şiddeti ile özür durumu arasında ise düşük düzeyde ilişki tespit edildi. Sonuçlarımız, çalışmamızdaki migrenli bireylerin sahip oldukları klinik özelliklerindeki farklılıklar, ataklar sırasında büyük çoğunluğunun ilaç kullanımı ve bu ilaçların etkilerine bağlı olabilir.

Kinezyofobi, genellikle kişide ağrılı bir deneyim veya herhangi bir travma sonrası gelişen fiziksel aktivite ve egzersize karşı normal olmayan korku duyma ve kaçınma durumudur (171). Hareketten kaçınma, genellikle migren hastaları tarafından atakları sırasında fiziksel hareketin özellikle baş-boyun aktivitelerinin ağrıyı şiddetlendirmesi nedeniyle sıklıkla rapor edilmiştir (97). Ağrı; artan uyarılma, dikkatin ağrı kaynaklarına öncelik verilmesi, anında geri çekilme, yüz ifadesi ve kaçınmayı içeren koruyucu davranışları teşvik eden, biyolojik ve hayati bir bedensel tehdit sinyalidir. Bazı kronik ağrı sendromları korku-kaçınma davranış modelini sergiler;

hasta ağrısı tetikleyen, şiddetlendiren ve dolayısıyla kronik ağrısı sürdüren faktörlerden korkar ve kaçınır (193). Ağrıyla ilgili korku, acının zarara eşdeğer olduğuna dair yıkıcı inançlar ve olumsuz yorumlamaların bir sonucu olarak gelişir. Ağrıya ilişkin gelişen bu korku; hareket, aktivite veya çalışma korkusunu içerebilir (194). Dolayısıyla kinezyofobi, ağrının kendisinden daha fazla öze neden olabilir (193). Daha yüksek derecede kinezyofobinin, daha yüksek düzeyde ağrı şiddeti, özür durumu ve daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (195). Literatürde, migrende kinezyofobinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (12). Son dönemde migren ve kinezyofobi ilişkisini inceleyen bir çalışma; migrenli bireylerin %53'ünün kinezyofobiye sahip olduklarını, hareket etme konusunda olumsuz inançlar sergilediklerini ve bunun sadece kranio-servikal hareketlerle ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır (12). Çalışmamızda da bu ifadeleri doğrular nitelikte migrenli bireylerin %58.3'ünün yüksek kinezyofobiye sahip oldukları tespit edildi. Bu sonuçlara göre migrenli bireylerin çoğunlukla kinezyofobi yaşadıkları görülmektedir. Kinezyofobinin, yaşamsal faaliyetler için kaçınılmaz olan ve etkili bir migren önleme stratejisi olabileceği belirtilen fiziksel aktiviteye katılımını (20,168) engelleme potansiyeli göz önüne alındığında, kliniklerde migrenli bireylerde kinezyofobinin dikkate alınması gereken önemli bir durum olduğu anlaşılmaktadır.

Günümüzde kinezyofobinin, basit bir ağrı korkusunun dışında daha geniş bir alanda ele alınması gerektiği anlaşılmıştır. Temelde kinezyofobinin, biyolojik ve psikolojik problemlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (96). Ayrıca yakın dönemde KA'nın altında yatan temel mekanizma olan santral sensitizasyonun, korkudan kaçınma davranışlarının gelişimine katkıda bulunabilecek önemli bir etken olduğu ileri sürülmüştür (11). Benatto ve ark. migrenli bireylerde yaptıkları çalışmada kinezyofobinin artan KA şiddeti ile pozitif yönde ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (12). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da KA şiddetinin, kinezyofobi ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca KA derecesi ile kinezyofobi düzeylerinin de ilişkili olduğu bulundu.

Bunlara ek olarak; farklı hasta gruplarında kinezyofobi risk faktörlerinin incelendiği görülmüştür. Libai Cia ve ark. post-operatif diz hastalarında; ileri yaş, düşük eğitim seviyeleri, artmış ağrı yoğunluğu, düşük öz-yeterlik ve daha az sosyal desteği bulunan bireylerin kinezyofobi geliştirme olasılıklarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (196). Bilgin ve ark. da kronik boyun ve bel ağrısına sahip, kinezyofobisi olan ve olmayan gruplarda yaptıkları incelemeler sonucu; eğitim düzeyi, bel ağrısına

bağlı özür durumu, depresyon ve anksiyete gibi emosyonel problemlerin kinezyofobi için birer risk faktörü olabileceğini bulmuşlardır (197). Fakat kinezyofobinin sıklıkla görüldüğü migrenli bireylerde risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda migrenli bireylerdeki; atakların sıklığı, atak süresi ve KA varlığının kinezyofobi için birer risk faktörleri olduğu ve KA'ya sahip olanlarda kinezyofobi durumu KA'sı olmayanlara göre yaklaşık 5 kat daha fazla olduğu tespit edildi. Kinezyofobinin, farklı hastalık gruplarında çeşitli risk faktörlerinden etkilenebildiği görülmüştür. Çalışmamızda ise migren klinik tablosundaki birtakım faktörlerin kinezyofobi üzerine etkisi araştırıldı. Migrenli bireylerde ağrı karakteristiği ve KA'nın, kinezyofobinin gelişmesine neden olan önemli parametrelerden olduğu bulundu. Sensitizasyona bağlı olarak migren atağı sırasında fiziksel aktivite ile ağrılarının şiddetlendiği (27,198) ve çalışmamızdaki bireylerin çoğunluğunun da bu semptomu ifade ettiği göz önüne alınırsa, nöronal sensitizasyonun diğer önemli bir özelliği olan KA'nın, migrenli bireyleri aktiviteden kaçınma/korku duyma gibi yanlış davranış biçimlerine yönlendirebileceği düşünülmektedir. Ayrıca uzun ve sık yaşanan ataklar ise bu döngüyü daha da belirgin hale getirebilir. Bu kapsamda kliniklerde migrenli bireylerde ortak patogeneze sahip olduğu ifade edilen kinezyofobi ve KA'nın ilişkili olduğunun ve KA'sı olanlarda kinezyofobi gelişme riskinin daha fazla olduğunun dikkate alınması faydalı olabilir.

Yaygın izlenen gastrointestinal semptomlar; özafagus, mide, duodenum, jejunum, ileum, kalın bağırsak, sigmoid kolon ve rektum ile ilgilidir (102). Başlıca görülen GİS semptomlar; mide bulantısı, kusma, reflü, hazımsızlık, karın ağrısı, iştah kaybı, diyare ve konstipasyondur (103). Merkezi sinir sistemi ile GİS arasında "Bağırsak-beyin eksen" olarak adlandırılan çift yönlü bir ilişki vardır. Gastrointestinal yolun hareketleri ve işlevlerinin (duyu ve salgı) beyin tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Öte yandan GİS'in de merkezi sinir sistemini etkileyebileceği düşünülmektedir. Hatta biliş, davranış ve nosisepsiyon gibi bir dizi beyin işlevinin bağırsak sisteminin etkisi altında olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca bağırsak-beyin ekseninin disfonksiyonu, migren dâhil olmak üzere bir dizi nörolojik bozuklukla ilişkilendirilmiştir (109,199). Bunlara ek olarak; GİS'in migren patofizyolojisinde önemli rol oynadığına dair birçok kanıt bulunmaktadır (107,111). Bir migren atağı sırasında en sık görülen, atağı kötüleştiren ve özür durumunu arttıran semptomlar arasında; mide bulantısı, kusma vb. gastrointestinal problemler yer almaktadır (89,108,200). Amerika Birleşik Devletleri'nde 29.727 katılımcı tarafından

tamamlanan bir araştırmada, migren hastalarının sırasıyla %73'ünün ve %29'unun bulantı ve kusma yaşadığı bildirilmiştir (178). Buna ek olarak bugüne kadar yapılan bazı araştırmalar migrenin; ishal, kabızlık (107), hazımsızlık (201) ve gastroözofageal reflü (202) gibi bazı gastrointestinal rahatsızlıklar ile ilişkili olduğundan bahsetmişlerdir. 2017 yılında 1038 sağlıklı ve migrenli birey üzerinde yapılan endoskopik incelemeler sonucunda; migren ile İBS, dispepsi, reflü gibi gastrointestinal fonksiyonel bozuklukların ilişkili olduğu bulunmuştur (14). Ayrıca baş ağrısı öyküsü uzun olan ve baş ağrısı sıklığı yüksek olan migrenli bireylerin İBS tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (203). Çalışmamızda da; migrenli bireylerin yarısından fazlasının herhangi bir mide ve/veya bağırsak rahatsızlığına sahip olduğu kaydedildi. Sonuçlarımız GİS'e ait bozukluklar ile migrenin ortak patafizyolojik mekanizmalara sahip olduğu görüşlerini desteklemektedir (111,119). Sonuç olarak; toplumda yaygın olarak görülen ve özre neden olan migrende beyin-bağırsak ekseninin çift yönlü olduğu unutulmamalıdır. Migrenli bireyler GİS semptomları sorgulanmalı ve bu bireylerde GİS komorbiditelerinin tedavisi daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamanın yanı sıra bütüncül terapötik stratejiler için de seçenekler sunabilir.

Santral sensitizasyon, çeşitli gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlarının bir açıklaması olarak öne sürölmüştür (120,121). Midenfjord ve ark. santral sensitizasyon varlığı ve şiddeti ile gastrointestinal semptomlarının ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (120). Buna ek olarak; en sık migren ile ilişkilendirilen gastrointestinal rahatsızlıklardan biri olan İBS hastalarının, bağırsak distansiyonuna karşı viseral aşırı duyarlılığa sahip oldukları belirtilmektedir. Bu viseral aşırı duyarlılık; sağlıklı bireylere kıyasla duyuların yoğunluğunun artması, viseral ağrı eşiklerin azalması ve/veya abartılı viserosomatik yönlendirme ile kendini göstermektedir (121,204). Dolayısıyla belirtilen bu aşırı duyarlılığın, kronik ağrı durumlarında (migren, fibromiyalji, temporamandibular bozukluklar vb.) olduğu gibi santral sensitizasyon ile ilişkilendirilmektedir (122,204). Ayrıca Tietjen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada santral sensitizasyonla bağlantılı olan KA varlığının da anksiyete, depresyon, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve İBS ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (17). İBS'li hastalarda yapılan diğer bir araştırmada da el ve ayağa uygulanan termal ağrıya karşı KA/hiperaljezi gösterildiği bulunmuştur (204). Literatür incelendiğinde migrenli bireylerde GİS semptomlarının çoğunlukla yaşandığı ve bu semptomlar ile migrenin klinik özelliklerinin ilişkili olduğu ifade

edilmektedir. Ancak bilginiz dâhilinde migrende sık görülen KA ile GİS semptomları ilişkisi incelenmemiştir. Çalışmamızdaki migrenli bireylerde KA şiddeti ile GİS semptomlarının şiddeti ve KA derecesi ile mide-bağırsak rahatsızlığına sahip olma durumunun ilişkili olduğu tespit edildi. Ayrıca KA şiddeti ile GİS semptomları arasında yer alan abdominal ağrı, hazımsızlık, konstipasyon şiddetinin pozitif yönde ilişkili olduğu reflü ve diyare semptom şiddetleri arasında ise ilişki olmadığı saptandı. Son dönemde migren patofizyolojisinde açıklanamayan birçok mekanizmayı aralayan santral sensitizasyon kavramı ile KA ve GİS semptomları ilişkilendirilmiştir ve çalışmamızda da bu ortak patofizyolojik mekanizmaya sahip olan KA ve GİS semptomlarının ilişkili olduğunun bulunması bu kanıtları desteklemektedir. Fakat KA şiddeti ile bazı GİS semptomlarının şiddeti arasında herhangi bir ilişki olmadığı görüldü. Dolayısıyla migrende KA ve GİS arasındaki ilişki son derece karmaşıktır ve bu ilişkiyi özellikle migren tipi, kronikliği gibi pek çok farklı değişken etkileyebilir. İleride yapılacak çalışmalar, farklı migren gruplarında bu açıdan değerlendirme yapmalıdır.

Bunlara ek olarak; yaş, kadın cinsiyet, yanlış beslenme alışkanlıkları, düşük fiziksel aktivite, kaygı, uykusuzluk, sigara-alkol tüketimi ve düşük sosyoekonomik durum GİS semptomları için belirtilen risk faktörleri arasındadır (105,205). Ancak migrenli bireylerde GİS semptomlarının sıklıkla görülmesine (14) rağmen bu bireylerdeki GİS semptomları için risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda migrenli bireylerde; atak sıklığı ve KA'nın, GİS semptomları için risk faktörü olduğu ve bunlardan KA'nın en çok etkileyen değişken olduğu tespit edildi. Çalışmamız sonucunda migrende, KA göz önünde bulundurulması gereken önemli bir semptom olduğu bir kez daha ortaya kondu. Bilinenin aksine, KA yalnızca artmış ağrı algısı ve/veya rahatsızlık hissi dışında migrende ciddi özüre sebep olan GİS semptomlarını etkileyebilen bir değişken olduğu da bulundu. Buna göre, kliniklerde atak sıklığı yüksek ve KA'sı bulunan bireylerde GİS semptomları varlığının değerlendirilmesi fayda sağlayabilir.

Fiziksel aktivite ve migren ilişkisi incelendiğinde; Lebedeva ve ark. düşük düzeyde fiziksel aktivite ile yüksek migren geliştirme riskinin ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (206). Bunlara ek olarak; migrenli bireylerin çoğunlukla fiziksel olarak inaktif oldukları da vurgulanmaktadır (19,98,162). Son dönemlerdeki bir araştırmada migrenli bireylerin ataklar arası dönemde de düşük hareketliliğe sahip oldukları belirtilmiştir (207). Fakat düşük fiziksel aktivitenin migrenin bir sonucu mu yoksa

sebebi mi olduğu belirsizliğini korumaktadır (208). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde migrenli bireylerin yalnızca %12.5'i fiziksel olarak aktif bulundu. Fiziksel aktivite düzeyi; biyolojik, psikolojik, kültürel ve sosyal etkenler olmak üzere birçok değişikenden etkilenebilir (209). Fakat çalışmamıza katılan bireylerin yarısından çoğunun kinezyofobisinin bulunması dikkat çekicidir. Harekete karşı korku duyma tutumunun, migrenli bireylerdeki fiziksel aktivite düzeyini etkilemiş olabileceğini düşünöyoruz.

Migren atağı sırasında periferik sensitizasyonun yaygın semptomları arasında öksürme ve eğilme gibi kafa içi basıncını artıran rutin fiziksel aktiviteler ile baş ağrısının şiddetlenmesi yer alır (27). Hatta aktiviteye bağı tetiklenen migren atakları bildirenlerin çoğunluğu, ataklarını tetiklememek için egzersiz yapmayı terk ettiklerini ifade etmişlerdir (22). Bu tür intrakraniyal aşırı sensitizasyon, meninksleri innerve eden nosiseptörlerin duyarlılığını içerir (27). İntrakraniyal ve ekstrakraniyal yapılardan ağrı inputları alan nöronların sensitizasyonundan kaynaklanan KA (6) ise migrene eşlik eden bazı semptomlar ile ilişkili bulunmuştur (9,83,108). Fakat bilğimiz dâhilinde migren tanılı bireylerde, KA ile fiziksel aktivitenin ilişkisi inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, KA şiddeti ile fiziksel aktivite düzeyi arasında ilişki olmadığı göröldü. Sonuçlarımız migrenli bireylerde fiziksel aktivite düzeyinin; migrene bağı özür durumu, kinezyofobi, ağrı şiddeti, atak sıklığı gibi birçok değişkenin etkili olabileceğinden ve KA ile fiziksel aktivite düzeylerini subjektif yöntemler kullanılarak değerlendirmiş olmamızdan kaynaklanmış olabilir. İleriki çalışmalarda bu konu daha detaylı ele alınmalıdır.

Çalışmamızın güçlü yanları:

- Bilğimiz dâhilinde bu çalışma migrenli bireylerde KA şiddeti ile GİS semptom şiddeti ilişkisinin araştırıldığı, kinezyofobi durumu ve GİS semptomları için risk faktörlerinin incelendiğı ilk çalışmadır.
- Yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşılması,
- Geçerli ve güvenilir ölçeklerin kullanılmasıdır.

Çalışmamızın limitasyonları:

- Migrenli bireylerde yapmış olduğumuz değerlendirmelerde Türkçe geçerlik ve güvenirliği çalışılmış olan, subjektif ölçeklerden yararlanıldı. İleride yapılacak çalışmalarda KA, gastrointestinal semptomlar daha objektif yöntemler (nicel kantitatif duyuşal testler, endoskopi-kolonoskopi incelemeleri vb.) ile değerlendirilebilir.
- Diğer bir limitasyonumuz ise migrenin farklı tiplerine göre bir sınıflandırma yapılmadı. Elde ettiğimiz bulguların, farklı migren tiplerinde (epizodik ve kronik migren vb.) farklılık gösterip göstermediğı de araştırılmalıdır.
- Son olarak migrenli bireylerde; kinezyofobi ve GİS semptomları üzerine etkili olan değişkenler belirlenirken sadece ağrı karakteristiğı, migren özür durumu ve KA varlığı ele alınmıştır. İlerideki çalışmalar tarafından multifaktöriyel patogeneze sahip migrende yaş, VKİ, cinsiyet, migren varlığı süresi vb. birçok değişkenin kinezyofobi ve GİS semptomları üzerine olan etkisi araştırılabilir.

Hipotezlerimizi değerlendirdiğimizde;

H1: Migrenli bireylerde KA şiddeti ile kinezyofobi arasında ilişkili olduğu kabul edildi.

H2: Migrenli bireylerde KA şiddeti ile GİS semptomları arasında ilişki olduğu kabul edildi.

H3: Migrenli bireylerde ağrı karakteristiği kinezyofobi için bir risk faktörü olduğu kabul edildi.

H4: Migrenli bireylerde özür durumu kinezyofobi için bir risk faktörü olduğu red edildi.

H5: Migrenli bireylerde KA kinezyofobi için bir risk faktörü olduğu kabul edildi.

H6: Migrenli bireylerde ağrı karakteristiği GİS semptomları için bir risk faktörü olduğu kabul edildi.

H7: Migrenli bireylerde özür durumu GİS semptomları için bir risk faktörü olduğu red edildi.

H8: Migrenli bireylerde KA GİS semptomları için bir risk faktörü olduğu kabul edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada migrenli bireylerin yarısından fazlasının (% 56.9) KA'sı olduğunu tespit etti.
2. Migrenli bireylerin çoğunluğunun (%58.3) yüksek kinezyofobi sergilediği saptandı.
3. Migrenli bireylerin çoğunluğunun herhangi bir mide (%63.2) ve bağırsak rahatsızlığının (%56.9) bulunduğu kaydedildi.
4. Migrenli bireylerde KA şiddeti ile ağrı şiddeti, atak sayısı ve atak süresinin ilişkili olmadığı ve özür durumu ile düşük ilişki olduğu görüldü.
5. Migrenli bireylerde KA şiddeti ve derecesi ile kinezyofobinin ilişkili olduğu bulundu.
6. Migrenli bireylerde KA şiddeti ile genel GİS semptomları şiddetinin, abdominal ağrı, hazımsızlık, konstipasyonun ilişkili olduğu ancak KA şiddeti ile reflü, diyare arasında ilişki olmadığı saptandı.
7. Migrenli bireylerde KA derecesi ile herhangi bir mide ve bağırsak rahatsızlığına sahip olma durumunun ilişkili olduğu tespit edildi.
8. Migrenli bireylerde atak sıklığı, atak süresi ve KA sahip olma durumunun kinezyofobiyi etkilediği görüldü. Kinezyofobi üzerinde en fazla etkiyi KA varlığının yaptığı bulundu.
9. Migrenli bireylerde ortalama atak sıklığı ve KA'nın varlığının GİS semptomlarını etkilediği görüldü. GİS üzerinde en fazla etkiyi KA varlığının yaptığı bulundu.
10. Kliniklerde migrenli bireylerin kinezyofobi açısından değerlendirilmesi ve migren tedavisinde kinezyofobinin dikkate alınması, bu bireylerin yaşam kalitesinin artırılması ve migren semptomlarının iyileşmesine katkı sağlayabilir.
11. Migrenli bireylerde GİS problemlerin belirlenmesi ve bu problemlere ilişkin çözümlerin tedavi programına dâhil edilmesi bütüncül bir tedavi yaklaşımına katkı sağlayabilir.
12. Migrende özür durumunu etkileyen ve klinik tabloyu kötüleştiren kinezyofobi ve GİS semptomları için bir risk faktörü olduğunu tespit ettiğimiz KA'nın, migrenli bireylerin değerlendirilmesinde ve migren yönetiminde göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

13. İleriki çalışmalarda, farklı toplum ve popölasyonlardaki migrenli bireylerde KA ile migrene eşlik eden semptomlar (kinezyofobi, GİS semptomları vb.) arasındaki ilişkinin incelenmesi ve bu semptomlar üzerinde etkili olan faktörlerin ayrıntılı olarak değeriendirilmesi yapılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Olesen J. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018, 38(1):1–211.
2. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide, *Cephalalgia*, 2007, 27(3):193–210.
3. Ping-Kun C, Shuu-Jiun W. Non-headache symptoms in migraine patients, *F1000Research*, 2018, 14(7):188.
4. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory, *Brain*, 1994, 117(1):199–210.
5. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications, *Headache J Head Face Pain*, 2006, 46(S4):182–191.
6. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity, *J pain*, 2009, 10(9):895–926.
7. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study, *Neurology*, 2008, 70(17):1525–1533.
8. Mete O, Çelenay ŞT, Çoban Ö, Karahan N. Kutaneal Allodinisi Olan ve Olmayan Migren Hastalarında Ağrı Şiddeti, Uyku Kalitesi ve Psikolojik Durumun Karşılaştırılması, *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg.*, 2020, 25(2):102–107.
9. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons, *J Neurophysiol*, 1998, 79(2):964–982.
10. Kori SH. Kinesiophobia: a new view of chronic pain behavior, *Pain Manag.*, 1990, 35–43.
11. McLean SA, Clauw DJ, Abelson JL, Liberzon I. The development of persistent pain and psychological morbidity after motor vehicle collision: integrating the potential role of stress response systems into a biopsychosocial model, *Psychosom Med.*, 2005, 67(5):783–790.
12. Benatto MT, Bevilaqua-Grossi D, Carvalho GF, Bragatto MM, Pinheiro CF, Straceri Lodovichi S, et al. Kinesiophobia is associated with migraine, *Pain Med.*, 2019, 20(4):846–851.

13. Martami F, Ghorbani Z, Abolhasani M, Togha M, Meysamie A, Sharifi A, et al. Comorbidity of gastrointestinal disorders, migraine, and tension-type headache: a cross-sectional study in Iran, *Neurol Sci.*, 2018, 39(1):63–70.
14. Lankarani KB, Akbari M, Tabrizi R. Association of gastrointestinal functional disorders and migraine headache: a population base study, *Middle East J Dig Dis.*, 2017, 9(3):139.
15. Chen X, D’Souza R, Hong S-T. The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives, *Protein Cell*, 2013, 4(6):403–414.
16. Finkel AG, Yerry JA, Mann JD. Dietary considerations in migraine management: does a consistent diet improve migraine?, *Curr Pain Headache Rep.*, 2013, 17(11):1–8.
17. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, et al. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions, *Headache J Head Face Pain*, 2009, 49(9):1333–1344.
18. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research, *Public Health Rep.*, 1985, 100(2):126.
19. Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, et al. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study, *Cephalalgia*, 2007, 27(4):304–314.
20. Farris SG, Thomas JG, Abrantes AM, Lipton RB, Pavlovic J, Smitherman TA, et al. Pain worsening with physical activity during migraine attacks in women with overweight/obesity: A prospective evaluation of frequency, consistency, and correlates, *Cephalalgia*, 2018, 38(11):1707–1715.
21. Varkey E, Sveälv BG, Edin F, Ravn-Fischer A, Cider Å. Provocation of migraine after maximal exercise: a test-retest study, *Eur Neurol.*, 2017, 78(1–2):22–27.
22. Koppen H, van Veldhoven PLJ. Migraineurs with exercise-triggered attacks have a distinct migraine, *J Headache Pain*, 2013, 14(1):1–4.
23. Andrzejewski W, Kassolik K, Brzozowski M, Cymer K. The influence of age and physical activity on the pressure sensitivity of soft tissues of the musculoskeletal system, *J Bodyw Mov Ther.*, 2010, 14(4):382–390.
24. Ellingson LD, Colbert LH, Cook DB. Physical activity is related to pain sensitivity in healthy women, *Med Sci Sports Exerc.*, 2012, 44(7):1401–1406.

25. Landy S, Rice K, Lobo B. Central sensitisation and cutaneous allodynia in migraine, *CNS Drugs*, 2004, 18(6):337–342.
26. De Tommaso M, Sciriuicchio V. Migraine and central sensitization: clinical features, main comorbidities and therapeutic perspectives, *Curr Rheumatol Rev.*, 2016, 12(2):113–126.
27. Burstein R, Jakubowski M, Rauch SD. The science of migraine, *J Vestib Res.*, 2011, 21(6):305–314.
28. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology, *J Neurosci.*, 2015, 35(17):6619–6629.
29. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race, *Neurology*, 1996, 47(1):52–59.
30. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults, *J Headache Pain*, 2012, 13(2):147–157.
31. Kececi H, Dener S. Epidemiological and clinical characteristics of migraine in Sivas, Turkey, *Headache J Head Face Pain*, 2002, 42(4):275–280.
32. Celik Y, Ekuklu G, Tokuç B, Utku U. Migraine prevalence and some related factors in Turkey, *Headache J Head Face Pain*, 2005, 45(1):32–36.
33. Özdemir G, Aygöl R, Demir R, Özel L, Ertekin A, Ulvi H. Migraine prevalence, disability, and sociodemographic properties in the eastern region of Turkey: A population-based door-to-door survey, *Turkish J Med Sci.*, 2014, 44(4):624–629.
34. Silberstein SD. Migraine symptoms: Results of a survey of self-reported migraineurs, *Headache J Head Face Pain*, 1995, 35(7):387–396.
35. Kelman L, Tanis D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms, *Cephalalgia*, 2006, 26(5):548–553.
36. Charles A. The evolution of a migraine attack—a review of recent evidence, *Headache J Head Face Pain*, 2013, 53(2):413–419.
37. Becker WJ. The premonitory phase of migraine and migraine management, *Cephalalgia*, 2013, 33(13):1117–1121.

38. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, Van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients, *Cephalalgia*, 2006, 26(10):1209–1213.
39. Waelkens J. Warning symptoms in migraine: characteristics and therapeutic implications, *Cephalalgia*, 1985, 5(4):223–228.
40. Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology, *Headache J head face pain*, 2018, 58(1):4–16.
41. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model, *Nat Med*, 2002, 8(2):136–142.
42. Dinia L, Roccatagliata L, Bonzano L, Finocchi C, Del Sette M. Diffusion MRI during migraine with aura attack associated with diagnostic microbubbles injection in subjects with large PFO, *Headache J Head Face Pain*, 2007, 47(10):1455–1456.
43. Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs, *Headache J Head Face Pain*, 2005, 45(8):1038–1047.
44. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, *Cephalalgia*, 2018, 38(1):1–211.
45. Young WB, Peres MFP, Rozen TD. Modular headache theory, *Cephalalgia*, 2001, 21(8):842–849.
46. Goadsby PJ, Dodick DW, Almas M, Diener HC, Tfelt-Hansen P, Lipton RB, et al. Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack, *Cephalalgia*, 2007, 27(3):254–262.
47. MacGregor EA. Diagnosing migraine, *J Fam Plan Reprod Heal Care*, 2016, 42(4):280–286.
48. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study, *Cephalalgia*, 1992, 12(4):221–228.
49. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population, *Brain*, 1996, 119(2):355–361.
50. Bıçakcı Ş, Öztürk M, Üçler S, Karlı N, Siva A. Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar, 1. Baskı. İstanbul, Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti., 2018: 115-116.

51. Levy D. Migraine pain and nociceptor activation—where do we stand?, *Headache J Head Face Pain*, 2010, 50(5):909–916.
52. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation, *Lancet Neurol*, 2009, 8(7):679–690.
53. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine, *Nat Rev Neurosci.*, 2003, 4(5):386–398.
54. Charles A. Does cortical spreading depression initiate a migraine attack? Maybe not, *Headache J Head Face Pain*, 2010, 50(4):731–733.
55. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization, *Physiol Rev.*, 2001, 81(3):1065–1096.
56. Xanthos DN, Gaderer S, Drdla R, Nuro E, Abramova A, Ellmeier W, et al. Central nervous system mast cells in peripheral inflammatory nociception, *Mol Pain*, 2011, 7:1744–8069.
57. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder, *Neurology.*, 2005, 64(10 suppl 2):9–15.
58. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine, *Annu Rev Physiol*, 2013, 75:365–391.
59. Maher BH, Griffiths LR. Identification of molecular genetic factors that influence migraine, *Mol Genet Genomics*, 2011, 285(6):433–446.
60. De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, et al. Molecular genetics of migraine, *Hum Genet.*, 2009, 126(1):115–132.
61. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache, *Arch Surg.*, 1940, 41(4):813–856.
62. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation, *Brain*, 1937, 60(4):389–443.
63. Diamond S. Migraine headaches, *Med Clin North Am.*, 1991, 75(3):545–566.
64. Brennan KC, Charles A. An update on the blood vessel in migraine, *Curr Opin Neurol.*, 2010, 23(3):266.
65. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine, *Cephalalgia*, 2001, 21(7):757–760.

66. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine, *Nat Rev Neurol.*, 2013, 9(11):637.
67. Selvaratnam P, Niere KR, Zuluaga M. *Headache, orofacial pain and bruxism*, 1st edition. London, Elsevier, 2009: 154-164.
68. Sánchez-del-Río M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms, *Curr Opin Neurol.*, 2004, 17(3):289–293.
69. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression, *Ann Neurol.*, 2011, 69(5):855–865.
70. Busija DW, Bari F, Domoki F, Horiguchi T, Shimizu K. Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of cortical spreading depression, *Prog Neurobiol.*, 2008, 86(4):417–433.
71. Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen GMJ, Pennings EJM, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine, *Neurology*, 1989, 39(9):1239.
72. Taylor BK, Basbaum AI. Neurochemical characterization of extracellular serotonin in the rostral ventromedial medulla and its modulation by noxious stimuli, *J Neurochem.*, 1995, 65(2):578–589.
73. Hamel, E., Currents, H. Serotonin and migraine: biology and clinical implications, *Cephalalgia*, 2007, 27(11):1293-1300.
74. Stoyanova II, Lazarov NE. Localization of nitric oxide synthase in rat trigeminal primary afferent neurons using NADPH-diaphorase histochemistry, *J Mol Histol.*, 2005, 36(3):187–193.
75. Frazer A. Understanding the neuroanatomical organization of serotonergic cells in the brain provides insight into the functions of this neurotransmitter, *Basic Neurochem Mol Cell Med Asp.*, 1999, 264–268.
76. Berman NEJ, Puri V, Chandrala S, Puri S, Macgregor R, Liverman CS, et al. Serotonin in trigeminal ganglia of female rodents: relevance to menstrual migraine, *Headache J Head Face Pain*, 2006, 46(8):1230–1245.
77. Zhang X, Beaulieu J-M, Gainetdinov RR, Caron MG. Functional polymorphisms of the brain serotonin synthesizing enzyme tryptophan hydroxylase-2, *Cell Mol life Sci.*, 2006, 63(1):6–11.
78. Meneses A. Physiological, pathophysiological and therapeutic roles of 5-HT systems in learning and memory, *Rev Neurosci.*, 1998, 9:275–290.

79. Rebeck GW, Maynard KI, Hyman BT, Moskowitz MA. Selective 5-HT_{1D} alpha serotonin receptor gene expression in trigeminal ganglia: implications for antimigraine drug development, *Proc Natl Acad Sci.*, 1994, 91(9):3666–3669.
80. Ramachandran R, Ploug KB, Hay-Schmidt A, Olesen J, Jansen-Olesen I, Gupta S. Nitric oxide synthase (NOS) in the trigeminal vascular system and other brain structures related to pain in rats, *Neurosci Lett.*, 2010, 484(3):192–196.
81. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications, *Cephalalgia*, 2007, 27(11):1308–1314.
82. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing, *Physiol Rev.*, 2017, 102(1):1-60.
83. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine, *Brain*, 2000, 123(8):1703–1709.
84. Strassman AM, Levy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache, *J Neurophysiol.*, 2006, 95(3):1298–1306.
85. Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms, *J Pain.*, 2000, 1(3):35–44.
86. Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Bajwa ZH, Ransil BI, Cutrer FM, Sottile A, et al. 2003 Wolff Award: possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine, *Headache J head face pain*, 2003, 43(7):704–714.
87. Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine, *Neurology*, 2004, 63(5):848–852.
88. Ashkenazi A. Allodynia in cluster headache, *Curr Pain Headache Rep.*, 2010,14(2):140–144.
89. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1):23-32.
90. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia, *Ann Neurol.*, 2000, 47(5):614–624.
91. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population, *Ann Neurol.*, 2008, 63(2):148–158.

92. Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization, *Ann Neurol*, 2004, 55(1):27–36.
93. Ashkenazi A, Sholtzow M, Shaw JW, Burstein R, Young WB. Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method, *Cephalalgia*, 2007, 27(2):111–117.
94. Ringkap M, Raja NS, Campbell JN, Meyer RA. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D (eds). *Wall Melzack's Textbook of Pain*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006: 1-30.
95. Luque-Suarez A, Falla D, Morales-Asencio JM, Martinez-Calderon J. Is kinesiophobia and pain catastrophising at baseline associated with chronic pain and disability in whiplash-associated disorders? A systematic review, *Br J Sports Med.*, 2020, 54(15):892–897.
96. Knapik A, Saulicz E, Gnat R. Kinesiophobia—introducing a new diagnostic tool, *J Hum Kinet.*, 2011, 28:25-31.
97. Martins IP, Gouveia RG, Parreira E. Kinesiophobia in migraine, *J Pain*, 2006, 7(6):445–451.
98. Altay H., Çelenay ŞT. Migrenli bireylerin klinik özellikleri ve fiziksel aktivite ilişkisi, *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Derg.*, 2021, 5(3):454–465.
99. Landmark T, Romundstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Associations between recreational exercise and chronic pain in the general population: evidence from the HUNT 3 study, *Pain*, 2011, 152(10):2241–2247.
100. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML. Physical therapy for headaches, *Cephalalgia*, 2016, 36(12):1134–1142.
101. Cheng LK, O'Grady G, Du P, Egbuji JU, Windsor JA, Pullan AJ. Gastrointestinal system, *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.*, 2010, 2(1):65–79.
102. Vyas M V, Garg AX, Iansavichus A V, Costella J, Donner A, Laugsand LE, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis, *BMJ.*, 2012, 345(e4800).
103. Caruso CC, Lusk SL, Gillespie BW. Relationship of work schedules to gastrointestinal diagnoses, symptoms, and medication use in auto factory workers, *Am J Ind Med.*, 2004, 46(6):586–598.

104. Vener KJ, Szabo S, Moore JG. The effect of shift work on gastrointestinal function: a review, *Chronobiologia*, 1989, 16(4):421–439.
105. Saberi HR, Moravveji AR. Gastrointestinal complaints in shift-working and day-working nurses in Iran, *J Circadian Rhythms*, 2010, 8(1):1–4.
106. Hertig VL, Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Heitkemper MM. Daily stress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome, *Nurs Res.*, 2007, 56(6):399–406.
107. Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Zwart JA. Comorbidity of headache and gastrointestinal complaints. The Head-HUNT Study, *Cephalalgia*, 2008, 28(2):144–151.
108. Karahan N, Çoban Ö, Mete O, Çelenay ŞT. Migrenli bireylerdeki gastrointestinal semptomların ağrı karakteristiği ve özür durumu ile ilişkisi, *Anatol Clin J Med Sci.*, 2020, 25(2):88–94.
109. Hindiyeh N, Aurora SK. What the gut can teach us about migraine, *Curr Pain Headache Rep.*, 2015, 19(7):33.
110. Van Hemert S, Breedveld AC, Rovers JMP, Vermeiden JPW, Witteman BJM, Smits MG, et al. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications, *Front Neurol.*, 2014, 5:241.
111. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems, *Ann Gastroenterol.*, 2015, 28(2):203–209.
112. Parkman HP. Migraine and gastroparesis from a gastroenterologist's perspective, *Headache J Head Face Pain*, 2013, 53(1):4–10.
113. Kurth T, Holtmann G, Neufang-Hüber J, Gerken G, Diener HC. Prevalence of unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine, *Cephalalgia*, 2006, 26(5):506–510.
114. Rogler G, Andus T. Cytokines in inflammatory bowel disease, *World J Surg.*, 1998, 22(4):382–389.
115. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome, *Gastroenterology*, 2007, 132(3):913–920.
116. Kemper RHA, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999, *Cephalalgia*, 2001, 21(5):549–557.

117. Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial barriers in homeostasis and disease, *Annu Rev Pathol.*, 2010, 5:119–144.
118. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease, *J Gastroenterol Hepatol.*, 2003, 18(5):479–497.
119. Cámara-Lemarroy CR, Rodriguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: a comprehensive review, *World J Gastroenterol.*, 2016, 22(36):8149.
120. Midenfjord I, Grinsvall C, Koj P, Carnerup I, Törnblom H, Simrén M. Central sensitization and severity of gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome, chronic pain syndromes, and inflammatory bowel disease, *Neurogastroenterol Motil.*, 2021;e14156.
121. Verne GN, Price DD. Irritable bowel syndrome as a common precipitant of central sensitization, *Curr Rheumatol Rep.*, 2002, 4(4):322–328.
122. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine, *Ther Adv Chronic Dis.*, 2015, 6(3):115–123.
123. Miles L. Physical activity and health, *Nutr Bull*, 2007, 32(4):314–363.
124. Krøll LS, Hammarlund CS, Westergaard ML, Nielsen T, Sloth LB, Jensen RH, et al. Level of physical activity, well-being, stress and self-rated health in persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain, *J Headache Pain*, 2017, 18(1):1–9.
125. Lippi G, Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F. Physical exercise and migraine: for or against?, *Ann Transl Med.*, 2018, 6(10):181
126. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack, *Cephalalgia*, 2007, 27(5):394–402.
127. Narin SO, Pinar L, Erbas D, Öztürk V, Idiman F. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache, *Clin Rehabil.*, 2003, 17(6):624–630.
128. Lockett DC, Campbell JF. The effects of aerobic exercise on migraine, *Headache J Head Face Pain*, 1992, 32(1):50–54.
129. Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, Michiels S, Versijpt J, Van Breda E, et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis, *J Headache Pain*, 2019, 20(1):1–9.

130. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine, *Ther Adv Chronic Dis.*, 2015, 6(3):115–123.
131. Collins FL, Thompson JK. Reliability and standardization in the assessment of self-reported headache pain, *J Behav Assess.*, 1979, 1(1):73–86.
132. Kwong WJ, Pathak DS. Validation of the eleven-point pain scale in the measurement of migraine headache pain, *Cephalalgia*, 2007, 27(4):336–342.
133. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire, *Pain*, 1987, 30(2):191–197.
134. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale, *Pain*, 1983, 16(1):87–101.
135. Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence, *Expert Rev Neurother.*, 2009, 9(3):395–408.
136. Yalin OÖ, Uludüz D, Sungur MA, Sart H, Özge A. Identification of allodynic migraine patients with the turkish version of the allodynia symptom checklist: Reliability and consistency study, *Arch Neuropsychiatry*, 2017, 54(3):260.
137. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine, *Cephalalgia*, 2006, 26(9):1061–1070.
138. Ferracini GN, Florencio LL, Dach F, Palacios-Ceña M, Ordás-Bandera C, Chaves TC, et al. Musculoskeletal disorders of the upper cervical spine in women with episodic or chronic migraine, *Eur J Phys Rehabil Med.*, 2017, 53(3):342–350.
139. Tulen JHM, Stronks DL, Bussmann JBJ, Peppinkhuizen L, Passchier J. Towards an objective quantitative assessment of daily functioning in migraine: a feasibility study, *Pain*, 2000, 86(1–2):139–149.
140. Lipton RB, Liberman JN, Kolodner KB, Bigal ME, Dowson A, Stewart WF. Migraine headache disability and health-related quality-of-life: a population-based case-control study from England, *Cephalalgia*, 2003, 23(6):441–450.
141. Buse DC, Rupnow MFT, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. In: Mayo Clinic Proceedings, *Elsevier*, 2009, 84(5):422–35.

142. Shaik MM, Hassan NB, Tan HL, Gan SH. Quality of life and migraine disability among female migraine patients in a Tertiary Hospital in Malaysia, *Biomed Res Int.*, 2015.
143. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire, *Headache J Head Face Pain*, 2004, 44(8):786–793.
144. Yalınay Dikmen P, Bozdağ M, Gunes M, Kosak S, Tasdelen B, Uluduz D, et al. Reliability and validity of Turkish version of Headache Impact Test (HIT-6) in patients with migraine, *Arch Neuropsychiatry*, 2020:1–8.
145. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Kısa Memiş A. Form-36 (SF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği, *İlaç ve Tedavi Derg.*, 1999, 12(2):102–106.
146. Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile, *Int J Rehabil Res Int Zeitschrift fur Rehabil Rev Int Rech Readapt.*, 2000, 23(1):31–38.
147. Sheftell FD, Atlas SJ. Migraine and psychiatric comorbidity: from theory and hypotheses to clinical application, *Headache J Head Face Pain*, 2002, 42(9):934–944.
148. Sauro KM, Becker WJ. The stress and migraine interaction, *Headache J head face pain*, 2009, 49(9):1378–1386.
149. Lantéri-Minet M, Radat F, Chautard M-H, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management, *Pain*, 2005, 118(3):319–326.
150. Aydemir Ö, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale, *Türk Psikiyatr Derg.*, 1997, 8(4):280–287.
151. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerlilik ve güvenilirliği, *J. Psychol.*, 1989, 7:3–13.
152. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties, *J Cogn Psychother An Int Q.*, 1998, 12(2):163–172.
153. Adnan R, Van Oosterwijck J, Cagnie B, Dhondt E, Schouppe S, Van Akeleyen J, et al. Determining predictive outcome factors for a multimodal treatment program in low back pain patients: a retrospective cohort study, *J Manipulative Physiol Ther.*, 2017, 40(9):659–667.

154. Yılmaz ÖT, Yakut Y, Uygur F, Uluğ N. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenirliği, *Fiz Rehabil.*, 2011, 22(1):44–49.
155. Pellegrino ABW, Davis-Martin RE, Houle TT, Turner DP, Smitherman TA. Perceived triggers of primary headache disorders: a meta-analysis, *Cephalalgia*, 2018, 38(6):1188–1198.
156. Rains JC. Sleep and migraine: assessment and treatment of comorbid sleep disorders, *Headache J Head Face Pain*, 2018, 58(7):1074–1091.
157. Ağargün MY. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenirliği. *Türk Psikiyatr Derg.*, 1996, 7:107–15.
158. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale, *Sleep Breath*, 2008, 12(2):161–168.
159. Ozdemir PG, Boysan M, Selvi Y, Yildirim A, Yilmaz E. Psychometric properties of the Turkish version of the Sleep Hygiene Index in clinical and non-clinical samples, *Compr Psychiatry*, 2015, 59:135–40.
160. Turan N, Asti TA, Kaya N. Reliability and validity of the Turkish version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, *Gastroenterol Nurs.*, 2017, 40(1):47–55.
161. Pinheiro CF, Moraes R, Carvalho GF, Sestari L, Will-Lemos T, Bigal ME, et al. The influence of photophobia on postural control in patients with migraine, *Headache*, 2020, 60(8):1644–1652.
162. Varkey E, Hagen K, Zwart JA, Linde M. Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), *Cephalalgia*, 2008, 28(12):1292–1297.
163. Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AÖ. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura, *Cephalalgia*, 2003, 23(10):972–976.
164. Van Gijn J. Relief of common migraine by exercise, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987, 50(12):1700.
165. Can S. Fiziksel aktivite ölçümü: objektif ve sübjektif yöntemler. *Spor Hekim Derg.*, 2019, 54(4):296–307.
166. Troiano PR., McClain et al. Evolution of accelerometer methods for physical activity research. *British journal of sports medicine*, 2014, 48(13):1019-1023.

167. Karaca A, Ergen E, Koruç Z. Fiziksel aktivite değerlendirme anketi (FADA) güvenilirlik ve geçerlik çalışması, *Spor Bilim Derg.*, 2000, 11(1):17–28.
168. Pazzinatto MF, Silva DDO, Willy RW, Azevedo FM, Barton CJ. Fear of movement and (re)injury is associated with condition specific outcomes and health-related quality of life in women with patellofemoral pain, *Physiother Theory Pract.*, 2020, 36(1):1–10.
169. Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Frati F. Allergy and the gastrointestinal system, *Clin Exp Immunol.*, 2008, 153(1):3–6.
170. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: which to use?, *Am J Emerg Med.*, 2018, 36(4):707–714.
171. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PH. The role of fear of movement/(re)injury in pain disability, *J Occup Rehabil.*, 1995, 5(4):235–252.
172. Saglam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version, *Percept Mot Skills*, 2010, 111(1):278–284.
173. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation, *Anesth Analg.*, 2018, 126(5):1763–1768.
174. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity, *Cephalalgia*, 2003, 23(7):519–527.
175. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration, *Neurology*, 1994, 44(6 Suppl 4):24-39.
176. Kelman L. Pain characteristics of the acute migraine attack, *Headache J Head Face Pain*, 2006, 46(6):942–953.
177. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study, *J Clin Epidemiol.*, 1991, 44(11):1147–1157.
178. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II., *Headache J Head Face Pain*, 2001, 41(7):646–657.
179. Phanthumchinda K, Sithi-Amorn C. Prevalence and clinical features of migraine: a community survey in Bangkok, Thailand., *Headache J Head Face Pain*, 1989, 29(9):594–597.

180. Köseoglu E, Nacar M, Talaslioglu A, Cetinkaya F. Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension type headache in 1146 females in Kayseri-Turkey, *Cephalalgia*, 2003, 23(5):381–388.
181. Pryse-Phillips W, Findlay H, Tugwell P, Edmeads J, Murray TJ, Nelson RF. A Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension-type headache, *Can J Neurol Sci.*, 1992, 19(3):333–339.
182. Visser WH, Jaspers N, De Vriend RHM, Ferrari MD. Risk factors for headache recurrence after sumatriptan: a study in 366 migraine patients, *Cephalalgia*, 1996, 16(4):264–269.
183. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019, *BioMed Central*, 2020, 21(137):1-4.
184. Demirkirkan MK, Ellidokuz H, Boluk A. Prevalence and clinical characteristics of migraine in university students in Turkey, *Tohoku J Exp Med.*, 2006, 208(1):87–92.
185. Oğuz-Akarsu E, Baykan B, Ertuş M, Zarifoğlu M, Orhan EK, Saip S, et al. Sex differences of migraine: results of a nationwide home-based study in Turkey, *Arch Neuropsychiatry*, 2020, 57(2):126.
186. Wang SJ, Fuh JL, Young Yh, Lu SR, Shia BC. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey, *Cephalalgia*, 2000, 20(6):566–572.
187. Dahlöf C, Linde M. One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults, *Cephalalgia*, 2001, 21(6):664–671.
188. Roh JK, Kim JS, Ahn YO. Epidemiologic and clinical characteristics of migraine and tension-type headache in Korea, *Headache J Head Face Pain*, 1998, 38(5):356–365.
189. Börü ÜT, Koçer A, Lüleci A, Sur H, Tutkan H, Atli H. Prevalence and characteristics of migraine in women of reproductive age in Istanbul, Turkey: a population based survey, *Tohoku J Exp Med.*, 2005, 206(1):51–59.
190. Young WB, Richardson ES, Shukla P. Brush allodynia in hospitalized headache patients, *Headache J Head Face Pain*, 2005, 45(8):999–1003.
191. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine, *Lancet Neurol.*, 2006, 5(2):148–157.
192. Güven H, Çilliler AE, Çomoğlu SS. Cutaneous allodynia in patients with episodic migraine, *Neurol Sci.*, 2013, 34(8):1397–1402.

193. Luque-Suarez A, Martinez-Calderon J, Falla D. Role of kinesiophobia on pain, disability and quality of life in people suffering from chronic musculoskeletal pain: a systematic review, *Br J Sports Med.*, 2019, 53(9):554-559.
194. Turk DC, Wilson HD. Fear of pain as a prognostic factor in chronic pain: conceptual models, assessment, and treatment implications, *Curr Pain Headache Rep.*, 2010, 14(2):88–95.
195. Crombez G, Vlaeyen JWS, Heuts PHTG, Lysens R. Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability, *Pain*, 1999, 80(1–2):329–339.
196. Cai L, Liu Y, Xu H, Xu Q, Wang Y, Lyu P. Incidence and risk factors of kinesiophobia after total knee arthroplasty in Zhengzhou, China: a cross-sectional study, *J Arthroplasty*, 2018, 33(9):2858–2862.
197. Bilgin S, Cetin H, Karakaya J, Kose N. Multivariate analysis of risk factors predisposing to kinesiophobia in persons with chronic low back and neck pain, *J Manipulative Physiol Ther.*, 2019, 42(8):565–571.
198. Kalataakis-dos-Santos AE, Fidelis-de-Paula-Gomes CA, Bassi-Dibai D, Gonçalves MC, Martins-de-Sousa PH, de Oliveira Pires F, et al. Correlation between habitual physical activity and central sensitization, pain intensity, kinesiophobia, catastrophizing, and the severity of myogenous temporomandibular disorder, *J Chiropr Med.*, 2019, 18(4):299–304.
199. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota, *J Clin Invest.*, 2015, 125(3):926–938.
200. Lipton RB, Buse DC, Saiers J, Fanning KM, Serrano D, Reed ML. Frequency and burden of headache-related nausea: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study, *Headache J Head Face Pain*, 2013, 53(1):93–103.
201. Meucci G, Radaelli F, Prada A, Bortoli A, Crotta S, Cerrato C, et al. Increased prevalence of migraine in patients with uninvestigated dyspepsia referred for open-access upper gastrointestinal endoscopy, *Endoscopy*, 2005, 37(07):622-625.
202. Peşkersoy C, Peker Ş, Kaya A, Ünalp A, Gökay N. Evaluation of the relationship between migraine disorder and oral comorbidities: multicenter randomized clinical trial, *Turkish J Med Sci.*, 2016, 46(3):712–718.
203. 179. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review, *J Headache Pain*, 2020, 21(1):1–12.

204. Verne GN, Robinson ME, Price DD. Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome, *Pain*, 2001, 93(1):7–14.
205. Goyal O, Nohria S, Dhaliwal AS, Goyal P, Soni RK, Chhina RS, et al. Prevalence, overlap, and risk factors for Rome IV functional gastrointestinal disorders among college students in northern India, *Indian J Gastroenterol.*, 2021, 40(2):144–153.
206. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev D V, Olesen J. Factors associated with primary headache according to diagnosis, sex, and social group, *Headache*, 2016, 56(2):341–356.
207. Stronks DL, Tulen JHM, Bussmann JBJ, Mulder L, Passchier J. Interictal daily functioning in migraine, *Cephalalgia*, 2004, 24(4):271–279.
208. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, Di Lenola D, et al. The association between migraine and physical exercise, *J Headache Pain*, 2018, 19(1):1–9.
209. Seefeldt V, Malina RM, Clark MA. Factors affecting levels of physical activity in adults, *Sport Med.*, 2002, 32(3):143–168.

Ek-2. Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Lütfen Bu Dökümanı Dikkatlice Okumak İçin Zaman Ayırınız.

Sizi Doç. Dr. Şeyda TOPRAK ÇELENAY tarafından yürütülen “**Migrenli Bireylerde Kutanöz Allodini Şiddetinin Kinezyofobi ve Gastrointestinal Sistem Semptomları Şiddeti Arasındaki İlişkinin Araştırılması**” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. **Araştırmanın Amacı:** Bu çalışmanın amacı, migrenli bireylerde kutanöz allodini (KA) şiddetinin kinezyofobi ve gastrointestinal sistem (GİS) semptomlarının şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

b. **Araştırmanın İçeriği:** Çalışma kapsamında hazırlanan değerlendirme formu ile katılımcıların fiziksel (yaş, boy, vücut ağırlığı), demografik (cinsiyet, eğitim durumu, iş durumu) verileri, sigara ve ilaç kullanımı, ağrı karakteristiği (ağrı şiddeti, süresi ve atak sıklığı) ve migrene eşlik eden semptomlar sorgulanıp kaydedilecektir. Ağrı şiddeti; Numeric Ağrı Derecelendirme Skalası (NPRS) ile migrene bağlı özür düzeyi; Migren Özür Değerlendirilmesi Ölçeği (MİDAS) ile KA; Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASKL) ile kinezyofobi Tampa Kinezyofobi Ölçeği ile gastrointestinal sistem (GİS) semptomları Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSDÖ) ile değerlendirilecektir.

c. **Araştırmanın Nedeni:** ☐ Bilimsel araştırma ☒ Tez çalışması

d. **Araştırmanın Öngörülen Süresi:** 1 yıl

e. **Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı:** Ön çalışma sonucu karar verilecektir.

f. **Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):** Kamu/Özel Hastanelerinin nöroloji poliklinikleri

g. **Çalışmaya Katılım Onayı:** Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım.**

Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

Araştırmacının

Adı-Soyadı:..... İmzası:.....

Ek-3. Değerlendirme Formu

Fiziksel, Sosyodemografik Bilgilere Yönelik Sorular

- Boy:.....
- Kilo:.....
- Yaş:.....
- Cinsiyet: () Kadın () Erkek
- Eğitim Durumu: () Okur-yazar () İlkokul () Ortaokul () Lise
() Üniversite () Lisansüstü
- Çalışma Durumu: () Çalışıyor () Çalışmıyor
- Medeni Hali: () Evli () Bekâr
- Alkol Kullanımı: () Evet () Hayır
- Sigara Kullanımı: () Evet () Hayır
- Tanısı konmuş başka bir hastalığınız var mı? () Var () Yok
- Ailenizde baş ağrısı öyküsü olan kimse bulunuyor mu? () Var () Yok

Migren Klinik Ve Tanımlayıcı Özelliklerine Yönelik Sorular

(Not: Bu bölümde migren atakları ile ilgili olan soruları son 1 ayda yaşadığınız migren ataklarını düşünerek yanıtlayınız.)

- Ne zaman migren tanısı aldınız?.....(Gün/Ay/Yıl olarak belirtiniz)
- Ne sıklıkta migren atağı yaşıyorsunuz? (Ayda kaç gün olarak cevaplayınız)
- Baş ağrısını sıklıkla hissettiğiniz bölüm nedir? () Sağ bölüm () Sol bölüm () İki taraflı
- Son 1 ay içinde yaşadığınız migren ataklarınızın ortalama ağrı şiddetini (0: ağrı yok; 10: dayanılmaz şiddette ağrı olmak üzere) 0-10 üzerinden puanlayınız.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	10

- Son 1 ay içinde yaşadığınız migren ataklarınız ortalama kaç dakika sürdü? (Örneğin: 2 saat 15 dakika sürdüyse 135 dk olarak belirtiniz).....
- Yaşadığınız ataklar sırasında görme alanında karaltılar, parlak yıldızlar, yanıp sönen ışıklı noktalar, kıvılcımlar, şimşekler gibi durumlar meydana geldi mi?
☐Evet ☐Hayır

Ek-3 (devam).

- Yaşadığınız ataklar sırasında çınlama, gürültü gibi işitsel rahatsızlıklar hissettiniz mi?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında hissizlik, uyuşma, karıncalanma gibi rahatsızlıklar hissettiniz mi?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında konuşmada zorlanma, kelimeleri yanlış veya eksik söyleme gibi rahatsızlıklar hissettiniz mi?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar hareketle kötüleşiyor mu?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında baş dönmesi yaşadınız mı?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında mide bulantısı yaşadınız mı?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında kusma yaşadınız mı?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında boyun ağrısı yaşadınız mı?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında ışıktan rahatsız oldunuz mu?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında sestən rahatsız oldunuz mu?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında konsantrasyon/dikkat eksikliği yaşadınız mı?
☐Evet ☐Hayır
- Yaşadığınız ataklar sırasında ilaç aldınız mı?
☐Evet ☐Hayır

Ek-4. Migrene Bağlı Özür Değerlendirme Ölçeği

(Migrene Bağlı Günlük Aktivitelere Yetersizlik Düzeyi Belirleme Formu)

*1 ve 2 numaralı sorularda: İş, ücret alınan iş, Okul ise lise ya da üniversite eğitimi anlamına gelir.

**3 ve 4 numaralı sorularda: Ev işleri evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocukların ve yakınların bakımı gibi işleri kapsar.

1-Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün işe ya da 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 işe veya okula gidemediğinizi belirttiğiniz günleri dahil etmeyin).	
3-Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ev işleri 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 yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dahil etmeyin).	
5-Son 3 ay içinde baş ağrılarınız nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza veya boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayıramadınız?	
Kaybedilen toplam gün sayısı	

A.Son 3 ay içerisinde kaç gün baş ağrınız oldu?

(Eğer herhangi bir baş ağrınız 1 günden uzun sürdüyse, her günü sayın).

B.Aşağıdaki çizginin bir ucunda “0”, diğer ucunda “10” puan görüyorsunuz. “0”hiç ağrı olmaması “10” ise dayanamayacağınız kadar şiddetli ağrıyı işaret etmektedir.Son 3 ay için- de baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki çizgi üzerine “X” işareti koyarak belirtiniz.

0

10

Toplam MIDAS Skoru =

MIDAS Skorlama Tablosu:.....

MIDAS Derecesi	Tanım	MIDAS Puanı
I	Hiç kayıp yok ya da çok az	0-5
II	Hafif kayıp	6-10
III	Orta derecede kayıp	11-20
IV	Ciddi kayıp	21+

Ek-5. Allodini Semptom Kontrol Listesi

Soru: Yaşadığınız şiddetli baş ağrısı sırasında aşağıdakileri yaparken cildinizde ne sıklıkta artan bir ağrı veya rahatsızlık hissi yaşarsınız?	Benim için geçerli değil	Hiçbir zaman	Nadiren	Azında	Yarınsından	Yarısı veya yarınsından daha sık
Saçınızı tararken						
Saçınızı toplarken (örneğin atkuyruğu yaparken)						
Yüzünüzü tıraş ederken						
Gözlük takarken						
Lens takarken						
Küpe takarken						
Kolye takarken						
Dar kıyafet giyerken						
Duş alırken/banyo yaparken (su yüzünüze çarptığında)						
Yüzünüzü veya kafanızı yastığa koyduğunuzda						
Isıya maruz kaldığınızda (örneğin yemek yaparken, sıcak su ile yüzünüzü yıkarken)						
Soğuğa maruz kaldığınızda (örneğin buz kıracağı kullanırken, soğuk su ile yüzünüzü yıkarken)						

Ek-6. Tampa Kinezyofobi Ölçeği

Lütfen, her soruda kendinize en uygun olan kutucuğu işaretleyiniz (her soruda yalnızca bir kutucuğu işaretleyiniz).

	Tamamen Katılıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
1. Egzersiz yaparsam kendi kendimi sakatlarım diye kaygılanıyorum.				
2. Ağrıyla baş etmeye çalışacak olsam, ağrım artar.				
3. Ağrımdan dolayı vücudum bana tehlikeli derecede yanlış giden bir şeyler olduğunu söylüyor.				
4. Egzersiz yaparsam sanki ağrım hafifleyecekmiş gibi geliyor.				
5. İnsanlar benim tıbbi sorunlarımı yeterince ciddiye almıyorlar.				
6. Başıma gelen bu olay nedeni ile vücudum hayat boyu risk altında olacak.				
7. Ağrının olması her zaman, vücudumu sakatladığım/bir problemim olduğu anlamına gelir.				
8. Sırf bazı şeylerin ağrımı artırıyor olması, onların tehlikeli oldukları anlamına gelmez.				
9. Kendimi kazara sakatlamaktan korkuyorum.				
10. Ağrının artmasını engellemenin en basit ve güvenli yolu gereksiz hareketler yapmaktan kaçınmaktır.				
11. Vücudumda tehlike arz eden bir şey olmasaydı, bu kadar çok ağrı hissetmezdim.				
12. Ağrıma rağmen, fiziksel olarak aktif olsaydım, durumum daha iyi olurdu.				
13. Ağrı, kendimi sakatlamamam için egzersizi ne zaman bırakmam gerektiği konusunda bana sinyal verir.				
14. Benim durumumda olan birinin, fiziksel olarak aktif olması pek güvenli değildir.				
15. Normal insanların yaptığı her şeyi yapamam, çünkü çok kolay sakatlanırım.				
16. Bazı şeyler çok fazla ağrıya neden olsa bile, bunların gerçekte tehlikeli olduklarını düşünmem.				
17. Hiç kimse ağrı hissederken egzersiz yapmak zorunda olmamalı.				

Ek-7. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği

Bu ölçek GEÇEN HAFTA BOYUNCA kendinizi nasıl hissettiğiniz ve durumunuzun nasıl olduğu hakkında sorular içermektedir. Sizi ve durumunuzu en iyi tarif eden seçeneğin kutusunu “X” ile işaretleyiniz.

	Hiç rahatsızlık yok	Cok az rahatsızlık	Hafif rahatsızlık	Orta derecede rahatsızlık	Biraz şiddetli rahatsızlık	Şiddetli rahatsızlık	Çok şiddetli rahatsızlık
1.Geçen hafta süresince KARNİNİZİN ÜST KISMINDA veya MİDE BOŞLUĞUNDA BİR AĞRI veya RAHATSIZLIK hissettiniz mi?							
2.Geçen hafta süresince MİDE YANMASINA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Mide yanması, göğüste hoş olmayan bir sızlama ya da yanma hissi anlamına gelmektedir).							
3.Geçen hafta süresince REFLÜYA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Reflü, küçük miktarlarda ekşi ya da acı sıvının mideden boğaza doğru geri çıkışı anlamına gelmektedir).							
4.Geçen hafta süresince midenizde AÇLIK AĞRILARINA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Midedeki bu boşluk hissi, öğünler arasında yemek yeme ihtiyacı ile ilişkilidir).							
5.Geçen hafta süresince MİDE BULANTISINA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Mide bulantısı, kusma isteği yaratan his anlamına gelmektedir).							
6.Geçen hafta süresince midenizde GURULDAMAYA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Guruldanma, midedeki titreşimler veya gürültüler anlamına gelmektedir).							
7.Geçen hafta süresince midenizde ŞİŞKİNLİĞE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Şişkinlik hissi, çoğu zaman midedeki gaz veya hava ile bağlantılı olan şişme anlamına gelmektedir).							

Ek-7 (devam).

8.Geçen hafta süresince GEĞİRMEYE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Geğirme, midedeki gaz veya havanın ağızdan çıkarılması anlamına gelmekte olup, genellikle mide şişkinliğini rahatlatmakla bağlantılıdır)							
9.Geçen hafta süresince GAZ ÇIKARMA/YELLENME şikâyetinize ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Gaz çıkarma, bağırsaklardan hava veya gaz çıkarma gereksinimi anlamına gelir ve çoğu zaman şişkinlik hissini gidermekle rahatlatmakla bağlantılıdır)							
10.Geçen hafta süresince KABIZLIĞA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Kabızlık, bağırsakların boşalma yeteneğinin azalması anlamına gelmektedir)							
11.Geçen hafta süresince İSHALE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (İshal, bağırsakların çok sık bir şekilde boşalması anlamına gelmektedir).							
12.Geçen hafta süresince YUMUŞAK DIŞKI ÇIKARMAYA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Eğer dışkınız sert ile yumuşak arasında değiştiyse, bu soru sadece dışkının yumuşak olmasının sizi ne derece rahatsız ettiğiyle ilgilidir).							
13.Geçen hafta süresince SERT DIŞKI ÇIKARMAYA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Eğer dışkınız sert ile yumuşak arasında değiştiyse, bu soru sadece dışkının sert olmasının sizi ne derece rahatsız ettiğiyle ilgilidir).							
14.Geçen hafta süresince ACİL BİR ŞEKİLDE DIŞKILAMA İHTİYACI hissettiniz mi? (Bu durum çoğu zaman dışkılama durumunu tamamen kontrol edememe hissi ile bağlantılıdır).							
15.Geçen hafta süresince, tuvalete gittiğinizde BAĞIRSAKLARINIZI TAMAMEN BOŞALTAMADIĞINIZI hissettiniz mi? (Bağırsakları tamamen boşaltamama hissi, daha fazla dışkı çıkarma ihtiyacı duymanız anlamına gelmektedir).							

EK-8. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi

Günlük yaşam içerisinde yaptığınız aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen kendinizi çok hareketli, bir kişi olarak görmesiniz dahi her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, iş yerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün.

1. Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?

Son 7 gün içerisinde 10 dakika veya üzerinde süren nefesini hızlandıran, kuvvet erektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

- ☐ Haftada.....gün
- ☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (Bu şıkkı işaretlediyseniz 3. Soruya geçiniz).

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

- ☐ Bilmiyorum / Emin değilim
- ☐ Günde..... dakika
- ☐ Günde..... saat

3. Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç)

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

- ☐ Haftada..... gün
- ☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (Bu şıkkı işaretlediyseniz 5. Soruya geçiniz).

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

- ☐ Bilmiyorum / Emin değilim
- ☐ Günde..... dakika
- ☐ Günde..... saat

Ek-8 (devam).

5. Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

- ☐ Haftada..... gün
- ☐ Yürümedim (Bu şıkkı işaretlediyseniz 5. Soruya geçiniz).

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

- ☐ Bilmiyorum / Emin değilim
- ☐ Günde..... dakika
- ☐ Günde..... saat

7. Son bir hafta içinde oturarak günde ne kadar zaman harcadınız?

Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dâhildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

- ☐ Bilmiyorum / Emin değilim
- ☐ Günde..... dakika
- ☐ Günde..... saat