



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİGRENLİ ERİŞKİNLERDE MİZOFONİ VARLIĞI VE BU
BİRLİKTELİĞİN MİGRENİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE
MİZOFONİNİN DUYGUSAL, FİZYOLOJİK VE DAVRANIŞSAL
TEPKİLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

DR. AYŞENUR ŞAHİN MISIR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Pınar Yalınay Dikmen

İSTANBUL - 2024



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MİGRENLİ ERİŞKİNLERDE MİZOFONİ VARLIĞI VE BU
BİRLİKTELİĞİN MİGRENİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE
MİZOFONİNİN DUYGUSAL, FİZYOLOJİK VE DAVRANIŞSAL
TEPKİLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

DR. AYŞENUR ŞAHİN MISIR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Pınar Yalınay Dikmen

İSTANBUL – 2024

TIPTA UZMANLIK TEZ DEĞERLENDİRME TUTANAĞI

Nöroloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Dr. Ayşenur Şahin Mısır' ın “**Migrenli Erişkinlerde Mizofoni Varlığı ve Bu Birlikteliğin Migrenin Klinik Özellikleri ile Mizofoninin Duygusal, Fizyolojik ve Davranışsal Tepkileri Üzerindeki Etkileri**” konulu tıpta uzmanlık tezi jürimiz tarafından/...../2024 günü saat’ da değerlendirilerek Dr. Ayşenur Şahin Mısır **BAŞARILI** bulunmuştur.

Üye (Jüri Başkanı)

Prof. Dr. Murat Aksu
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji
Anabilim Dalı Başkanı

Üye (Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Pınar Yalınay Dikmen
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üye

Prof. Dr. Elif Ilgaz Aydınlar
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih :/ / 2024

Adı Soyadı : Ayşenur Şahin Mısır

İmza :

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesi ile bana destek olan, akademik açıdan beni her zaman iyiye ve doğruya yönlendiren, hayat tecrübesiyle bana yol gösteren, tez asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Pınar Yalınay Dikmen' e emekleri için sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca her türlü problemimle ilgilenen, akademik açıdan tavsiyelerine önem verdiğim, fikirlerimi her zaman önemseyen, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Murat Aksu' ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Ayşe Sağduyu Kocaman'a, Prof. Elif Ilgaz Aydınlar' a, Prof. Dr. Dilaver Kaya' ya ve Prof. Dr. Nazire Avşar' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında birlikte çalışma imkânı bulduğum için büyük onur ve heyecan duyduğum, çalışmamın aşamalarında derin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Emre Öge' ye ve Prof. Dr. Mustafa Ertaş' a teşekkürlerimi sunarım.

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle iyi insan olma bilinci ile beni yetiştiren, çevreme faydalı bir insan olmamı teşvik eden, eğitime önem veren, üzerimdeki emeklerini ödeyemeyeceğim, bugüne ulaşmamdaki en büyük pay sahibi değerli anneme ve babama ve sevgisini her zaman hissettiğim kardeşlerime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma yeni bakış açıları katan, beni her zaman daha ileri gitmem için cesaretlendiren, hayat arkadaşım ve çok değerli eşim Uzm. Dr. Enes Mısıır' a sonsuz sevgi ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
SİMGELER LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	1
ABSTRACT	4
1 GİRİŞ VE AMAÇ	7
2 GENEL BİLGİLER	10
2.1 Mizofoni	10
2.1.1 Mizofoni tanımı ve klinik özellikleri	10
2.1.1.1 Mizofonik tetikleyiciler	11
2.1.1.2 Mizofonik yanıtlar	14
2.1.1.3 Mizofoninin neden olduğu fonksiyonel bozukluklar	16
2.1.2 Mizofoni kavranımının evrimi.....	17
2.1.2.1 Mizofoniyi tanımlamaya yönelik çalışmalar	18
2.1.2.2 Mizofoninin odyolojik, nörofizyolojik ve görüntüleme çalışmaları	20
2.1.3 Mizofoni epidemiyolojisi.....	24
2.1.4 Mizofoni etiyolojisi	26
2.1.4.1 Genetik yatkınlık hipotezi.....	27
2.1.4.2 Nörofizyolojik model hipotezi	27
2.1.4.3 Karmaşık koşullu uyaran hipotezi	28

2.1.4.4	İşitsel-insular sinestezi hipotezi.....	29
2.1.5	Mizofoni tanısı.....	30
2.1.5.1	Klinik anamnez.....	30
2.1.5.2	Değerlendirme araçları	31
2.1.5.3	Fizyolojik ölçümler	33
2.1.5.4	Odyolojik ölçümler.....	33
2.1.6	Mizofoni, hiperakuzi ve fonofobi ayrımı	34
2.1.7	Mizofoniye eşlik eden komorbiditeler.....	36
2.1.7.1	Mizofoni ve komorbid psikiyatrik hastalıklar	37
2.1.7.2	Mizofoni ve komorbid işitsel hastalıklar	38
2.1.7.3	Mizofoni ve diğer tıbbi komorbiditeler	40
2.1.8	Mizofoni tedavisi.....	41
2.1.8.1	Tinnitus yeniden eğitim terapisi	41
2.1.8.2	Bilişsel davranışçı terapi.....	43
2.1.8.3	Farmakolojik tedavi.....	44
2.2	Migren	45
2.2.1	Migren tanımı ve klinik özellikleri.....	45
2.2.1.1	Migren tetikleyicileri	46
2.2.1.2	Migren atağının evreleri	47
2.2.1.3	Migrenin neden olduğu fonksiyonel bozukluklar.....	48
2.2.2	Migren epidemiyolojisi	49
2.2.3	Migren etiyolojisi	51
2.2.3.1	Prodrom fazı	52
2.2.3.2	Aura fazı	52
2.2.3.3	Baş ağrısı fazı	53
2.2.3.4	Postdrom fazı.....	55
2.2.3.5	Genetik yatkınlık	56
2.2.4	Migren ve fonofobi.....	58
2.2.5	Migren sınıflaması ve tanı kriterleri	59
2.2.5.1	Aurasız migren	62
2.2.5.2	Auralı migren.....	62
2.2.5.3	Kronik migren	63
2.2.6	Migrene eşlik eden komorbiditeler.....	65
2.2.6.1	Migren ve komorbid psikiyatrik hastalıklar	65

2.2.6.2	Migren ve diğer tıbbi komorbiditeler	65
2.2.7	Migren tedavisi.....	66
2.2.7.1	Akut atak tedavisi	67
2.2.7.2	Koruyucu tedavi	68
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	71
3.1	Gereç ve Yöntem- Birinci Kısım.....	71
3.1.1	Araştırmanın tipi	71
3.1.2	Araştırmanın yeri ve zamanı.....	71
3.1.3	Araştırmanın örnekleme	71
3.1.4	Veri toplama araçları	73
3.1.4.1	Sosyodemografik veri formu	74
3.1.4.2	Klinik özellikler veri formu.....	74
3.1.4.3	Baş ağrısı etki testi.....	74
3.1.4.4	Migren özürüllük değerlendirme ölçeği	75
3.1.4.5	Allodini semptom kontrol listesi	75
3.1.4.6	Mizofoni anketi	76
3.1.4.7	Depresyon anksiyete stres ölçeği.....	77
3.1.4.8	Yale- Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği öz bildirim formu	77
3.1.5	Verilerin istatistiksel analizi	78
3.2	Gereç ve Yöntem İkinci Kısım	78
3.2.1	Araştırmanın tipi	78
3.2.2	Araştırmanın yeri ve zamanı.....	79
3.2.3	Araştırmanın örnekleme	80
3.2.3.1	Grupların oluşum protokolü	81
3.2.3.2	Otonomik teste katılım sınırlamaları	82
3.2.4	Veri toplama araçları	83
3.2.4.1	Ses hassasiyeti veri formu	83
3.2.4.2	Khalfa hiperakuzi ölçeği.....	84
3.2.4.3	Numerik analog skalası.....	84
3.2.4.4	Kalp atış hızı değişkenliği	85
3.2.5	Çalışma protokolü.....	86

3.2.5.1 Hazırlık protokolü.....	86
3.2.5.2 Tetikleyici uyaran protokolü.....	87
3.2.5.3 Kalp hızı değişkenliği protokolü	89
3.2.6 Verilerin istatistiksel analizi	89
4 BULGULAR	90
4.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nun Karşılaştırması.....	90
4.1.1 Migren grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	90
4.1.2 Migren grubunun klinik özellikleri.....	91
4.1.3 Migren grubu ve kontrol grubunun komorbid hastalıkları	93
4.1.4 Migren grubu ve kontrol grubunun DASS- 21 ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması	94
4.1.5 Migren grubu ve kontrol grubunun DASS- 21, Y- BOCS- ÖBF, HIT-6 ve baş ağrısı VAS değerlerinin karşılaştırması	96
4.1.6 Migren grubu ve kontrol grubunda interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobinin karşılaştırması	98
4.1.7 Migren grubu ve kontrol grubunda mizofoni anketinin karşılaştırması	99
4.2 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' ndaki Mizofonik Katılımcıların Karşılaştırması.....	101
4.2.1 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların demografik özellikleri.....	101
4.2.2 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcılarda interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobinin karşılaştırması.....	102
4.2.3 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların komorbid hastalıklarının karşılaştırması.....	103
4.2.4 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların DASS- 21 ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması.....	104
4.2.5 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların DASS- 21, Y- BOCS- ÖBF, HIT- 6 ve baş ağrısı VAS değerlerinin karşılaştırması.....	106
4.2.6 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların mizofoni semptom ölçeğindeki ses gruplarına karşı rahatsızlık derecelerinin karşılaştırması	107
4.2.7 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların mizofoni anketi skorlarının karşılaştırması	110

4.2.8 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- kaçınma ve içselleştirme skorlarının karşılaştırması	111
4.2.9 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- saldırganlık ve dışsallaştırma skorlarının karşılaştırması	114
4.3 Migren Grubu' ndaki Mizofonik ve Mizofik Olmayan Katılımcıların Karşılaştırması.....	116
4.3.1 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların demografik özellikleri	116
4.3.2 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların klinik özellikleri.....	117
4.3.3 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcılarda iktal ve interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobi ve allodini karşılaştırması	119
4.3.4 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların komorbid hastalıklarının karşılaştırması.....	121
4.3.5 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların DASS- 21 ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması.....	122
4.3.6 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların DASS- 21, Y- BOCS- ÖBF, HIT- 6 ve baş ağrısı VAS değerlerinin karşılaştırması	124
4.3.7 Migren Grubu' ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların Mizofoni Anketi skorlarının karşılaştırması	125
4.4. Otonomik Test İçin Migren Grubu'ndan Seçilen Mizofonik ve Mizofonik Olmayan ve Kontrol Grubu' ndan Seçilen Mizofonik Olmayan Katılımcıların Karşılaştırması	127
4.4.1 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcıların verileri.....	127
4.4.2 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların klinik özellikleri.....	129
4.4.3 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında DASS- 21 ölçeğine göre depresyon, anksiyete, stres, Y- BOCS- ÖBF' na göre OKB skorlarının ve interiktal fonofobinin karşılaştırması	130
4.4.4 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan	

ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında mizofoni anket skorlarının karşılaştırması	131
4.4.5 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video-kliplerin rahatsızlık derecesine verilen NAS skorlarının karşılaştırması	133
4.4.6 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video-klipler sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin ortalamasının karşılaştırması	135
4.4.7 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video-klipler sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin yüzde farklarının karşılaştırması ...	137
5 TARTIŞMA	139
6 SONUÇ	155
7 KAYNAKLAR	155
8 EKLER	170
EK 1 Sosyodemografik Veri Formu	170
EK 2 Baş Ağrısı Etki Testi	171
EK 3 Baş Ağrısına Yönelik Görsel Analog Skala	172
EK 4 Migrene Bağlı Kayıp Skor ve Derecesi Anketi	173
EK 5 Mizofoni Anketi	174
EK 6 DASS- 21 Depresyon- Anksiyete- Stres Ölçeği	176
EK 7 Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği- Öz Bildirim Formu	177
EK 8 Klinik Özellikler Veri Formu	179
EK 9 Allodini Semptom Kontrol Listesi	180
EK 10 Ses Hassasiyeti Anketi	181
EK 11 Khalfa Hiperakuzi Ölçeği	182
EK 12 Video- Kliplere Yönelik Numerik Analog Skala	183
EK 13 Etik Kurul Kararı	184
EK 12 Özgeçmiş	185

KISALTMALAR LİSTESİ

A-MISO-S	Amsterdam Mizofoni Ölçeği
AIK	Anterior Insular Korteks
ASK	Anterior Singulat Korteks
ASKL	Allodini Semptom Kontrol Listesi
ASMR	Otonom duyusal meridyen yanıt
ASTB	Azalmış Ses Tolerans Bozukluğu
BAEP	Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel
BDT	Bilişsel Davranışçı Terapi
CGRP	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CSD	Kortikal Yayılan Depresyon
DASS-21	Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği
DEB	Dikkat Eksikliği Bozukluğu
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromiyografi
ERPs	Uyarana Bağlı Potansiyeller
FHM	Ailesel Hemiplejik Migren
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GBD	Küresel Hastalık, Yaralanma ve Risk Faktörleri Yüğü
HIT – 6	Baş Ağrısı Etki Testi
ICD 10	Uluslararası Hastalıklar Sınıflandırması 10. Revizyon
ICD 11	Uluslararası Hastalıklar Sınıflandırması 11. Revizyon
ICHD 3	Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflaması 3. Versiyonu
İAKBA	İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı
KA	Kutanöz Allodini
KG	Kontrol Grubu
KHD	Kalp Hızı Değişkenliği
LC	Locus Coeruleus
MA	Mizofoni Anketi

SİMGELER LİSTESİ

5-HT	Serotonin
Hz	Hertz
im	İntramuskuler
in	İntranazal
iv	İntravenöz
µV	Mikrovolt
ms	Milisaniye
mV	Milivolt
NO	Nitrik Oksit
po	Per Oral

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mizofonik tepki zinciri	15
Şekil 2. Mizofonik tepki zincirinin son basamağı ve etkileşimleri.....	16
Şekil 3. Nörofizyolojik model hipotezi.....	28
Şekil 4. Azalmış ses tolerans bozukluğu sınıflaması	34
Şekil 5. Migrenin yaş ve cinsiyete göre dünya çapında yaygınlığı (GBM 2016).....	50
Şekil 6. Grup 1 ve Grup 2 oluşum şeması.....	81
Şekil 7. Grup 3 oluşum şeması.....	82
Şekil 8. Kalp atış hızı değişimi ölçüm protokolü.....	88
Şekil 9. Migren ve Kontrol Grupları' nın komorbid hastalıkları.....	94
Şekil 10. Migren ve Kontrol Grupları'nın mizofoni şiddet ölçeği kesme değerleri ...	99

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.1 Ses grupları	13
Tablo 2.1.2 Mizofoni değerlendirme araçları	31
Tablo 2.2.1 Migren tetikleyicileri	46
Tablo 2.2.2 ICHD – 3’e göre migren sınıflaması.....	61
Tablo 2.2.3 Aurasız migrenin ICHD – 3 tanı kriterleri.....	62
Tablo 2.2.4 Auralı migrenin ICHD – 3 tanı kriterleri	63
Tablo 2.2.5 Kronik migrenin ICHD – 3 tanı kriterleri.....	63
Tablo 4.1.1 Migren grubu ve kontrol grubunun demografik verileri.....	90
Tablo 4.1.2.1 Migren grubunun klinik özellikleri.....	92
Tablo 4.1.2.2 Migren grubunda iktal fotofobi, fonofobi, osmofobi değerlendirmesi ve allodini skorları.....	93
Tablo 4.1.3 Migren grubu ve kontrol grubunun komorbid hastalıkları	94
Tablo 4.1.4 Migren grubu ve kontrol grubunun DASS- 21 ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırılması.....	95
Tablo 4.1.5 Migren grubu ve kontrol grubu arasında DASS- 21 ölçeği ve Y- BOCS- ÖBF skorları, HIT-6 ve baş ağrısı VAS değerlerinin karşılaştırması	97
Tablo 4.1.6 Migren grubu ve kontrol grubunda interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobinin karşılaştırması	98
Tablo 4.1.7.1 Migren grubu ve kontrol grubunun mizofoni şiddet ölçeği kesme değerlerinin karşılaştırması	99
Tablo 4.1.7.2 Migren grubu ve kontrol grubu arasında mizofoni anketinin karşılaştırması	100
Tablo 4.2.1 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların demografik verileri	101
Tablo 4.2.2 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcılarda interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobinin karşılaştırması.....	103
Tablo 4.2.3 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların komorbid hastalıklarının karşılaştırması.....	104
Tablo 4.2.4 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların DASS- 21 ve YBOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması.....	105
Tablo 4.2.5 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcıların DASS- 21	

ölçeği ve Y- BOCKS- ÖBF skorlarının, HIT-6 ve baş ağrısı VAS değerlerinin karşılaştırması	107
Tablo 4.2.6.1 Migren ve kontrol gruplarındaki mizofonik katılımcıların mizofoni semptom ölçeğindeki ses gruplarının rahatsızlık derecelerinin karşılaştırması	108
Tablo 4.2.6.2 Migren ve kontrol gruplarındaki mizofonik katılımcıların mizofoni semptom ölçeğindeki ses gruplarının rahatsızlık derecelerinin karşılaştırması II ..	110
Tablo 4.2.7 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni anketinin karşılaştırması	111
Tablo 4.2.8.1 Migren grubu- mizofonik ve kontrol grubu- mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- kaçınma ve içselleştirme skorlarının karşılaştırması	112
Tablo 4.2.8.2 Migren grubu- mizofonik ve kontrol grubu- mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- kaçınma ve içselleştirme skorlarının karşılaştırması II	113
Tablo 4.2.9.1 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- saldırganlık ve dışsallaştırma skorlarının karşılaştırması	114
Tablo 4.2.9.2 Migren grubu ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- saldırganlık ve dışsallaştırma skorlarının karşılaştırması II	115
Tablo 4.3.1 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların demografik verileri	116
Tablo 4.3.2 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların klinik özellikleri	118
Tablo 4.3.3 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların iktal ve interiktal fotofobi, fonofobi, osmofobi değerlendirmesi ve allodini skoru karşılaştırması	120
Tablo 4.3.4 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların komorbid hastalıklarının karşılaştırılması	122
Tablo 4.3.5 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların DASS- 21 ve YBOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması	123
Tablo 4.3.6 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların DASS-21 ölçeği ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının, HIT-6 ve baş ağrısı VAS değerlerinin karşılaştırması	125

Tablo 4.3.6 Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların mizofoni anketi skorlarının karşılaştırması.....	126
Tablo 4.4.1 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcıların demografik verileri	128
Tablo 4.4.2 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların klinik özellikleri.....	129
Tablo 4.4.3 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında DASS- 21 ölçeği ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının ve interiktal fonofobinin karşılaştırması	131
Tablo 4.4.4 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında mizofoni anketinin karşılaştırması	132
Tablo 4.4.5 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video- kliplerin rahatsızlık derecelerine verilen NAS skorlarının karşılaştırması	134
Tablo 4.4.6 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video- klipler sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin ortalamasının karşılaştırması	136
Tablo 4.4.7 Otonomik test için migren grubundan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve kontrol grubundan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video- klipler sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin yüzde farklarının karşılaştırması	138

ÖZET

Amaç: Migren ve mizofoni arasındaki ilişki henüz açıklığa kavuşmamıştır. Artan nöronal uyarılabilirlik ve ortak komorbiditelerin varlığı, migren ve mizofoninin patofizyolojisinde ortak mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada öncelikle migren hastalarında mizofoninin, sağlıklı bireylere göre daha yaygın olup olmadığı araştırıldı. İkinci olarak, migren ve mizofoninin birlikte bulunmasının, migrenin kliniği, eşlik eden hastalıkların sıklığı ve mizofoninin duygusal, fizyolojik ve davranışsal yanıtları üzerindeki etkileri incelendi.

Yöntem: Çalışmamız iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda; 205 migren hastası (Migren Grubu: MG) (yaş ortalaması $36,50 \pm 9,48$; 173 kadın, 32 erkek) ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilen 205 sağlıklı gönüllü kontrol (Kontrol Grubu: KG) (yaş ortalaması $36,55 \pm 10,09$; 173 kadın, 32 erkek) ile yüz yüze görüşmeler gerçekleştirildi. Bu görüşmelerde tüm katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu, Baş Ağrısı Etki Testi (HIT- 6), Baş Ağrısı Şiddetine Yönelik Numerik Ağrı Skalas, Mizofoni Anketi (MA), Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASS- 21), Yale- Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği- Öz Bildirim Formu (Y- BOCS- ÖBF) uygulandı. Migren hastalarının baş ağrısı özellikleri Klinik Özellikler Veri Formu, Migren Özürlülük Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) ve Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASKL) kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmanın ikinci kısmında, birinci kısımdan elde edilen verilere göre seçilen 24 katılımcıdan mizofonik migrenliler (MG- M), mizofonik olmayan migrenliler (MG- MO) ve mizofonik olmayan kontroller (KG- MO) olmak üzere üç grup oluşturuldu. Seçilen katılımcılardan mizofonik olanlar Ses Hassasiyeti Anketi ve tüm katılımcılar Khalfa Hiperakuzi Ölçeği' ni doldurdu. Ardından deneklere nötr, mizofonik ve rahatsız edici ses ve görüntülerden oluşan üç farklı video klip izletildi. Bu klipler, her biri 20 saniye süren ve üç farklı ses içeren bir dakikalık videolardı. Ortaya çıkan duygusal değişim Numerik Analog Skala (NAS) ile, duygusal tepkilerin fizyolojik yansımaları kalp atış hızı değişkenliği (KHD) yöntemi kullanılarak kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Migrenlilerde mizofoninin sağlıklı kontrollerden 2,5 kat daha sık görüldüğü [MG (N=92, %44,9)' e karşı KG (N=36, %17,6); $p<0,001$] saptandı. Migren grubunda Mizofoni Semptom Ölçeği [MG 16,52 (7,17)' e karşı KG 11,73 (6,70); $p<0,001$], Mizofoni Total Skoru [MG 34,73 (15,13)' e karşı KG 21,37 (13,66); $p<0,001$] ve Mizofoni Şiddet Ölçeği [MG 6,68 (3,17)' e karşı KG 4,10 (2,52); $p<0,001$] puanlarının KG'ye kıyasla daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki bir diğer çarpıcı bulgu da MG-M'nin (N=92), MG- MO (N=113)'ya kıyasla daha yüksek MIDAS Total [MG- M 25,47 (26,80)' e karşı MG- MO 15,39 (14,68); $p=0,001$], MIDAS-A [MG- M 26,13 (19,3)' e karşı MG- MO 20,74 (18,06); $p=0,041$], MIDAS- B [MG- M 7,50 (1,54)' e karşı MG- MO 7,07 (1,48); $p=0,045$] ve HIT- 6 [MG- M 67,13 (6,25)' e karşı MG- MO 63,66 (6,16); $p<0,001$] puanlarına sahip olması idi.

Buna ek olarak MG- M' de, Mizofoni Semptom Ölçeği [MG- M 22,00 (3,93)' e karşı MG- MO 12,05 (6,03); $p<0,001$], Mizofoni Total Skoru [MG 47,68 (7,54)' e karşı MG- MO 24,19 (10,99); $p<0,001$] ve Mizofoni Şiddet Ölçeği [MG 9,49 (2,29)' e karşı MG- MO 4,40 (1,54); $p<0,001$] puanlarının MG- MO'dan daha yüksek olduğu saptandı.

MG- M' de DASS- Depresyon [MG- M 6,79 (5,18)' e karşı MG- MO 3,90 (3,73); $p<0,001$], DASS- Anksiyete [MG- M 6,04 (4,45)' e karşı MG- MO 3,48 (2,97); $p<0,001$], DASS- Stres [MG- M 9,93 (4,61)' e karşı MG- MO 5,98 (3,40); $p<0,001$], Y-BOCS Obsesyon [MG- M 7,86 (5,05)' e karşı MG- MO 4,96 (4,34); $p<0,001$], Y-BOCS Kompusiyon [MG- M 6,25 (4,89)' e karşı MG- MO 4,05 (3,98); $p<0,001$], Y-BOCS Obsesyon Ve Kompulsiyon Total Skoru [MG- M 14,11 (9,52)' e karşı MG- MO 9,00 (8,00); $p<0,001$] puanları MG- MO' a kıyasla daha yüksek bulundu.

Mizofonik migrenli katılımcıların, interiktal ($p=0,009$) ve iktal ($p<0,001$) fotofobi, interiktal ($p<0,001$) ve iktal ($p<0,001$) fonofobi, interiktal ($p<0,001$) ve iktal ($p<0,001$) osmofobi, allodini skorlarının ($p<0,001$) mizofonik olmayan migrenli bireylere kıyasla daha yüksek olduğu görüldü.

Grup arasında kalp hızı değişkenliği açısından bir fark bulunmadı. Ancak test sırasında izletilen video kliplerin oluşturduğu rahatsız derecesi kıyaslandığında, nört ve rahatsız edici seslere karşı duyulan rahatsızlık derecesi gruplar arasında benzer bulunurken, mizofonik seslere karşı duyulan rahatsızlığın mizofonik migrenli bireylerde, mizofonik olmayan migren ve sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu dikkati çekti.

Sonuç: Çalışmamız mizofoninin migrende sağlıklı kontrollere göre 2,5 kat sık görüldüğünü ve mizofoninin migrenin komorbiditelerinden biri olabileceğini açığa çıkardı. Mizofoni komorbiditesi olan migren hastalarında, migrenin klinik yükü ve psikiyatrik komorbiditelerin sıklığı, mizofoni olmayanlara kıyasla daha yüksekti. Migren ve mizofoni birlikteliğini gösteren öncü çalışmamızın ilerideki araştırmalar için temel bir basamak olabileceğini düşünüyöruz.

Anahtar Kelimeler: Migren, mizofoni, depresyon, anksiyete, stress, obsesyon, duyuşal modülasyon işlev bozukluğu, kalp hızı değişkenliği

ABSTRACT

The Presence of Misophonia in Adults with Migraine and the Effects of This Co-occurrence on the Clinical Features of Migraine and the Emotional, Physiological, and Behavioral Responses of Misophonia

Objective: The relationship between migraine and misophonia remains unclear. Increased neuronal excitability and the presence of shared comorbidities suggest that common mechanisms may play a role in the pathophysiology of both migraine and misophonia. This study first investigated whether misophonia is more prevalent among migraine patients compared to healthy individuals. Secondly, it examined the effects of the co-occurrence of migraine and misophonia on migraine's clinical presentation, the frequency of comorbidities, and the emotional, physiological, and behavioral responses associated with misophonia.

Methods: The study consists of two parts. In the first part, face-to-face interviews were conducted with 205 migraine patients (Migraine Group: MG) (mean age: 36.50 ± 9.48 ; 173 females, 32 males) and 205 age- and gender-matched healthy volunteers (Control Group: CG) (mean age: 36.55 ± 10.09 ; 173 females, 32 males). During these interviews, all participants completed the Sociodemographic Data Form, Headache Impact Test (HIT- 6), Numerical Pain Scale for Headache Severity, Misophonia Questionnaire, Depression Anxiety Stress Scale (DASS- 21), and Yale- Brown Obsessive- Compulsive Scale Self- Report Form. The headache characteristics of migraine patients were evaluated using the Clinical Data Form, Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS), and Allodynia Symptom Checklist.

In the second part of the study, based on the data obtained from the first part, three groups were formed from 24 selected participants: migraine patients with misophonia (MG- M), migraine patients without misophonia (MG- non- M), and CG without misophonia (CG- non- M). The selected misophonic participants completed the Sound

Sensitivity Questionnaire, and all participants filled out the Khalfa Hyperacusis Questionnaire. Then, the subjects were shown three different video clips consisting of neutral, misophonic, and disturbing sounds and images. Each of these clips were 1-minute long, containing three different sounds lasting 20 seconds. The emotional changes induced by the clips were recorded using the Numerical Analog Scale, and the physiological reflections of emotional responses were measured using the heart rate variability (HRV) method. The results were then compared between the groups.

Results: Misophonia was found to be 2.5 times more common in individuals with migraine compared to healthy controls (MG (N=92, 44.9%) vs. KG (N=36, 17.6%); $p<0.001$). The MG had significantly higher scores on the Misophonia Symptom Scale (MG 16.52 (7.17) vs. CG 11.73 (6.70); $p<0.001$), the Total Misophonia Score (MG 34.73 (15.13) vs. CG 21.37 (13.66); $p<0.001$), and the Misophonia Severity Scale (MG 6.68 (3.17) vs. CG 4.10 (2.52); $p<0.001$) compared to the CG.

Another striking finding in our study was that the MG- M (N=92) had higher scores on the MIDAS Total [MG-M 25.47 (26.80) vs. MG-MO 15.39 (14.68); $p=0.001$], MIDAS- A [MG- M 26.13 (19.30) vs. MG- MO 20.74 (18.06); $p=0.041$], MIDAS- B [MG- M 7.50 (1.54) vs. MG- MO 7.07 (1.48); $p=0.045$], and HIT- 6 [MG- M 67.13 (6.25) vs. MG- MO 63.66 (6.16); $p<0.001$] compared to the MG- non- M (N=113).

In addition to that the MG- M was found to have higher scores on the Misophonia Symptom Scale [MG- M 22.00 (3.93) vs. MG- MO 12.05 (6.03); $p<0.001$], the Total Misophonia Score [MG 47.68 (7.54) vs. MG- MO 24.19 (10.99); $p<0.001$], and the Misophonia Severity Scale [MG 9.49 (2.29) vs. MG- MO 4.40 (1.54); $p<0.001$] compared to those with the MG- non- M.

The MG- M had significantly higher scores compared to those with the MG- MO on the DASS Depression [MG- M 6.79 (5.18) vs. MG- MO 3.90 (3.73); $p<0.001$], DASS Anxiety [MG-M 6.04 (4.45) vs. MG- MO 3.48 (2.97); $p<0.001$], DASS Stress [MG- M 9.93 (4.61) vs. MG- MO 5.98 (3.40); $p<0.001$], Y- BOCS Obsession [MG- M 7.86 (5.05) vs. MG- MO 4.96 (4.34); $p<0.001$], Y- BOCS Compulsion [MG- M 6.25 (4.89)

vs. MG- MO 4.05 (3.98); $p<0.001$], and the Total Y-BOCS Obsession and Compulsion Score [MG-M 14.11 (9.52) vs. MG- MO 9.00 (8.00); $p<0.001$].

Participants with misophonic migraine had higher scores compared to those with non-misophonic migraine in interictal ($p=0.009$) and ictal ($p<0.001$) photophobia, interictal ($p<0.001$) and ictal ($p<0.001$) phonophobia, interictal ($p<0.001$) and ictal ($p<0.001$) osmophobia, and allodynia scores ($p<0.001$).

No difference was found between the groups in terms of HRV. However, when comparing the levels of discomfort caused by the video clips shown during the test, discomfort levels towards neutral and irritating sounds were similar across groups, whereas discomfort towards misophonic sounds was significantly higher in individuals with misophonic migraine compared to both the MG- non- M and the CG- non- M.

Conclusion: Our study revealed that misophonia was 2.5 times more prevalent in migraine patients compared to healthy controls and suggested that misophonia might be one of the comorbidities of migraine. In migraine patients with comorbid misophonia, both the clinical burden of migraine and the prevalence of psychiatric comorbidities were higher compared to those without misophonia. We believe that our pioneering study demonstrating the co-occurrence of migraine and misophonia will serve as a foundational step for future research.

Keywords: Migraine, misophonia, depression, anxiety, stress, obsession, sensory modulation dysfunction, heart rate variability

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Mizofoni, ortalama bir dinleyiciyi rahatsız etmeyecek, günlük yaşamda normal olarak kabul edilen sıradan seslere (örneğin yemek yeme sesi, nefes alıp verme sesi, klavyede yazı yazarken oluşan tıkırtılar, ortam sesleri) ve bu seslerle ilişkili görsel, dokunsal ve benzeri diğer duyuşsal uyarılara karşı aşırı tahammülsüzlük ile karakterize nörofizyolojik ve davranışsal bir bozukluktur (1,2). Hissedilen bu rahatsızlık duyuşsal girdinin şiddeti, volümü gibi fiziksel özelliklerinden ziyade; uyarın ile ilgili bireysel örüntülere, geçmiş deneyimlere ve uyarana maruz kalınan ortam gibi koşullara bağlıdır (3). Mizofonik tetikleyiciler olarak adlandırılan uyarılar, limbik sistemin artan aktivasyonuna bağlı olarak iğrenme, kaygı, öfke gibi olumsuz duygusal tepkilere sebep olurken, otonom sinir sistemi (OSS)'nin artan aktivasyonu terleme, kalp hızında artış gibi fizyolojik tepkilere yol açar. Bu uyarın sonucunda mizofonik bireyde saldırgan davranışlar veya kaçınma gelişebilir. İleri düzeylerdeki kaçınma davranışı bireyin günlük yaşamını, iş veya okul performansını etkileyebilir, sosyal izolasyona veya davranışsal sağlık sorunlarının gelişimine yol açabilir (3–5). Mizofoninin altında yatan nedenler hakkındaki yaklaşımlar spekülâtif olmakla birlikte, işitsel patolojilerden ziyade, duyuşsal girdilerin merkezi işlemlenmesi sırasında öğrenilmiş koşullu refleksler aracılığı ile ortaya çıkan farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İşitsel, limbik sistem ve OSS arasındaki bağlantıların aşırı aktivasyonunun, duyuşsal modülasyon sistemlerinde normalin dışında artmış işlevselliğe neden olarak, mizofonik tepkilerin oluşumuna yol açabileceği ön görülmektedir (4,6). Bunun yanı sıra mizofonik bireylerin, çeşitli psikolojik ve psikiyatrik değerlendirme ölçeklerinde yüksek puanlar alma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (7, 8). Bu durum, mizofoni ile sıkça görülen psikiyatrik hastalıklar arasındaki olası ilişkilerin incelenmesine ve hatta mizofoninin ayrı bir psikiyatrik hastalık veya mevcut psikiyatrik hastalıkların bir semptomu olarak sınıflandırılması gerektiği konusunda önerilerde bulunulmasına yol açmıştır (6).

Migren genellikle tek taraflı, zonklayıcı karaktere sahip şiddetli baş ağrısı ataklarına eşlik eden çeşitli semptomlar ile seyreden nörovasküler bir bozukluktur (9). Migrenli bireylerde artmış nöronal uyarılabilirlik zemininde, duyuşal uyarıların anormal bir şekilde işlemlenmesi ve bütünleştirilmesi söz konusudur (10). Bu durum, migrende atak sırasında ya da interiktal dönemde ışık (fotofobi), ses (fonofobi), koku (osmofobi) ve dokunma (kutanöz allodini) gibi duyuşal girdilerden aşırı rahatsız olma ve kaçınma ile sonuçlanır (11). Migrenin patofizyolojisinde, kortikal uyarıcı ve inhibitör aktiviteler arasındaki dengesizliğin subkortikal duyuşal modülasyon sistemlerinde işlev bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, mizofonide yer alan duyuşal hiperreaktivite ile benzerdir (4). Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları migrenli bireylerin duyuşal uyarılara artmış yanıt gösterdiğine dair somut kanıtlar sunar (12). Ek olarak elektrofizyolojik çalışmalar migrenli beyinlerin ardışık uyarılar ile başa çıkmakta zorluk yaşadığını göstermektedir. Uyarılmış potansiyel çalışmaları, migrenli bireylerde tekrarlanan uyarılarda yanıt genliğinde normalde beklenen azalmayı göstermeyen artmış yanıtlar ile habituasyon kaybını ortaya koymuştur (13–16).

Mizofonide belirli duyuşal uyarılara karşı aşırı rahatsızlık, tikslenme, öfke gibi çeşitli olumsuz duygular meydana gelir (5). Fonofobi, mizofoninin korku duygusu baskın alt tipidir ve migrende sık görülen bir fenomen olduğundan (17) Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (*International Headache Society*, IHS) tarafından belirlenen migren tanı kriterlerine dahil edilmiştir (9). Bununla birlikte; mizofoni ve migren birlikteliği henüz araştırılmamış oldukça dikkat çekici bir konudur. Migren hastalarında fonofobi, anamnez sırasında bireylerin sese karşı duyduğu rahatsızlığın ve hassasiyetin sorgulanması ile sözel olarak değerlendirilmektedir. Ancak ortaya çıkan duygunun net bir şekilde tanımlanması ve mizofoniden ayırt edilmesi günlük pratikte dikkate alınan bir konu değildir.

Mizofoni ve migren patolojisi arasındaki bir diğerkilginç bağlantı, her iki durumunda anksiyete ve depresyon ile güçlü bir şekilde komorbid olmasıdır (7,8,18,19). Araştırmalar, bu komorbid durumlar ile mizofoni ve migren arasında iki yönlü bir ilişki olabileceğini düşünmektedir. Komorbiditelerin varlığı hem migrenin hem de mizofoninin klinik seyrini önemli ölçüde etkilerken, bireylerin yaşam kalitesini ve işlevselliğini de ciddi şekilde azaltmaktadır (20,21).

Biz bu iki basamaklı çalışmada, öncelikle migren hastalarında mizofoni sıklığını belirlemeyi amaçladık. Ayrıca bu iki durumun birlikteliğinin migrenin klinik özellikleri, psikiyatrik komorbiditelerin sıklığı ile ilişkisini ve mizofoninin duygusal, fizyolojik ve davranışsal tepkileri üzerindeki etkilerini inceledik. Araştırmanın birinci bölümünde; 205 migren hastası ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilen 205 sağlıklı gönüllü kontrolde mizofoni sıklığı ve şiddeti, depresyon, anksiyete, stres, OKB varlığı araştırıldı. Ek olarak migren hastalarında migren yükü değerlendirildi. Araştırmanın ikinci bölümünde, birinci kısımdan elde edilen verilere göre seçilen 24 katılımcıyı mizofonik migrenliler, mizofonik olmayan migrenliler ve mizofonik olmayan kontroller olarak üç gruba ayırdık. İlk olarak katılımcıların ses hassasiyetini ve hiperakuzi varlığını anketlerle değerlendirdik. Ardından katılımcıları karışık sıra ile nötr, mizofonik ve rahatsız edici işitsel ve görsel içerikli video klipler ile uyardık. Bu kısımda migren ve mizofoni birlikteliğinin, farklı tetikleyicilere verilen tepkileri nasıl etkilediğini anlamayı amaçladık. Kliplerin yarattığı rahatsız edici hissi Numerik Analog Skala (NAS) ile, duygusal tepkilerin fizyolojik yansımaları ise, otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde benimsenen, kalp atış hızı değişkenliği (KHD) yöntemini kullanarak kaydettik ve gruplar arasında karşılaştırdık (22).

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Mizofoni

Mizofoni ilk kez 2000' li yılların başında azalmış ses tolerans bozukluğu (ASTB)' nun bir alt grubunu tanımlamak için geliştirilen ve henüz Uluslararası Hastalıklar Sınıflandırması (*International Classification of Diseases 11th Revision*) (ICD-11) içinde yer almayan oldukça yeni bir kavramdır (23,24).

Terim olarak yunanca “*miso*: nefret, güçlü bir şekilde hoşlanmama” ve “*phonia*: ses” kelimelerinin birleşiminden türetilmiştir. Ancak bu kavramı ses nefreti olarak sınırlandırmak doğru değildir (25). Mizofoni, yalnızca işitsel değil, farklı duyuşal girdileri de içerir ve oluşan duyuşal tepkiler nefret ile sınırlı değildir (2).

2.1.1 Mizofoni tanımı ve klinik özellikleri

Mizofoni, ortalama bir dinleyicide rahatsızlık yaratmayacak, günlük yaşamda normal olarak kabul edilen çeşitli sıradan seslere (örneğin nefes alıp verme gibi insan kaynaklı sesler, masaya kalemle vurma sırasında oluşan tekrarlayan tıkırtılar, buzdolabının uğultusu gibi ortam sesleri) ve bu seslerle ilişkili görsel, dokunsal ve benzeri diğer duyuşal uyaranlara karşı, bireysel örüntülere bağlı olarak hissedilen aşırı hoşnutsuzluk ve azalmış tolerans bozukluğu olarak tanımlanır (1,4,26).

Bu tür duyusal girdilere “mizofonik tetikleyiciler” denir ve mizofoniden muzdarip bireylerde “mizofonik tepkiler” olarak adlandırılan, limbik sistem ve OSS’ in aşırı aktivasyonuna bağlı, normalin dışında, oldukça güçlü, olumsuz; duygusal, fizyolojik ve davranışsal tepkilere neden olur (23). Bu tepkiler bilinçli düşünme ya da çaba gerektirmeksizin otomatik olarak ortaya çıkarlar (27).

Mizofoni semptomlarının uzun süreli varlığı, mizofoninin kronik bir durum olduğunu göstermektedir (28). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, mizofonik bireylerin yaklaşık yarısı semptomlarının zamanla kötüleştiğini ifade etmiş, kendiliğinden düzelme nadir olarak bildirilmiştir (28–30).

2.1.1.1 Mizofonik tetikleyiciler

Mizofonik tetikleyicilerin pek çoğu, günlük yaşamda sıkça karşılaşılan, sıradan duyusal girdilerdir (31). Bu tetikleyiciler genellikle işitsel olmakla birlikte, ses ile ilişkili görsel, kinetik, dokunsal ve benzeri diğer duyusal uyaranları da içerebilir (8,26). Herhangi bir duyusal girdinin, mizofonik kişi için tetikleyici hale gelmesi oldukça bireyseldir. Tetikleyici uyaranın birey için anlamı, bireyin geçmiş deneyimleri, inançları, ahlaki değerleri ve psikolojik profili ile ilişkilidir (25,32). Uyaranın şiddeti, yoğunluğu gibi fiziksel özellikleri ise daha geri plandadır (25,31). Örneğin çalan bir müzik, yüksek ses şiddetine rağmen mizofonik bireyde olumsuz tepkiler oluşturmazken, çok düşük şiddetli bir çiğneme veya yutkunma sesi iğrenme, öfke gibi olumsuz duygulara ve bulunduğu ortamı terk etme, uyarının kaynağına yönelik sözlü ya da fiziksel saldırı gibi uyumsuz davranışlara neden olabilir.

Tetikleyici uyarının kaynağı da önemlidir (7). Bir uyarın (örneğin klavye tıkırtısı), aile üyeleri veya tanıdıklar tarafından oluşturulduğunda tetikleyici olarak algılanabilirken, bir yabancı (örneğin banka çalışanı) veya kişinin kendisi tarafından oluşturulduğunda aynı algılaya neden olmayabilir (27). Benzer şekilde tetikleyicilere maruz kalınan ortam da önemlidir. Örneğin uyarın kişinin kendi evinde tetikleyici olarak algılanırken, bir restoran veya banka sırasında bu algı ortadan kalkabilir (33). Bu durum, uyarının fiziksel özelliklerinin ikincil olduğunu da kanıtlar niteliktedir (4).

Tetikleyici uyarınlar genellikle tekrarlayıcı duyusal girdiler olsa da (örneğin kalemin bir kez masaya vurulması değil devamlı ve ritmik olarak aynı sese maruziyet) bu durum mizofonik tepkilerin oluşması için şart değildir (26). Söz konusu uyarınlar sık olarak insan kaynaklı olsa da (yemek yeme, höpürdetme, burun çekme), hayvanlardan (köpek havlaması) veya nesneden (saatin tık tak sesi) de kaynaklanabilir (34). Tüm bunlara ek olarak, mizofonik tetikleyicilerin hayal edilmesi bile semptomları tetikleyebilir (35).

Uyarınların tetikleyici hale gelmesi oldukça bireysel olmakla birlikte, literatürdeki geniş örneklemlı çalışmalarda mizofonik bireylerin yetiştikleri çevre ve toplumun ahlaki değerlerine göre maruz kaldıkları uyarınlara bağılı olarak bazı ortak tetikleyicilerin varlığı tespit edilmiştir (36–41). Mizofonik bireyler arasında en yaygın olarak bildirilen tetikleyiciler % 80- 96 oranla insanların ağız, boğaz veya burnundan kaynaklanan seslerdir. Tekrar eden tıkırtılar, ortam sesleri, hışırtılar, konuşma sırasında bazı sesli veya sessiz harflerin fonetiğı de diğerk sık görülen tetikleyiciler arasında yer almaktadır (5,8,27,42). (Bkz. Tablo 2.1)

Tablo 2.1.1 Ses grupları

Mizofonik Tetikleyici Sesler		Rahatsız Edici Sesler	Nört Sesler
Ağız ve Boğaz Kaynaklı Sesler	- Çiğneme (elma/ cips çıtırtısı, gofret kıtırtısı) - Yutma, höpürdetme - Ağız şapırdatma - Sakız çiğneme - Islık çalma - Öksürme, hapşıрма - Boğaz temizleme	- Bebek ağlaması - Zil sesi - Alarm sesi - Vızıldayan böcek - Diş hekimi aletlerinin sesi - Kadın çığlığı - Ağlama sesi	- Yağmur sesi - Telefon sesi - Kaynayan çaydanlık sesi - Saç kurutma makinesi sesi - Çamaşır makinesi sesi
Burun Kaynaklı Sesler	- Soluk alıp verme - Burun çekme, sümürme - Koklama	- Kusma, öğürme sesi - Kara tahtayı	- Diş fırçalama sesi - Sokak sesi - Dalga sesi
Tekrar Eden Tıkırtılar	- Tekrar eden vurma sesi (kalemle veya parmaklarla masaya, ayakla yere) - Klavyede yazı yazma sesi - Parmak şıklatma sesi - Tırnak kesme veya törpü sesi - Okurken altını çizme sesi - Çatal, bıçak sesleri - Hayvan sesleri (köpek, kuş) - Çay kaşığı ile karıştırma - Topuklu ayakkabı ile yürüme sesi	- tırnakla/ tebeşirle/ çivi ile çizme sesi - Gıcırdayan kapı sesi - İnşaat makinesi sesleri - Karga sesi - Horlama sesi - Cam kırılma sesi - Araba kornası	
Hışırtılar	- Plastik/ kâğıt katlama, yırtma - Sayfa çevirme - Paket açma - Keçeli kalemle yazma		
Ortam Sesleri	- Saat tik-tak sesi - Buzdolabı uğultusu - Bilgisayar fanı - Anonslar (metro, tren, uçak) - Ulaşım araçları (tren, uçak, araba) sesleri - Başkalarının kulaklıklarından gelen sesler		
Harfler	K, s, ş, ğ		

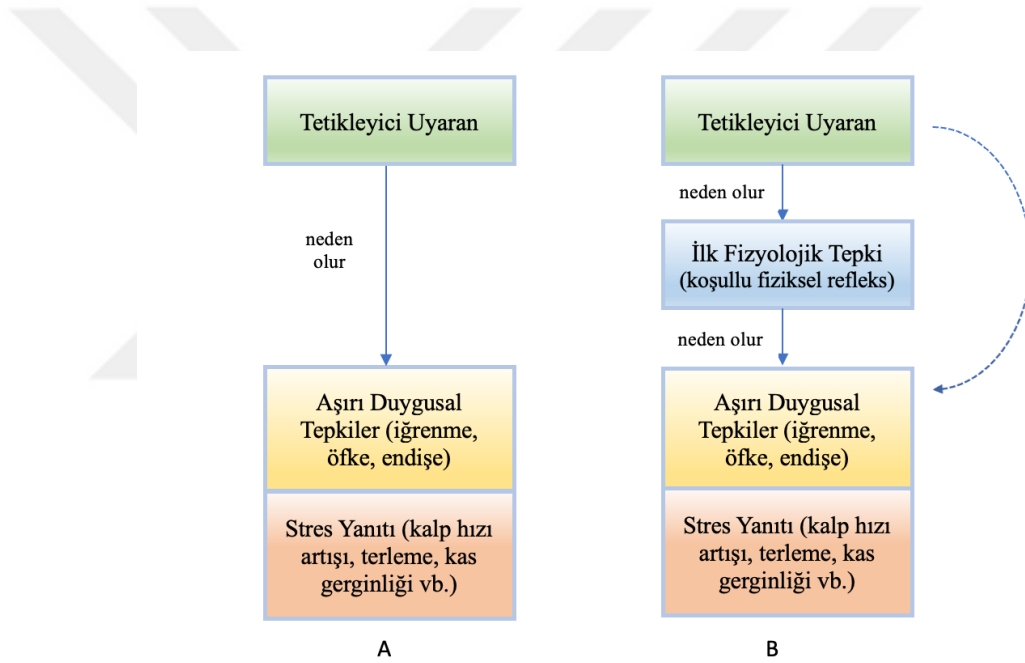
2.1.1.2 Mizofonik yanıtlar

Tetikleyici uyaranlar, mizofonik kişilerde karakteristik olarak normalin dışında, güçlü, olumsuz duygusal, fizyolojik ve davranışsal tepkilere neden olur (4). Bu tepkilerin şiddeti, uyarının tekrarlayıcı olması veya birden fazla duyuşal girdinin aynı anda varlığı (örneğin sesli uyarılara ek olarak görsel, dokunsal, koku gibi diğer uyaranlar) ile artar (38).

Duygusal tepkiler, tetikleyici uyaranlara maruziyet sonucu limbik sistem aktivasyonuna bağılı olarak oluşur (43). Bu tepkiler arasında rahatsızlık ve kısıtlanma hissi, iğrenme, sıkıntı, endişe, panik, sinirlilik, öfke, üzüntü, depresif ruh hali ve fiziksel acı hissi sayılabilir (8). Çocuklarda erişkinlere kıyasla daha sık olarak agresif patlamalar ve öfke nöbetleri görülebilir (6). Tetiklenen duygular arasında korkunun olup olmadığını belirlemek, fonofobi ile ayrımının yapılması açısından önem taşımaktadır (27).

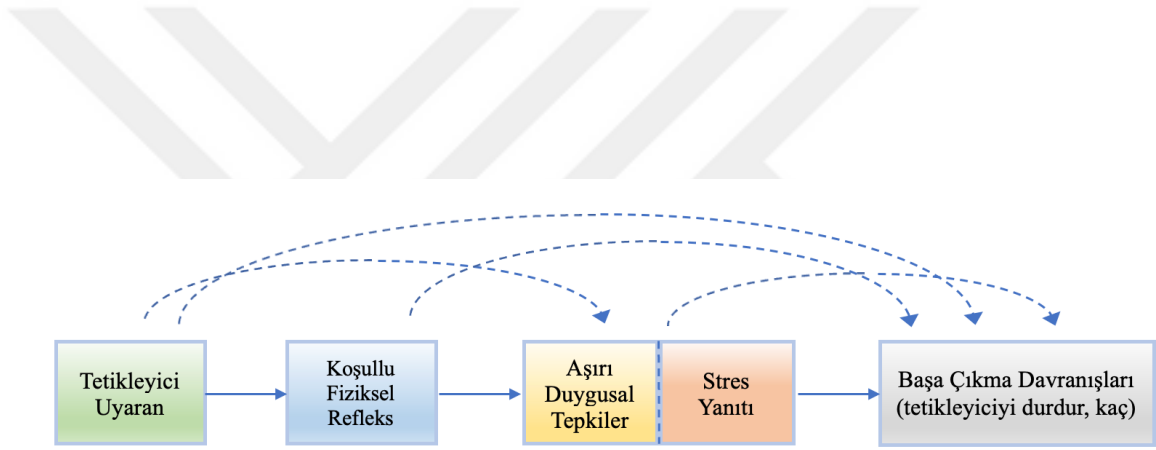
Fizyolojik tepkiler Sempatik Sinir Sistemi (SSS)' nin tetikleyici uyaranlara karşı "savaş ya da kaç" komutunu vermesi sonucu ortaya çıkar. Bu tepkiler arasında kalp hızı artışı, kan basıncında yükselme, avuç içlerinde terleme, nefes darlığı, kas tonusunda artış ve göğüs, baş veya tüm vücutta baskı hissi sayılabilir. Ancak gerçek hayatta duygular daha baskın olup, bahsi geçen fizyolojik yanıtlar genellikle fark edilmez (6).

Dozier, tetikleyici bir uyarana karşı gelişen ilk yanıtın (örneğin ense kaslarının kasılması) koşullanılmış fiziksel bir refleks sonucu ortaya çıktığını, bu koşullanmanın ortadan kaldırılması ile oluşacak duygusal tepkilerin şiddetinde azalma olacağını savunmuştur. Tetikleyicilere maruziyetin doğrudan duygusal ve fizyolojik tepkileri oluşturmamasından ziyade, öğrenilmiş koşullu fiziksel bir refleksin, duygusal ve fizyolojik tepkilere yol açabileceği iki aşamalı bir model önermiştir. Ayrıca oluşan duygusal tepkilerin, ilk oluşan fiziksel reflesi besleyen ve güçlendiren bir koşullanma paradigması yarattığını belirtmiştir (44). (Bkz. Şekil 1)



Şekil 1. Mizofonik tepki zincirleri: A) Tetikleyici uyarana mizofonik bireyde doğrudan duygusal ve stres yanıtlarını ortaya çıkarır. B) *Dozier*' in alternatif modelinde ise tetikleyici uyarının ilk olarak öğrenilmiş koşullu bir reflesi ortaya çıkardığı ve bunun duygusal ve fizyolojik yanıtlarını tetiklediği öngörülür. Modeldeki kesikli ok, uyarının şiddetinin duygusal tepkinin gücü üzerindeki etkisini göstermektedir (4).

Mizofonik bireyler, tetikleyici uyarana karşı maruziyeti azaltmak veya uyarının etkileriyle başa çıkmak için çeşitli davranışsal tepkiler geliştirir. Bunlar arasında kulaklarını kapatmak veya kulaklık takarak müzik dinlemek, dikkatini başka yöne vermeye çalışmak, uyarıyı taklit etmek gibi yöntemler sayılabilir (27,37). Bulundukları yeri terk etmek gibi bilinçli olarak kaçınma davranışları sık görülür ve kişiye anlık rahatlama sağlayabilir, ancak aynı zamanda bu durum mizofoni semptomlarını kötüleştirerek sosyal izolasyona neden olabilir (45). Kimi zaman uyarı kaynağını sözlü olarak uyarmak, kişi veya nesneye karşı fiziksel saldırganlık gibi olumsuz davranışlar, kişinin kendisine zarar vermesi ve hatta nadir de olsa intihar düşünceleri bildirilmiştir (29). (Bkz. Şekil 2)



Şekil 2. Mizofonik tepki zincirinin son basamağı ve etkileşimleri

Mizofonik bireylerin pek çoğu; tepkilerinin uyarının şiddeti ile orantısız, mantıksız ve aşırı olduğunun farkındadır ancak bu tepkileri engelleyemezler. Kimileri ise bu uyarıyı kendilerine yapılan saygısızlık olarak değerlendirerek tepkilerinin haklı ve normal olduğunu ifade ederler (26).

2.1.1.3 Mizofoninin neden olduğu fonksiyonel bozukluklar

Mizofonik tetikleyiciler günlük hayatta sıklıkla karşılaşılan sıradan uyarılar olduklarından, mizofonik bireylerin yaşamlarında hafiften son derece şiddetliye kadar uzanan geniş bir etki spektrumuna sahiptirler (23). Ortaya çıkan tepkiler tetikleyicilerin sayısı, süresi ve bireyin bu uyarılar ile başa çıkma becerilerine bağlıdır (34). Kaygı,  fke gibi duygusal tepkiler odaklanma sorunlarına yol açarak iş, okul, aile hayatı veya sosyal yaşamda günlük aktivitelerin aksamasına neden olabilir (46). Ayrıca, kaçınma davranışları kişinin sosyal, mesleki ve akademik işlevselliğini olumsuz yönde etkileyebilir (27). İleri düzeylerde kişinin yaşamını tamamen ele geçirerek çeşitli yaşam aktivitelerinden zevk almasının önüne geçebilir hatta tetikleyicilerle karşılaşma korkusu mizofonik bireyin sosyal hayatını sınırlayarak izolasyonla sonuçlanabilir. Tüm bunlara ek olarak mizofoni, kardiyak koherans kaybına neden olarak genel sağlık durumunu da olumsuz yönde etkileyebilir (27,47). Yapılan çalışmalarda, mizofoni şiddeti ile bilişsel performans ve yaşam kalitesi arasında negatif korelasyon saptanmış ve mizofonik bireylerin % 6- 17' sinde bilişsel işlevsel bozukluk bildirilmiştir (5, 38,48, 49).

2.1.2 Mizofoni kavramının evrimi

Aynı ortamdaki diğer bireylerde rahatsızlık yaratmayacak şiddetteki çeşitli seslere ( rneğin dudak şapırtısı, ayakla yere vurulduğunda oluşan ritmik ses) ve mevcut ses ile ilişkili diğer duyusal uyarılara ( rneğin ağız hareketleri, bacak salınımları) karşı aşırı hassasiyet, tahammülsüzlük, gerginlik, öfke patlamaları, bu tür uyarılardan kaçınma işteği ve sonucunda iş, okul, aile yaşamında kayıp şikayetleri ile ASTB olarak değerlendirilen hastaların bir bölümünde bu şikayetlerin bireysel özellikler zemininde belirli seslerle tetiklendiği, hissedilen rahatsızlığın bulunulan ortama ve koşullara göre değişkenlik gösterdiği ve bu durumun sesin akustik

özellikleriyle (şiddeti, yoğunluğu vb.) uyumlu olmadığı gözlenmiştir (23,24). Literatürde mevcut olan *hiperakuzi*, *işitsel hiperestezi*, *disakuzi*, *işitsel allodini*, *fonofobi*, *tinnitus* gibi mevcut tanıların bahsi geçen şikayetleri tam olarak karşılamamasından dolayı, tanısal bir eksiklik olduğu anlaşılmıştır. Bu hasta grubu, 1997 yılında bir odyolog tarafından “Seçici Ses Duyarlılığı Sendromu” olarak tanımlanmış (50) ve ilk kez 2001 yılında *Jastreboff ve Jastreboff* bu durumu adlandırmak için “Mizofoni” terimini kullanmışlardır (4).

2.1.2.1 Mizofoni tanımlamaya yönelik çalışmalar

Mizofoni tanımlandığı günden itibaren ilgi uyandırmış, kavramı daha iyi anlamak, ortak bir dil oluşturarak tanı kriterlerini belirlemek ve tedavi yöntemleri geliştirmek için farklı uzmanlık dallarından (odyoloji, kulak burun boğaz, psikiyatri, nöroloji, nörofizyoloji, nöropsikoloji) araştırmacılar tarafından çalışma konusu olmuştur (1,8,34).

Schröder ve arkadaşları (8), mizofonik semptomlar gösteren 42 bireyi obsesyon ve kompulsiyon bozuklukları (OKB) uzmanlık merkezinde değerlendirerek, mizofoniye OKB’ nin alt grubu olarak sınıflandıran bir yaklaşım önermişler ve altı maddeden oluşan tanı kriterleri ile Amsterdam Mizofoni Ölçeği (A-MISO-S) adı verilen kişisel bir değerlendirme ölçeği geliştirmişlerdir. Buna göre; (i) mizofonik tetikleyiciler insanlar tarafından üretilir, (ii) işitsel ve görsel uyaranların varlığı veya beklentisi ile ortaya çıkar, (iii) tetikleyicilere maruziyet kişide iğrenme, öfke duygularını ve ardından saldırganlık davranışlarını tetikler, (iv) kişi öz-denetim kaybı yaşar, (v) ancak öz-farkındalığını korur, (vi) sonuç olarak kişide kaçınma davranışları gelişir ve bu durum fonksiyonel kayıp ile sonuçlanır. *Jager ve arkadaşları* (38), daha büyük bir örneklem ile bu tanı kriterlerini ve oluşan duygusal tepkileri daha kapsamlı biçimde yeniden şekillendirmiş, tanı için sıralanan tüm kriterlerin karşılanması gerektiğini vurgulamışlardır.

Ancak mizofoni ile ilgili bilgi birikiminin artması ile tetikleyici uyaranların yalnızca insan kaynaklı olmadığı, canlı veya cansız farklı uyaranların da tetikleyici olarak algılanabileceği, öfkenin ortaya çıkan duyguların sadece bir bölümünü temsil ettiği, saldırganlığın her zaman meydana gelmediği ve oluşan davranışların tasviri için yeterli olmadığı görülmüştür (1,29). *Erfanian ve arkadaşları* (20), yaptıkları çalışmada mizofonik bireylerde psikolojik/ psikiyatrik hastalıkların komorbidite olarak birlikte bulunabileceklerini ancak sıklığında kontrollere kıyasla farklılık olmadığını belirtmişlerdir. *Jastreboff ve Jastreboff* kendi kliniklerinde değerlendirdikleri 318 hastanın sadece %2,2' sinde psikiyatrik komorbidite olduğunu rapor etmişlerdir (2). Sonuç olarak *Schröder*' in, OKB merkezinde yaptığı değerlendirmede yanlışlık olabileceği düşünülerek, mizofoninin psikolojik ya da psikiyatrik bir bozukluk olarak sınıflandırılması yaklaşımdan uzaklaşmıştır (7).

Dozier ve arkadaşları (34), yaptıkları çalışmada mizofoniye koşullanılmış bir refleks olarak tanımlayarak farklı tanı kriterleri geliştirmişlerdir. Buna göre; i) işitsel, görsel vb. koşullanılmış herhangi bir duyuşsal uyaranın beklentisi veya ii) düşük yoğunluktaki uyarıya belirli bir süre maruziyet (örneğin 15 saniye), iii) her zaman olmamakla birlikte kas kasılması, terleme gibi fiziksel, iv) iğrenme ve rahatsız olmayla başlayıp öfkeye dönüşen duyuşsal, v) öfke patlamaları veya kaçınma gibi davranışsal tepkilere neden olur, vi) bireyler tepkilerinin aşırı ve yersiz olduğunun farkındadır, vii) tüm bu durumlar fonksiyonel kayıp ile sonuçlanır.

Daha yakın tarihli geniş örneklemlerli çalışmalar, mizofoninin tahmin edilenden daha sık görüldüğünü ve bağımsız bir bozukluk olarak incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (29,38,47).

Son olarak, 2022 yılında *Misophonia Research Foundation, Center for Strategic Philanthropy* tarafından yürütülen, 15 uzmanın yer aldığı modifiye edilmiş dört aşamalı bir *Delphi* çalışması (51) ile mizofoni tanımı için bir uzlaş kararı yayınlamış ancak mizofoninin etiyopatogenezini, tetikleyici uyaranların yarattığı OSS değişikliklerini ve nöroanatomik yolların analizini aydınlatacak detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (1).

2.1.2.2 Mizofoninin odyolojik, nörofizyolojik ve görüntüleme çalışmaları

Mizofoninin kaynaklandığı potansiyel mekanizmaların tespiti için çeşitli odyolojik, nörofizyolojik ve görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda, tetikleyici uyaranlara karşı toleransın azalması sonucunda ortaya çıkan olumsuz tepkiler ile ilişkili olabilecek periferik ve merkezi işitsel sistemler, limbik sistem ve OSS dahil olmak üzere nöronal yollar incelenmiştir (8,23,52).

Mizofonide oluşan tepkilerin tetikleyicinin türüne, maruz kalınan ortama ve bireysel örüntülere bağlı olmasına ek olarak uyaranın fiziksel özelliklerinden bağımsız olması periferik ve santral işitsel patolojilerin dışlanmasını sağlamıştır (8,23,27). Odyolojik çalışmalar, mizofonik kişilerin azalmış, normal veya artmış işitme eşiklerine sahip olabileceğini ortaya koymuştur (52).

Bunun üzerine duygusal girdinin duygu, hafıza ve öğrenme gibi biyolojik ve çevresel etkilere bağılı olarak kortikal yollaklarda farklı şekilde işlendiğı fikri ortaya atılmıştır (4). Tetikleyicilerin yarattığı olumsuz duygusal tepkiler limbik sistemin, artan fizyolojik yanıtlar ise OSS' nin anormal aktivasyonuna işaret etmiştir (3,27,53–59).

Edelstein ve arkadaşları (27), küçük bir örneklemede sempatik deri yanıtlarını (SDY) inceleyerek, işitsel tetikleyici uyarıların mizofonik bireylerde kontrol grubuna kıyasla sempatik indeks ve eşiğinin üzerinde artmış fazık yanıt sayısını ortaya koyarak fizyolojik araştırmalara öncülük etmişlerdir. Ayrıca, tetikleyicilere karşı gelişen ortalama rahatsızlık derecesi ile SDY amplitüdlerindeki artış arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar; işitsel, limbik ve OSS arasındaki artmış bağlantıların bir tür ses- duygu sinestezisine neden olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bundan bir sene sonra yapılan başka bir çalışmada, mizofonide erken işitsel işleme sisteminde olası bir işlev bozukluğu araştırılmıştır. Elektroensefalografi (EEG)' de işitsel oddball paradigması ile uyarana bağılı potansiyellerin (ERPs) P1, N1 ve P2 bileşenlerindeki farklılıklar mizofonik ve kontrol gruplarında karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak mizofonik deneklerde erken işleme ile ilgili bir biyoelektrik beyin tepkisi olan N1 tepe değeri kontrol grubuna göre daha düşük amplitüd elde edip, bunun işitsel işleme sistemindeki anormal nöronal aktivasyonun bir göstergesi olabileceğı bildirmiştir (54).

Kumar ve arkadaşları (53), EEG' nin sınırlı anatomik özelliklerinden kaçınmak için çalışmalarını bir basamak ileriye taşıyarak; nötr, tetikleyici ve rahatsız edici seslerin mizofoni ve kontrol gruplarında yarattığı tepkileri fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme (fMRG), SDY ve KHD aracılığı ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak mizofonik deneklerde anterior insular korteks (AIK)' de hiperaktivasyon ve ventromedial prefrontal korteks (vmPFK)' de miyelinizasyon artışı gösterilmiştir. Ayrıca, posteromedial korteks (posterior singulat ve retrosplenial korteks) (PMK), hipokampus ve amigdala arasında anormal işlevsel bağlantıların olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar, AIK' nin harici duyuşal girdiler ile visseral uyarıları bütünleştiren kilit bölge olduğunu ve vmPFK ve PMK' nin duygu türlerini ayırt etme ve seçici dikkatten sorumlu bölgeler olduğunu vurgulamışlardır. Bu bölgelerdeki anormal aktivasyonun, duyguşal ve sosyal davranış bozukluklarını açıklayabileceği, ayrıca tetikleyicilerin SDY fazik yanıtlarını ve KHD farkını arttırdığını ve buna AIK aktivitesinin aracılık ettiğini raporlamışlardır.

Aynı araştırma çerçevesinde yapılan başka bir çalışmada, mizofoni ve kontrol grupları nötr, mizofonik ve rahatsız edici işitsel ve görsel tetikleyiciler ile uyarılmış ve gruplar arasındaki farklılıklar öz-raporlama ölçekleri, elektrokardiyogram (EKG) ve fMRG aracılığı ile kaydedilmiştir. Sonuç olarak iki grubun nötr ve rahatsız edici uyarılara verdiği tepkilerin benzer olduğu ancak mizofonik tetikleyicilerin mizofonik bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha fazla öfke, iğrenme, üzüntü hissi uyandırdığı, kalp atış hızını arttırdığı ve sağ insula, sağ anterior singulat korteks (ASK) ve sağ superior temporal korteks (STK)' de hiperaktivasyon oluşturduğu saptanmıştır. Bulguların, mizofonide ortaya çıkan abartılı tepkileri açıklayabileceği ve özellikle ASK' nin artan kardiyovasküler uyarımdan, belirli duyguların işlenmesinden ve uygun davranışsal tepkilerin oluşturulmasından (60) ve sağ STK' nin seçici işitsel dikkatten sorumlu olduğunu ve hiperaktivasyonunun tetikleyici uyarılara karşı dikkat artışını açıklayabileceği savunulmuştur (55).

Devam niteliğindeki iki çalışmada mizofoni ve kontrol gruplarında yapısal MRG ve fMRG kullanılarak önce gri madde hacimleri ve istirahat durumunda foksiyonel bağlantı farklılıkları, daha sonra T1 ağırlıklı MRG ve diffüzyon tensör görüntüleme aracılığı ile beyaz cevher hacimleri karşılaştırılmıştır. İlk çalışmada mizofonik bireylerde kontrollere kıyasla sağ amigdalada gri madde hacminde artış tespit edilmiş ve bu durumun duygusal reaktiviteyi açıklayabileceği savunulmuştur. Ayrıca sol amigdala ile serebellum arasındaki işlevsel bağlantıların artışının, refleks şeklinde gelişen fiziksel tepkilerle ilgili olabileceği düşünülmüştür. İkinci çalışmada mizofonik bireylerde inferior fronto- oksipital fasikülde, anterior talamik radyasyonda ve bilateral superior frontal girusları birbirine bağlayan korpus kallozum gövdesinde artmış sol hemisferik beyaz cevher hacimleri bildirilmiştir (56,57).

Duygusal tepkilerin nöronal mekanizmasını inceleyen farklı bir fMRG çalışmasında, mizofonik deneklerde işitsel ve görsel tetikleyicilere maruziyetin orta singulat, medial premotor ve ventrolateral premotor korteks (vlPFC) ile lateral orbitofrontal korteks, ek olarak birincil işitsel korteks ile orta singulat arasındaki artan etkileşim gösterilmiştir. Bu bağlantıların, mizofonideki duygusal tepkilerin belirli seslerin fiziksel özelliklerinden ziyade duygusal uyarıların yeniden değerlendirilmesinden sorumlu olan orbitofrontal korteks aracılığı ile merkezi olarak işlenmesindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği savunulmuştur (58).

Mizofoninin nöroanatomik yollarını belirlemede alternatif perspektif sunan bir başka çalışmada, mizofonik tetikleyicilerin büyük bölümünün insanların ağız, burun ve boğazından çıkan seslerden kaynaklanmasından, mizofoninin temelinde orofasiyal hareketlerle ilişkili ayna nöron mekanizmasını içeren “aşırı yansıma” (*hyper-mirroring*) modelinin yer alabileceğini öne sürülmüştür. Bu modelde odak nokta işitsel değil kinetik uyarılardır. Mizofoni ve kontrol gruplarını nört, mizofonik ve rahatsız edici tetikleyicilerle uyardıktan sonra yapılan fMRG analizlerinde işitsel kortekste bir farklılık saptanmadığı, ancak mizofoni grubunda işitsel ve görsel korteks ile orofasiyal motor hareketlerden sorumlu olan ventral premotor korteks arasında

daha güçlü işlevsel bağlantılar olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca orofasiyal motor alan aktivasyonunun tetikleyicilere karşı oluşan rahatsızlık derecesi ile orantılı olarak arttığı raporlanmıştır (36).

Grossini ve arkadaşlarının (59), 2022 yılında yaptıkları çalışmalarında mizofoniye fMRI, psikiyatrik değerlendirme, SDY ve KHD analizlerinin birleşimi ile incelemiştir. Bu çalışmada, artmış sempatik tonus ile ilişkili işitsel- insula- limbik sistem aktivasyon paterni ortaya konulmuştur. Buna ek olarak mizofoni ve sağlıklı kontroller arasında psikiyatrik komorbidite açısından fark olmadığı bildirilmiş ve mizofoninin özerk bir patoloji olarak değerlendirilmesi gerektiğinin altı çizilmiştir.

2.1.3 Mizofoni epidemiyolojisi

Mizofoni tanısı ve klinik olarak değerlendirilmesi konusunda uzlaşma eksikliği mevcuttur. Mizofonik bireylerin çeşitli kliniklerde farklı yöntemler ile tanı alması, prevalans çalışmalarının karşılaştırmasını ve genelleme yapılmasını zorlaştırmaktadır (61). Mizofoni sıklığına dair yapılan çalışmaların pek çoğunda doğrulanmamış özbildirim anketleri kullanılmış, olası tanılara yönelik tam bir nörolojik, psikiyatrik ve odyolojik muayene yapılmamıştır (1,2).

İlk olarak Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bir tinnitus ve hiperakuzi merkezine ASTB ile başvuran hastalardan toplanan veriler ile mizofoni sıklığının yaklaşık %3,2 olduğu tahmin edilmiştir (4).

Güney Florida Üniversitesi'nde 483 lisans öğrencisiyle yapılan bir çalışmada, mizofoni tanısında kullanılabilecek bir ölçek geliştirilmiş ve oluşturulan Mizofoni Anketi (MA) ile klinik olarak anlamlı mizofoni sıklığı %19,9 olarak tespit edilmiştir (5). Aynı anketin 638 lisans öğrencisiyle yapılan Türkçe geçerlilik çalışmasında ise sıklık %38 olarak bulunmuş ve mizofoni semptomlarının tahmin edilenden daha yaygın olabileceği bildirilmiştir (5,62). Mizofoni araştırmalarını doğu kültürüne genişletmek ve olası kültürel farklılıkları tespit etmek için Çin'de *Shanghai Polytechnic ve Normal Üniversiteleri*'nde yapılan bir çalışmada, MA 415 lisans öğrencisine uygulanmış ve mizofoni sıklığı %16,6 olarak raporlanmıştır (49). Başka bir prevalans çalışması da Nottingham Üniversitesi'nde 336 tıp fakültesi öğrencisi ile yapılmış, Amsterdam Mizofoni Ölçeği (A-MISO-S) kullanılarak katılımcıların %37'sinde hafif, %12'sinde orta, %0,3'ünde şiddetli semptomlar gözlenmiştir (63). Ancak, her üç çalışmanın örneklemini yüksek oranda kadın lisans öğrencileri oluşturduğu için sonuçlar topluma genelleme konusunda sınırlılıklar taşımaktadır.

Türkiye'de genel popülasyonla yapılan ilk prevalans çalışmasında, Ankara'da 15 yaşından büyük rastgele seçilen 541 kişide, araştırmacılar tarafından geliştirilen Mizofoni Mülakat Programı (*Misophonia Interview Schedule*) ölçeği ile mizofoni yaygınlığı %12,8 olarak raporlanmıştır (64). Daha yakın tarihli başka çalışmalarda ise %5- 49 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (33,40,47,63,65).

Mizofoninin tanı yöntemleri konusunda uzlaşının olmaması farklı oranları ortaya çıkarmış olsa da şimdiye kadar yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, mizofoninin toplumda yaygın olarak görüldüğünü göstermektedir (34).

Mizofoninin başlangıç yaşı ile ilgili de henüz bir uzlaşısı yoktur. Bazı çalışmalarda semptomların çocukluk ve ergenlik döneminde başladığı (8,28–30,37,50,53) ancak tanı yaşının daha geç olduğu bildirilirken, mizofoninin yaşam koşulları ve tetikleyici uyaranlara maruziyet derecesine bağlı olarak hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabileceğini savunan görüşler de mevcuttur (49).

2.1.4 Mizofoni etiyolojisi

Mizofoninin nörobiyolojik temelleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla beraber yapılan çalışmalar doğrultusunda, etiyolojiye yönelik çeşitli spekülasyonlar mevcuttur (4).

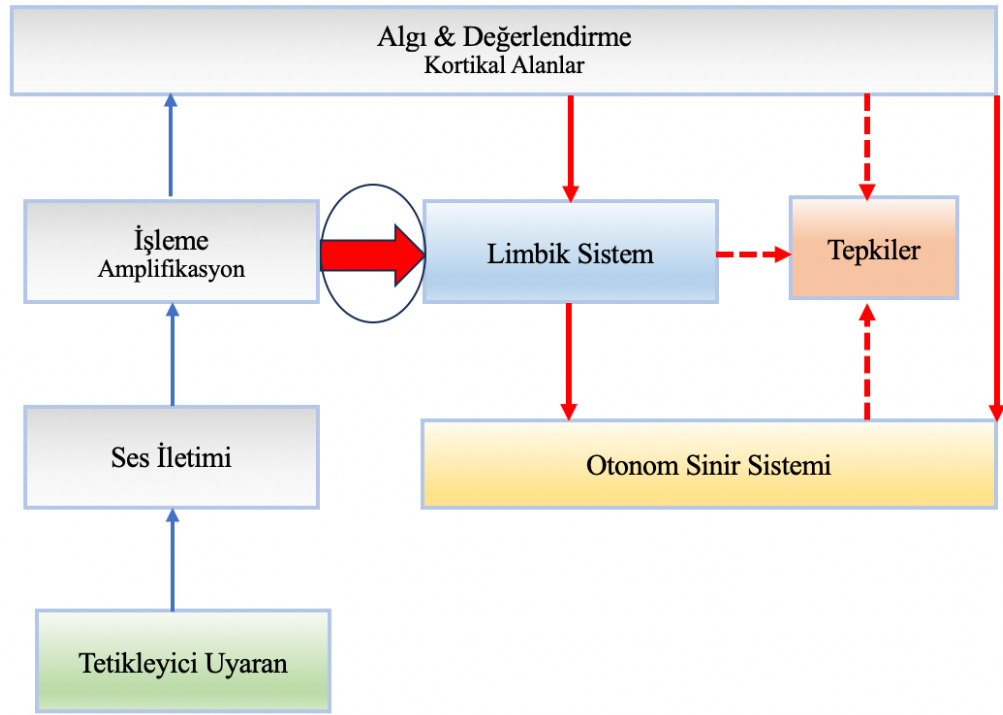
Mizofoninin gelişmesinde merkezi veya periferik işitsel patolojiler rol oynamaz. Mizofoni, hiperakuzide olduğu gibi işitme yollarının aşırı aktivasyonu veya işitme eşikleri ile ilgili değildir (52). Bilimsel çalışmalarda edinilen veriler mizofoniden daha üst merkezlerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda alkolün mizofoni semptomlarını azaltıcı, kafeinin ise artırıcı etkilerinin ortaya konulması, mizofonide bilişsel süreçlerin de rol oynayabileceğini akla getirmektedir (27).

2.1.4.1 Genetik yatkınlık hipotezi

Mizofoni semptomlarının erken yaşlarda başlaması ve aile öyküsünün sıkça görülmesi, bu durumun genetik bir yatkınlığa dayanıp dayanmadığı sorusunu gündeme getirmiştir (40). Yapılan görüşmelerde, mizofonik bireylerin çoğunluğu en az bir aile üyesinde benzer şikayetlerin olduğunu bildirmişlerdir (27–29,66). Ayrıca, otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve Williams sendromu gibi bazı genetik hastalıklarda da ASTB bildirilmiş ve ses tahammülsüzlüğünün altında genetik bir temel olabileceği düşüncesi üzerinde durulmuştur (67,68). Ancak mevcut literatürde mizofoni veya diğer ASTB ile ilgili genetik bir çalışma henüz mevcut değildir (69).

2.1.4.2 Nörofizyolojik model hipotezi

Asıl olarak tinnitusu açıklamak için önerilen nörofizyolojik model mizofoniye de uyarlanmıştır (25). Mizofonide normalin dışında oluşan güçlü duygusal ve fizyolojik yanıtlar, OSS ve limbik sistemdeki nöronal yolların aşırı aktivasyonundan kaynaklanır (27). Artan OSS aktivasyonuna bağlı fizyolojik yanıtlar, limbik sistemin aktivasyonuna bağlı olumsuz duygusal tepkiler oluşur. Mizofonide periferik ve santral işitsel yollar bütünüyle normaldir ve mizofonik bireyler yüksek sesleri dahi tolere edebilirler. Önerilen hipoteze göre hiperreaktivite işitsel, limbik ve OSS arasındaki artmış işlevsel bağlantılardan kaynaklanır (4,70). Bu bağlantılar da hem bilinçli hem de bilinçaltı yolların öğrenilmiş koşullu refleksleri ile yönetilir ve güçlendirilir (4). (Bkz. Şekil 3) Kişi bilinçli yollar sayesinde tepkilerinin mantıksız ve uyarının şiddeti ile orantısız olduğunu farkındadır ancak söz konusu tepkiler bilinçaltı yollar acılığıyla refleks şeklinde aniden ortaya çıktığı için bunları engelleyemez.



Şekil 3. Nörofizyolojik model hipotezi. Kırmızı kalın ok, bazı uyarılara yönelik işitsel, limbik ve OSS arasındaki güçlendirilmiş işlevsel bağlantıları simgeler. Kırmızı ince oklar ise limbik sistem ve OSS’ nin aşırı aktivasyonunu ve sonucunda oluşan anormal tepkileri gösterir.

2.1.4.3 Karmaşık koşullu uyarı hipotezi

Koşullanma organizmanın belirli bir uyarıya karşı otomatik bir yanıt geliştirme sürecidir. Bu süreçte, başlangıçta nötr olan bir uyarı (koşullu uyarıcı), düzenli olarak doğal bir tepkiyi tetikleyen başka bir uyarı ile (koşulsuz uyarıcı) eşleştirilir. Zamanla, nötr uyarıcı tek başına bile aynı tepkiyi ortaya çıkaracak şekilde öğrenilmiş bir tetikleyici haline gelir. Bu durum, bilinçaltı refleksleri ile yönetilir (71). Mizofonide, bir uyarıcının tetikleyici olarak algılanmasında kişinin geçmiş deneyimlerinin önemli olduğu, tepkilerin ani ortaya çıktığı ve bireyin bu tepkilerin aşırılığının farkında olmasına rağmen bunları engelleyemediği gözlemlenmiştir. Bu durum, tepkilerin

Pavlovcu koşullanma yoluya fiziksel ve/ veya duygusal refleksler şeklinde gelişebileceği fikrini desteklemektedir. Geçmişte uyarana maruziyet, beyindeki merkezi yolaklar aracılığıyla olumsuz duygusal hafıza oluşturur ve bu da kişinin gelecekte bu tür uyaranlara orantısız ve olumsuz tepkiler vermeyi öğrenmesine yol açan bir şartlanma süreci başlatır (44). Klasik koşullanma veya çağrışımsal öğrenme, refleks, otomatik ve istemsiz davranışların ortaya çıkmasına neden olur. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tekrarlayan maruziyetler, öğrenme ve koşullanmanın etkisi ile oluşan bilinçaltı koşullu refleksler aracılığıyla, işitsel, limbik ve OSS arasındaki işlevsel bağlantıları daha da güçlendirilir (2,72). *Pavlovcu* koşullanmayı kanıtlamak için belirli ses kalıplarının, olumsuz pekiştirme yöntemi ile, tetikleyici uyaran haline gelebileceği gösterilmiştir. Bu konuda *Dozier' in* 10 vaka örneğine ek olarak *Jastreboff* da “geçmişte üvey annesinin ayak sesleri ile ilgili travmatik anıları olan bireyin, ayak seslerine karşı tahammülsüzlüğünün gelişimi” örneğini ekleyerek bu hipotezi desteklemiştir (2,44).

2.1.4.4 İşitsel- insular sinestezi hipotezi

Mizofonide işitsel uyaranların olumsuz duyguları hangi mekanizmalar ile tetiklediğini açıklamak için işitsel- insular sinestezi hipotezi geliştirilmiştir (73). Sinestezi, belirli duyusal bir uyarının (örneğin kırmızı renk), çapraz aktivasyon ile eş zamanlı olarak farklı spesifik bir hissi (örneğin çilek tadı) uyandırmasıdır. Bu deneyim birbiriyle eşleşmiş belirli duyusal uyaranlara özgü, tutarlı ve otomatiktir. Altında yatan patofizyolojinin, duyuları oluşturan beyin bölgeleri arasındaki artmış anormal işlevsel bağlantılardan kaynaklanan çapraz aktivasyon olduğu düşünülmektedir (74,75). Bu bağlantılar çoğu zaman doğuştan olmakla birlikte, duyarlı bireylerde indükleyici faktörlerin eşlenmesiyle zaman içinde de oluşabilir (76).

İnsula ve ASK introseptif farkındalık, OSS kontrolü ve duygusal durumlar ile ilişkilidir (77). Anatomik olarak birincil işitsel korteks (A1) ile insulanın komşuluğunun, aralarında sinestezik çapraz bağlantıların gelişimi için elverişli bir ortam sağladığı ve bu bağlantıların günlük seslerin işlenmesi sırasında güçlü duygusal tepkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlayarak mizofoni patofizyolojisini açıklayabileceği iddia edilmiştir (27,73). Öte yandan, sinestezi herhangi bir ortam veya koşula bağlı olmaksızın tutarlı iken, mizofonide verilen tepkilerin ortam ve koşullara bağlı olması, sineztezi modeli ile tezat oluşturmaktadır (29).

2.1.5 Mizofoni tanısı

Mizofoni tanısı için profesyonellerce benimsenmiş ve fikir birliği sağlanmış bir yöntem henüz mevcut değildir. Bu durum mizofoninin tanınması ve spesifik tedavilerin geliştirilmesi konusunda engel oluşturmaktadır (61,78). Günümüzde mizofoni tanısında temel olarak öykü ve çeşitli klinik skalalar kullanılmaktadır.

2.1.5.1 Klinik anamnez

Klinik anamnez, mizofoni teşhisi için ilk ve en önemli adımdır. Mizofonik olabileceği düşünülen bireylerin detaylı klinik anamnezi alınarak semptomların başlangıcı ve seyri, mizofonik tetikleyici olarak tariflenen veya tolere edilebilen uyaranlar, ortaya çıkan duygusal ve fizyolojik tepkiler ve başa çıkma stratejileri, öz-farkındalığın varlığı, yaşanan işlevsel kayıplar, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar

sorgulanmalı, bunun yanı sıra muayene, fizyolojik ölçümler ve görüntüleme teknikleri ile diğer ASTB, tıbbi (örneğin *Tourette* sendromu, otizm) ve psikiyatrik (örneğin OKB, duygudurum bozuklukları) hastalıklardan ayırımı yapılmalıdır (38,52,72,79).

2.1.5.2 Değerlendirme araçları

Mizofoni teşhisinde ortak bir yöntem oluşturmak amacıyla çeşitli anketler ve çevrimiçi psikoakustik bir test geliştirilmiştir (29,42). Tablo 2.2’ de özetlenen, bir kısmı uluslararası literatürde geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarını tamamlamış bu anketler, mizofoni tanısında klinik anamnezden sonra en sık kullanılan yöntemdir.

Tablo 2.1.2 Mizofoni değerlendirme araçları

Ölçek Adı	Yazarı ve Tarihi	Yapısı	Ölçülen Parametreler	Yorum
Mizofoni Aktivasyon Ölçeği (MAS-1)	<i>Fitzmaurice</i> , 2010 (misophonia-uk.org)	11 yanıt düzeyinden bireyin kendisine uygun olanı seçmesi istenmekte Toplam puan: 1-11	Şiddet, fiziksel, duygusal ve davranışsal tepkiler	Oluşturulan ilk anket
Amsterdam Mizofoni Ölçeği (A-MISO-S) (8,63,80,81)	<i>Schödler ve arkadaşları</i> , 2013 <i>Naylor ve arkadaşları</i> , 2020 (geçerlilik güvenilirlik)	Y-BOCS’ den uyarlanmış 6 madde Toplam puan: 0-24.	Şiddet, harcanan süre, fonksiyonel bozulma, öfke ve dürtü kontrolü, kaçınma davranışları	Psikiyatrik semptomlara yönelik olduğundan A-MISO-S-R şeklinde revize edilmiştir.

Tablo 2.2. Mizofoni değerlendirme araçları (devam)

Mizofoni Anketi (MA) (5)	<i>Wu ve arkadaşları, 2014</i>	İlk iki bölüm 17 madde Toplam puan: 0-68 Üçüncü bölüm ≥ 7 : klinik olarak anlamlı mizofoni	Seslere hassasiyet, duygu ve davranışları, şiddet	En sık kullanılan
Mizofoni Fiziksel Tepki Ölçeği (MPRS) (82)	<i>Natan Bauman ve Tom Dozier, 2015</i>	Duygu ve davranışsal tepkileri içeren 11’li Likert tipi ölçek ve bir açık uçlu soru	Duygusal ve davranışsal tepkiler	Sadece verilen tepkilere yönelik
MisoQuest (61)	<i>Siepsiak ve arkadaşları, 2020</i>	Toplamda 14 maddeden oluşan 5’li Likert tipi ölçek	Tetikleyiciler, duygusal tepkiler ve kontrol, davranışlar, şiddet	İlk tamamen doğrulanmış anket
Duke Mizofoni Anketi (DMQ) (78)	<i>Rosental ve arkadaşları, 2021</i>	Toplamda 86 maddeden oluşan 9 alt ölçek	Şiddeti, duygusal ve fizyolojik tepkiler, başa çıkma, inançlar	İhtiyaca göre alt ölçekler ayrı ayrı kullanılabilir
Mizofoni Tepki Ölçeği (MRS) (83)	<i>Dibb ve arkadaşları, 2021</i>	Toplamda 22 maddeden oluşan 3 alt ölçek	Duygusal ve fizyolojik tepkiler, hayata katılım	İşitsel, koku alma, görsel ve dokunsal uyaranlar da içerir
Yetişkinler için Sussex Misophonia Ölçeği (84)	<i>Rinaldi ve arkadaşları, 2021</i>	İlk bölüm 48 mizofonik tetikleyici, ikinci bölüm 39 Likert tipi ifade	Rahatsız edici seslere yönelik detaylı sorgu, duygular, davranışlar, gündelik hayata etki	Ağrıyı sorgulayan ilk anket
Ergenler için Sussex Misophonia Ölçeği (85)	<i>Rinaldi ve arkadaşları, 2022</i>			10-14 yaş için doğrulanmış ilk anket

*Y-BOCS: Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği

Mizofonik tepkilerin bir bölümünü limbik sistem aktivasyonuna bağılı ortaya çıkan olumsuz duygusal yanıtlar oluşturur. Mizofonik bireyler değerlendirilirken, tetikleyicilerin neden olduğı üzüntü, sıkıntı gibi olumsuz duygulanımların duygudurum bozukluklarına neden olabileceğı veya var olan patolojiyi kötüleştirebileceğı akılda tutulmalıdır. Mizofoninin iş ve sosyal hayatta fonksiyonel kayıplara neden olabileceğinin göz önünde bulundurulması, değerlendirmeye duygudurumu ve yaşam kalitesini ölçen klinik skalaların da eklenmesi önerilmektedir (65).

2.1.5.3 Fizyolojik ölçümler

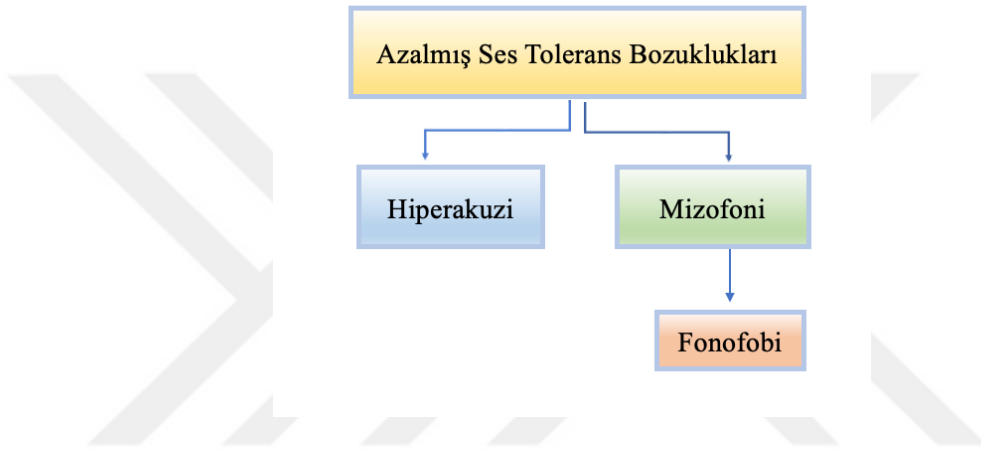
Mizofonik tepkilerin ikinci bölümünü OSS aktivasyonuna bağılı ortaya çıkan fizyolojik yanıtlar oluşturur. Bu nedenle mizofonik tetikleyicilerin OSS' de yarattığı değişimleri ölçmenin tanı için yarar sağlayabileceğı düşünülmektedir (7,42). Henüz kesin bir tanı protokolü belirlenmemiş olsa da literatürde KHD ve SDY ölçümleri ile OSS' yi değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar mizofoni semptomları ile fizyolojik tepkiler arasında pozitif korelasyon olduğunu savunarak ayrııcı tanıda kullanılabileceğine dair kanıtlar sunarlar (27,53,54).

2.1.5.4. Odyolojik ölçümler

Odyolojik ölçümler, santral ve periferik işitme yollarına ek olarak işitme eşiklerine odaklanan testleri içerir. Mizofoninin altında yatan sebep periferik veya santral işitme yollarına bağılı olmadığından mizofonik bireylerin işitme eşikleri normal ya da anormal olabilir (69,86). Odyolojik değerlendirme mizofoni tanısında tek başına bir anlam ifade etmenekle birlikte mizofoninin hiperakuziden ayrımı ya da mizofoniye eşlik eden olası hiperakuzi varlığını değerlendirmek için kullanılabilir (52).

2.1.6 Mizofoni, hiperakuzi ve fonofobi ayrımı

Azalmış Ses Tolerans Bozuklukları başlıca hiperakuzi ve mizofoni olarak ikiye ayrılır. Fonofobi ise mizofoninin korku duygusu baskın olan alt grubudur (4). (Bkz. Şekil 4)



Şekil 4. ASTB sınıflaması

Çok yüksek şiddetteki veya tiz tonlardaki seslerden genellikle herkes rahatsızlık hissedebilirken (örn. matkap sesi, kapı gıcırıtısı), ASTB’ de orta şiddetteki (hiperakuzi) (örneğin arka planda çalışan televizyon, saç kurutma makinesi, ofis ortamı) ve/ veya düşük şiddetteki belirli seslere (mizofoni) (örneğin cips yerken oluşan çıtırtı sesi) hassasiyet söz konusudur. Tetikleyici uyaranlara maruziyet, bu bozukluklara sahip bireylerde normalden farklı olarak rahatsızlık hissi, öfke, iğrenme, bulunduğu andan keyif alamama gibi olumsuz duygulara ve ortamı terk etme gibi kaçınma davranışlarına neden olur (4,23).

Hiperakuzi, mizofoni veya fonofobi işitme eşikleri ile ilgili değildir. Kişilerde normal veya bozulmuş işitme olabilir. Temel sorun, işitsel uyarıların santral yollarda işlenme bozukluğundan kaynaklanmaktadır (52). Bu nedenle odyolojik değerlendirme ile ayrımları yapılamaz (25). Ayrıca bu bozukluklar klinikte sık olarak birlikte karşımıza çıkabilirler. Ancak sahip oldukları ortak özelliklere rağmen tedavileri birbirlerinden oldukça farklı olduğundan ayırıcı tanıları dikkatle yapılmalıdır (4).

Hiperakuzi “normal ses seviyesindeki işitsel uyarılara karşı ses algısında anormal orantısız artış” olarak tanımlanır (ICD- 10 kod H93.23). Normalin dışında ortaya çıkan güçlü tepkiler, sesin akustik özelliklerine (frekans, yoğunluk, ton) bağlıdır (87). Sesin üretildiği ortam, bağlam, sesin kaynağı veya anlamı zayıf etkilidir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, sorunun periferik ve/ veya santral işitsel yolların ilettiği sinyallerin işlenmesi sırasında meydana gelen yüksek amplifikasyona (pozitif kazanç) bağlı olduğu düşünülmektedir. Amplifiye olmuş sinyaller OSS ve limbik sistemin aşırı uyarılmasına neden olur. Kafa travması, koklear hastalıklar, 7. ve 8. kranial sinir hasarları, stres ve ilaçlarla ilişkilendirilmiştir. Odyolojik değerlendirmede hiperakuzik bireylerin daha düşük bir gürültü düzeyinde rahatsızlık duydukları tespit edilir (88). Tedavi sürecinde, sestten kaçınma veya bunun tam tersi olarak çevresel nötr seslerin zenginleştirilmesi yoluyla duyarsızlaştırma önerilir (89).

Mizofonide ise belirli seslere karşı azalmış tolerans ön plandadır. Olumsuz tepkiler, rahatsız edici sesin kişi için bağlamına, bireyin ses ile ilgili sahip olduğu geçmiş deneyimlerine, sesin üretildiği ortama ve hatta kaynağına bağlıdır (4). Sesin yüksek ya da düşük şiddetli olması gibi fiziksel özellikler geri planda olmakla birlikte, tepkilerin daha güçlü ve hızlı oluşmasına yol açabilir (2). Mizofoninin nedenine yönelik hipotezler yukarıda detaylı tartışılmış olup (bkz. Bölüm 2.1.4), şu anda kabul gören görüş, öğrenilmiş şartlı reflekslere bağlı olarak işitsel, OSS ve limbik sistem arasındaki güçlenmiş bağlantılardır. Hiperakuzide etkili olan tedavilerin mizofoni için yararlı olmaması, bu iki durumun patofizyolojilerinin farklı olduğunu kanıtlar niteliktedir (38,87).

Fonofobi mizofoninin alt tipidir (70). Belirli seslere karşı hissedilen yersiz, anormal olumsuz duygu baskın olarak kaygı ve korkudur (23). Mizofoni ile ortak patofizyolojik mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkar. Amigdala limbik sistemin korku, depresyon ve anksiyeteden sorumlu olan kısmıdır. İşitsel, OSS ve limbik sistemler arasındaki artmış bağlantılar, belirli seslere karşı özellikle korku duygusu baskın olan tepkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Mizofoni ile aynı şekilde sesin fiziksel özellikleri geri plandadır, asıl önemli olan sesin birey için anlamı ve sesle ilgili geçmiş deneyimleridir. Tetikleyici uyarının kendisine zarar vereceğine dair bir koşullanma mevcuttur; örneğin işitsel uyarın, migren atağını başlatacak ya da kötüleştirecek potansiyel bir faktör olarak algılanır. Saf fonofobi nadirdir ve genellikle migren ile ilişkilidir (90).

2.1.7 Mizofoniye eşlik eden komorbiditeler

Komorbidite, iki bozukluk arasında rastlantısal olmaktan daha sık olan ilişkiyi ifade eder (91). Literatürde, klinik düzeyde anlamlı mizofoni ile çeşitli tıbbi ve psikiyatrik hastalıkların birlikteliğini gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır. Ancak mizofoninin birlikte bulunduğu komorbiditeler ile olası ortak patofizyolojisi henüz bilinmemekte ve mizofoni mevcut komorbiditelerin varlığı ile açıklanamamaktadır (29). Bu nedenle mizofoni, herhangi bir hastalığa açık bir şekilde bağlı olmayan, benzersiz ve bağımsız semptomlar dizisi olarak değerlendirilmektedir (29,92).

2.1.7.1 Mizofoni ve komorbid psikiyatrik hastalıklar

Yapılan çalışmalarda mizofoni ile birliktelik gösteren psikiyatrik hastalıklar ve eşlik etme sıklıkları; obsesif kompulsif kişilik bozukluğu (OKKB) %52,4 (8), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) %2,8- 26, duygudurum bozuklukları %2,2- 22 (2,8,20,38,93), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) %15,4 (20), kaygı bozuklukları (anksiyete bozukluğu, panik bozukluk) %2,4- 13 (8,29,44,94), dikkat eksikliği bozukluğu (DEB), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) %4,8- 12 (8,26,29,38), yeme bozuklukları %4,1- 9,61 (2,8,29,93), seçici mutizm %6 (29), beden dismorfik bozukluğu %4,8 (38), saç veya deri yolma %2,43- 4,8 (2,26), bipolar bozukluk %1,9 (2,95), sınırda kişilik bozukluğu %1,7 (38,78) ile oldukça değişken oranlarda raporlanmıştır. Oranlar arasındaki bu farklılıklar tanı kriterleri konusunda uzlaşma yoksunluğu, küçük örneklem boyutları, kontrol gruplarının olmaması, psikiyatrik görüşmelerin eksikliği veya psikiyatri merkezlerinde yapılan çalışmalarda deneklerin seçim yanlılığı gibi çalışma kısıtlılıklarına bağlanmıştır (4,38).

Bazı çalışmalarda, psikiyatrik komorbiditelere sahip bireylerin daha şiddetli mizofoni semptomları gösterdiği ileri sürülmüştür (29). Yapılan çalışmalarda mizofoni semptomları ile anksiyete, depresyon, OKB, TSSB, yeme bozuklukları, nevroz ve duygudurum bozuklukları arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (20,96,97).

Tetikleyici uyaranların neden olduğu rahatsızlık hissi ile sıkıntı, üzüntü, öfke gibi olumsuz duyguların, hayattan alınan zevki azaltarak depresyon gibi duygudurum (5,69,96) ve anksiyete gibi kaygı bozukluklarına (5,8,33,96) neden olabileceği ya da mevcut olan hastalıkları kötüleştirebileceğini söylemek mümkündür (98). Benzer

şekilde mevcut olan psikiyatrik bozukluklar, bireyi çevresine daha duyarlı hale getirerek zararsız uyaranlara karşı tahammül eşiğinin düşmesine sebep olabilir (2). Konu ile ilgili olarak *Wu ve ark.* (5), anksiyetenin mizofonideki öfke patlamalarına aracılık ettiğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte mizofoniye psikiyatrik bir hastalık olarak sınıflandıran görüşler artık geçerliliğini yitirmiştir. Çift yönlü etkileşim içinde olan ve bu nedenle sık birliktelik gösterebilen farklı patolojileri benzer şekilde sınıflandırmaya çalışmanın yanlış olduğu kanaatine varılmıştır. Ayrıca mizofoniye psikiyatrik bir bozukluk olarak sınıflandırmadan önce mizofonik bireylerin mükemmeliyetçi, obsesif ve yüksek ahlaki kişilik özelliklerine sahip olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (26,38).

2.1.7.2 Mizofoni ve komorbid işitsel hastalıklar

Mizofoninin işitsel yollar ile ilişkisi araştırılırken, çeşitli işitsel patolojilerle sık birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda farklı tanı yöntemlerinin kullanılması, raporlanan oranların oldukça geniş aralıklarda olmasına neden olmuştur.

Hiperakuzi, ASTB' nin alt gruplarından biridir ve klinikte mizofoniyle birlikteliği sıktır (Bkz. Bölüm 2.1.6). Mizofonik bireylerin %1 ile %71' inde hiperakuzi tespit edilmiştir (28,29,38). Ancak %71 oranının tespit edildiği çalışmada hiperakuzi için objektif bir tanı aracından ziyade öz bildirim sorusu kullanıldığı ve katılımcılar tarafından yanlış yorumlanmış olabileceğini göz ardı etmemek gerekir (42). Şiddetli hiperakuzi vakalarında mizofoni kaçınılmazdır, ancak mizofoni hiperakuziyi tetiklemez (4).

Tinnitus ve mizofoni mekanizmaları oldukça benzerdir. Mizofonik bireylerin %2- 50' sinde eş zamanlı kulak çınlaması olduğu ve kulak çınlaması olan hastaların %10- 60' ında eş zamanlı mizofoni varlığı bildirilmiştir (28,29,42). Her iki durumda da işitsel, limbik sistem ve OSS arasındaki sinyal işleme sürecinde anormal amplifikasyon mevcuttur. Ancak tinnitusta farklı olarak işitsel yolların içsel olarak oluşturulan (olmayan, soyut bir dış uyaran ile), devamlı veya aralıklı aktivasyonu söz konusudur (32).

Tensor Timpani Sendromu klinikte kulak ağrısı, kulakta dolgunluk hissi gibi semptomlarla karşımıza çıkan ve mizofoniye sık eşlik eden işitsel komorbiditeler arasındadır (99). Bu birliktelik, mizofonik tetikleyicilerin OSS' yi aktive etmesine bağlı tensör timpani kasında meydana gelen aşırı kasılma sonucu ortaya çıkar. Mizofoni tedavisi ile söz konusu sendromuna bağlı semptomlarda iyileşme sağlanır (4).

Mizofoni, işitme kaybı türleri (yüksek frekans tipi, iletim tipi gibi) ile birliktelik gösterebilir. *Jastreboff*' un çalışmasının verilerine göre, işitme kaybı olan 91 hastanın %62,6' sı ASTB bildirmiş ve bu bireylerin %57' sine mizofoni tanısı konulmuştur (25). *Jager ve ark.* (38), 575 mizofonik hastayı değerlendirdiği bir çalışmada, ilk aşamada 109 katılımcı odyogram (0,25- 8 kHz aralığında hava ve kemik iletim eşikleri ve 0,25- 2 kHz aralığında oktavla her iki yönde ölçüm) ile değerlendirmiş, ancak %97' sinde (n = 106) bilateral normal işitme kaydedildiği için çalışmanın devamında ölçümün anlamsız olduğu kanısına varılmıştır. Bu noktada tekrar belirtmek gerekir ki mizofoninin etiyolojisinde birincil işitsel patolojiler yer almaz ve bu birliktelikler tesadüfi olabilir.

Otonom duyuşal meridyen yanıt (*autonomous sensory meridian response*) (ASMR) oldukça yeni bir kavram olup; belirli uyaranlara karşı (örneğin fısıldama sesi, yavaş dokunma hareketleri) hissedilen baş, boyun, omurga veya tüm vücutta hoş bir karıncalanma hissi, fiziksel ve zihinsel öfori, gevşeme ve rahatlama deneyimi olarak tanımlanmaktadır (100). Mizofonik bireylerin yaklaşık dörtte birinin ASMR tarif ettiğı ve bu birlikteliğın sinestezik çapraz bağlantılar ile açıklanabileceğini savunan görüşler mevcuttur (27,29,47) (bkz. Bölüm 2.1.4.4). Her iki durumda da sıradan sesler ve diğery uyaranlara karşı artmış otomatik duyuşal tepkiler bulunur. Bu tepkilerin oluşumunda, uyaranların fiziksel özelliklerinden ziyade kişı üzerindeki öznel ifadesi önemlidir. Tetikleyici ile maruziyet ASMR' de parasempatik sistem aktivasyonu (KHD azalma) ile duyuşal rahatlama sağlarken, mizofonide sempatik sistem aktivasyonu (SDY ve KHD artış) sonucu duyuşal strese neden olur (101).

2.1.7.3 Mizofoni ve diğery tıbbi komorbiditeler

Literatürde mizofoninin sık eşlik ettiğı nörolojik hastalıklar ve sendromlar ile ilgili bilgiler her geçen gün artmaktadır. Bunlar arasında *Tourette Sendromu* (102), *Williams Sendromu* (68), *Ramsay Hunt Sendromu*, otizm spektrum bozuklukları ve migren sayılabilir (2,67). Yapılan çalışmalarda *Tourette Sendromu*' na %7 (2), *Williams Sendromu*' na %14 (102) ve otizm spektrum bozukluklarına %3- 27 (38,103) oranlarında eşlik eden mizofoni (veya o zaman kullanılan adı ile işitsel allodini, ses tolerans azlığı) raporlanmıştır. Bu tıbbi komorbiditelerin ortak noktaları, hepsinde en sık işitsel olmakla birlikte spesifik duyuşal uyaranlara karşı, uyaran şiddeti zayıf olsa dahi ani farkındalık, olumsuz duygular ve kaçınma davranışları bulunmasıdır (104). Bu semptomlar mizofoni ile birçok yönden örtüşmektedir.

2.1.8 Mizofoni tedavisi

Mizofoni tedavisi ile ilgili literatürdeki veriler oldukça sınırlıdır. Günümüzde fikir birliğine varılmış, kanıta dayalı standart bir protokol henüz bulunmamaktadır. Mizofoni tanısı, semptomlarının şiddeti ve uygulanan tedavi sonrası iyileşmeyi değerlendirmek için geçerli araçların olmaması, tedavi stratejilerinin gelişiminin önündeki engeller olarak sayılabilir (4). Ancak mevcut bilgiler, tedaviye erken başlamanın daha hızlı ve etkili bir iyileşme fırsatı sunduğunu göstermektedir (44). Bu nedenle mizofonin tanınması, diğer ASTB' den ayrımının yapılması ve mizofonik bireylerin uygun tedaviler için yönlendirilmesi prognoz açısından önem taşımaktadır.

Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre, mizofoni tedavisinin diğer bir ASTB olan hiperakuzi tedavisinden önemli ölçüde farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Bu nedenle, mizofoni tedavisinin daha kapsamlı ve uzun süreli planlanması gerekmektedir (25). Ancak söz konusu iki patolojinin birlikteliği de sık olduğundan, her ikisinin de ayrı ayrı değerlendirilmesi ve aynı anda tedavi edilmesi önerilmiş, aksi halde tedavi süresilerinin uzayabileceği ve hatta başarısızlıkla sonuçlanabileceği bildirilmiştir (89).

2.1.8.1 Tinnitus yeniden eğitim terapisi (TRT)

Mizofoninin etiyolojisine yönelik sunulan nörofizyolojik model ve karmaşık koşullu uyaran hipotezlerine göre mizofoni, tetikleyicilere karşı gelişen aşırı hassasiyet, öğrenilmiş şartlı reflekslerin, bilinçaltının fonksiyonel işlevleri aracılığı ile işitsel, limbik sistem ve OSS arasında bulunan nöronal yollardaki anormal aktivasyon artışından kaynaklanmaktadır (4,27,44). Bu tedavide, negatif duygu ve

davranışları tetiklemeye koşullanılmış uyaranlar ile nötr/ pozitif başka ses veya ilişkili diğer duyuşal girdiler (güzel bir koku, tat gibi) sistematik olarak eşleştirilir. Kurabiye yerken çıtırtı sesinden rahatsız olan bireyin bu sestten duyulan rahatsızlığı taze kurabiye kokusu ile yer değıştirmesi örnek olarak verilebilir. Bu tedavinin temel amacı, tetikleyici uyaranla eş zamanlı sunulan nötr/ pozitif duyuşal girdilerin koşullanılmış refleksleri zayıflatması veya karşı koşullanma sağlayarak tetikleyicilerin algılanma biçiminin değıştirilmesidir (25). *Dozier* (105), sürekli pozitif bir uyaranı, azaltılmış yoğunlukta bir tetikleyici uyaran ile eşleştiren benzer yaklaşımı “nöral yeniden modelleme metodu (NRT)” olarak adlandırmış ve olumlu sonuçlar bildirmiştir.

Mizofonik bireyler, tetikleyici uyaranların yarattığı etkileri önlemek için kulak tıkacı kullanma veya uyaranın olduğu ortamdan uzaklaşma gibi çeşitli kaçınma davranışları geliştirirler. Bu yöntemler bazı çalışmalarda önerilmiş olsa da (35), aslında bireylerin uyarana olan farkındalığını ve hassasiyetini arttırarak mevcut tabloyu daha da kötüleştiren bir döngüye neden olabilir. Tinnitus yeniden eğitim terapisi, tetikleyicilerin algılanma biçimini değıştirerek mevcut döngünün kırılmasını hedefler (25).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, mizofonik sesler olumlu videolarla zamansal olarak senkronize edilerek sunulmuş ve tetikleyicilerin rahatsız ediciliğinde zayıflama tespit edildiğı bildirilmiştir (106). *Emory Tinnitus ve Hiperakuzi Merkezi'*nde yapılan başka bir çalışmada, 184 mizofonik birey (56 saf mizofoni, 128 mizofoni ve hiperakuzi) 9 ay boyunca TRT ile tedavi edilmiş ve %82,6 (152 mizofoni hastası) nüks olmaksızın başarı bildirilmiştir. Aynı çalışmada tedavinin olumlu sonuçlarının üçüncü ayda ortaya çıktığı ve iyileşmenin zamanla artarak devam ettiğı, yapılan takipler sonucunda da bu tedavi ile 20 yıllık nüksün nadir olduğu raporlanmıştır (4,17).

2.1.8.2 Bilişsel davranışçı terapi (BDT)

Mizofonik bireyler, tetikleyici uyaranlara maruz kaldıklarında yoğun olumsuz tepkiler geliştirirler (30). Bilişsel davranışçı terapinin amacı, ortaya çıkan öfke, sinirlilik, üzüntü, saldırganlık gibi olumsuz duygu ve uyumsuz davranışları ele alarak bireye özdenetim becerisi kazandırmaktır (107).

Bernstein ve ark. (50), yaptıkları çalışmalarında mizofonik katılımcılara 6 seanslık kişiye özel psikoeğitim kursu uygulanmışlardır. Bu eğitim programında, olumsuz duygu ve davranışların nörofizyolojik oluşum süreçleri, tanınması ve yeniden yapılandırılması hakkında bilgi verilmiştir. Tedavi sonucunda, mizofonik semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmiş, ayrıca 4 aylık takip süresince nüks tespit edilmemiştir. *McGuire ve ark.* (108), iki genç mizofonik bireye uyguladıkları 10- 18 seanslık BDT sonrası mizofoni semptomlarında azalma ve işlevsellikte artış gözlemlemişlerdir. *Schödler ve ark.* (109), yaptığı başka bir büyük ölçekli çalışmada, BDT uygulanan mizofonik bireylerin yaklaşık yarısında klinik olarak anlamlı bir düzelme bildirmişlerdir. Bu tedavi yöntemi, 8 seans boyunca uyaran manipülasyonunu ve karşı koşullandırmayı içermiştir. *Jager ve ark.* (107), tedavi etkinliğini arttırmak için karşı koşullandırma, uyaran manipülasyonu, görev odaklanma ve gevşeme egzersizleri olmak üzere mizofoni semptomlarının farklı yönlerini hedefleyen dört terapi tekniğini birleştirmişlerdir. Bu yaklaşım ile mizofonik bireylerin %48' inde semptomların azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Buna ek olarak mizofonik semptom şiddeti ile tedaviye yanıt arasında pozitif korelasyon raporlamışlardır.

Bu alışmalar BDT' nin mizofonik bireylerde semptomların azalması, duygu ve davranış kontrolünün sağlaması açısından etkin olduğunu doğrulayan önemli kanıtlar sunmaktadır. Literatürde farkındalık, diyalektik davranış terapisi, kararlılık terapisi, şema terapisi ve engelleyici öğrenme yaklaşımı gibi farklı BDT yöntemleriyle yapılan çalışmaların sayısı ve olumlu sonuçları artmış olsa da (108,110,111), hala tedavi protokolleri konusunda bir uzlaşı sağlanamamış olup, uygulanacak terapilerin bireysel ihtiyaçlara göre belirlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (112).

2.1.8.3 Farmakolojik tedavi

Mizofoniye özęü spesifik farmakolojik tedavi henüz bulunmamaktadır. Bununla birlikte, semptomları hafifletmek adına ortaya çıkan duygusal tepkilerin ve eşlik eden komorbid hastalıkların yönetimine odaklanan multi- disiplinler ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları önerilmektedir (113).

Mizofonik tetikleyicilerden kaynaklanan duygusal tepkilere ve beraberinde bulunan OKKB, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik komorbiditeler için anksiyolitik ve antidepresan ilaçların denenebileceği önerilmektedir (72,114). Kalp hızının artması veya kan basıncının yükselmesi gibi fizyolojik tepkileri azaltmak amacıyla tedavide beta-blokerler denenmiştir (115). Mizofoni ve otizmi birlikte yaşayan bazı hastalarda risperidon (67) ve dikkat eksikliği olan hastalarda metilfenidat gibi ilaçlarla ilgili sonuçlar, olgu raporları şeklinde bildirilmiştir (116).

2.2 Migren

Migren, tekrarlayan orta ila şiddetli baş ağrısı ve eşlikçi semptomlarla karakterize, kompleks, kronik nörolojik bir hastalıktır (117).

Antik tıbbi metinlerde, latince bir kelime olan “*hemicrania*: yarım kafa ağrısı” (yaklaşık MS 200, *Galen*) olarak adlandırılmış, yıllar içinde adı “*hemigraine*” olarak değiştirilmiş ve günümüzde “migren” olarak güncellenmiştir (118).

2.2.1 Migren tanımı ve klinik özellikleri

Migren, birincil baş ağrısı bozukluklarından biridir. Gerilim tipi baş ağrısının ardından en sık görülen baş ağrısı tipi olmasına rağmen, günlük yaşam aktivitelerini bozması ve kişinin hayatına getirdiği yük edeni ile doktora başvurularda birinci sırada yer alır (9,119).

Migren ağrılarının karakteristik özellikleri mevcuttur. Ağrılar genellikle (%60-80) başın bir yarımına lokalize olur ve çoğunlukla frontotemporal bölgede hissedilir. Orta düzeyde veya şiddetli olan bu ağrılar zonklayıcı niteliktedir ve tekrarlayan ataklar şeklinde ortaya çıkar. Atakların süresi değişken olup, ilaçsız dört saatten üç güne kadar uzayabilir. Ataklar sırasında bulantı, kusma, ışık (*fonofobi*), ses (*fotofobi*) ve koku (*osmofobi*) gibi duyuşal girdilere karşı hassasiyet gelişebilir. Bunun yanı sıra söz konusu ağrılar baş hareketleri, merdiven çıkma, spor yapma gibi sıradan günlük aktiviteler ile kötüleşerek bireyin günlük yaşamında kısıtlılıklara neden olabilir (9,120).

2.2.1.1 Migren tetikleyicileri

Migren ataklarını tetikleyebilen çeşitli çevresel faktörler mevcuttur. Bu etmenler oldukça bireysel olup kişisel deneyimlere, yaşam tarzına ve genetik yatkınlığa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Migren hastalarının kişisel tetikleyici faktörlerini belirlemeleri ve bunlardan kaçınarak olası etkilerini en aza indirme çabaları, migrenin seyrinde ve tedavisinde önemlidir. Yaygın olarak rastlanan bazı tetikleyiciler Tablo 2.2.1 'de listelenmiştir (121–123).

Tablo 2.2.1 Migren tetikleyicileri

Çevresel Etmenler	- Parlak ışık (beyaz ışık, yanıp sönen ışıklar) - Bazı sesler (yüksek şiddetli gürültü veya bazı düşük şiddetli belirli sesler) - Bazı kokular (keskin parfümler, sigara dumanı) - Hava değişimi (iklim, basınç, rüzgar vb.) - Havasız, kalabalık ortamlar
Psikolojik Etmenler	- Stres - Anksiyete - Depresif duygudurum - Aşırı coşku
Beslenme Düzeni	- Tiramin içeren gıdalar (çikolata, peynir, sirke, turunçgiller, sakatat et, fındık) - Monosodyum glutamat içeren gıdalar (cips, hazır çorba, çin mutfağı) - Nitrit içeren gıdalar (salam, sosis, sucuk, tütsülenmiş et veya balık) - Aspartam içeren gıdalar (tatlılar) - Uzun süren açlık, düzensiz beslenme
Hayat Düzeni ve Alışkanlıklar	- Bozuk uyku düzeni - Aşırı egzersiz, yorgunluk - Sigara - Alkol tüketimi (özellikle kırmızı şarap) - Kafein tüketimi (çay, kahve, kakao, enerji içecekleri)
Hormonal Etmenler	- Menarş, mensturasyon dönemleri, menapoz başlangıcı - Gebelik, doğum - Oral kontraseptif ilaçlar - Hormon replasman tedavileri

2.2.1.2 Migren atağının evreleri

Migren sadece baş ağrısı değildir, atak öncesinde (prodrom) ve sonrasında (postdrom) gelişen semptomlarla birlikte değerlendirilmesi gereken kompleks bir hastalıktır (124). Migrenin prodrom (premonitör), aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere dört aşaması bulunur. Bir migren atağında baş ağrısı fazına, bu sıralanan ve esasen iç içe geçmiş evrelerden biri veya hepsi eşlik edebilir (125).

Migren atağı tipik baş ağrısının başlamasından günler veya saatler önce çeşitli nöropsikolojik veya sistemik öncü semptomlar ile belirti verebilir. Bu döneme “prodrom (*premonitör*) fazı” adı verilir (126). Bu evrede migrenli bireylerde yorgunluk, konsantrasyon veya kelime bulma güçlükleri, konuşurken takılma, tekrarlayan esneme veya uyuma isteği, üşüme hissi, öfori, hipo- veya hiperaktivite, depresif duygudurumu veya aşırı tepkisellik gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Aynı zamanda boyun kaslarında sertlik, iştah artışı veya kaybı, aşırı su içme, sık idrara çıkma, karın şişkinliği, ishal ya da kabızlık, artmış koku, ses, ışık hassasiyeti gibi sistemik ve otonomik belirtiler gözlemlenebilir (127). Prodrom fazında görülen semptomlar diğer evrelerde de devam edebilir (128). Bu haberci semptomların tanınması, ağrı fazı başlamadan önce tetikleyicilerin ortadan kaldırılması gibi farmakolojik olmayan veya erken başlanan farmakolojik müdahaleler ile, ağrı fazının daha hafif geçirilmesine olanak sağlayabilir (129).

Bazı migren ataklarında, baş ağrısından kısa bir süre önce veya ağrı sırasında, “aura” adı verilen ve tamamen geçici olan fokal nörolojik defisitler ortaya çıkabilir. Bu dönem 5 ila 60 dakika arasında değişir ve “aura fazı” olarak adlandırılır. Nörolojik bozukluklar en sık görsel olmakla birlikte, duyuşal, konuşma ve lisan, motor, retinal veya beyinsapı semptomlarını içerebilir. Nadir olarak motor auralar migren ataklarının sonuna kadar uzayabilir. Uzamış auralarda, olası sekonder nedenlerin dışlanması önemlidir (130).

Baş ağrısı fazı ise ağrının süresi, şiddeti, yeri ve ağrıya eşlik eden semptomlar açısından hem bireyler arasında hem de aynı bireyin farklı atakları arasında değişiklik gösterebilir. Ağrı, başın herhangi bir bölgesini etkileyebilir. Ancak genellikle hafif olarak posterior servikal ve trapezius bölgelerinden tek taraflı olarak başlar ve sıklıkla frontotemporal veya orbital bölgelere yayılır. Bu şiddetli ağrılar zonklayıcı karakterde olup taraf değiştirebilir. Bulantı, kusma, ışık, ses ve koku hassasiyeti ağrıya eşlik edebilir. Baş ağrısı günün her saatinde ortaya çıkabilir ancak sabah saatlerinde daha sıktır (131). Ağrı genellikle günlük aktiviteler ile kötüleşir (120). Ağrının erişkinlerde 4- 72 saat, çocuklarda ise 2 - 48 saat arasında sürebileceği öngörülür. Üç günden uzun süren ataklar “migren statusu” olarak değerlendirilir (9). Ağrı evresinde trigeminal yolların duyarlılaşmasına bağlı olarak, kafa derisine uygulanan herhangi bir ağrısız uyarının (örneğin saç tarama) ağrıya sebep olabileceği “kutanöz allodini” adı verilen durum ortaya çıkabilir (132).

Karakteristik baş ağrıları sonlandıktan sonra, birkaç saatten birkaç güne kadar sürebilen yorgunluk, konsantrasyon güçlükleri, ruh hali değişiklikleri, iştahsızlık, ışık veya ses hassasiyeti devam edebilir. Bu dönem migren atağının bir parçası olarak kabul edilir ve “postdrom fazı” olarak adlandırılır (133,134). Postdrom fazında bilişsel fonksiyonlardaki etkilenme, migrenli bireylerin işlevselliğinin azalmasına neden olabilir.

2.2.1.3 Migrenin neden olduğu fonksiyonel bozukluklar

Migren yüksek görülme sıklığı ve baş ağrısı ataklarına eşlik eden semptomların neden olduğu engellilik nedeniyle, yaşam kalitesini ve bireysel işlevselliği bozan ciddi bir halk sağlığı sorunudur (135). Migrenin ekonomik ve toplumsal etkisi büyüktür.

1990 yılından itibaren tekrarlanan Küresel Hastalık, Yaralanma ve Risk Faktörleri Yüğü (*Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors*; GBD) çalışmalarının 2015 yılında yayınlanan versiyonunda, migren dünya genelinde 50 yaşın altındaki bireylerde, her iki cinsiyet için de engelliliğin üçüncü en sık nedeni olarak sıralanmıştır (136). 2017 yılında yayınlanan versiyonunda ise migren, taranan 195 ülkenin tamamında, özellikle genç yetişkin ve orta yaşlı kadınlarda, engelliliğin ilk 10 nedeni arasında yer almıştır (137).

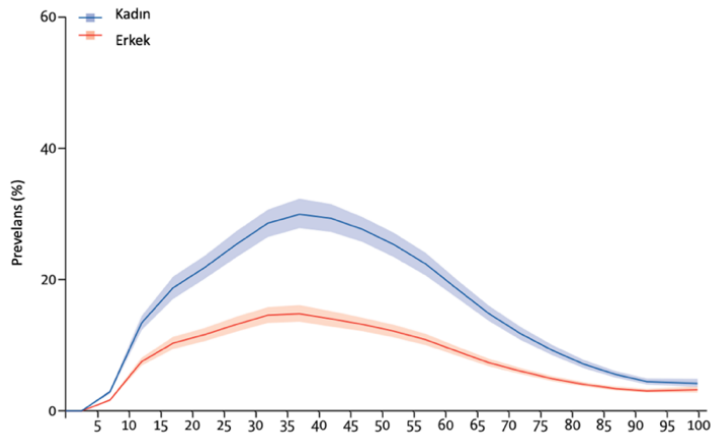
Migrenin neden olduğu fonksiyonel bozukluklar; atakların sıklığına, şiddetine ve beraberinde ortaya çıkan semptomlara bağılı olarak değışiklik gösterir. Sık ve şiddetli migren atakları yaşıayan bireyler, konsantrasyon eksikliği nedeni ile iş veya okul performansında düşüş yaşayabilir, bu bireylerin ev işleri ve sosyal etkinlikler gibi günlük aktiviteleri kısıtlanabilir. Ayrıca, migrenin yol açtığı stres ve anksiyete, kişilerde fiziksel ve duygusal yorgunluğun yanı sıra uyku sorunlarının gelişmesine de neden olabilir (21).

2.2.2 Migren epidemiyolojisi

Migren sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan biridir ve dünya genelinde yaklaşık 1 milyar kişiyi etkilediğı düşünülmektedir (119). Migrenin küresel yıllık prevelansı yaklaşık %12- 18 aralığında yer alırken (kadınlarda %18, erkeklerde %6-9), yaşam boyu prevelansı kadınlarda %33, erkeklerde %13 olmak üzere oldukça yüksek oranlara sahiptir (138). Türkiye’ de gerçekleştirilen yüksek örneklemlı prevalans ve insidans çalışmalarına göre; 1 yıllık migren prevalansı %16,4 (kadınlarda %24,7, erkeklerde %8,5), migren insidansı kadınlarda %2,98, erkeklerde %1,93 olarak bildirilmiştir (139,140).

Migrenin görülme sıklığı yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik düzeye göre farklılık göstermektedir. Migren, genç erişkinlik döneminden itibaren bulgu vermeye başlar. Hastaların %80' inde hastalık başlangıcı 30 yaşından öncedir. Migrenin görülme sıklığı 10- 30 yaşlar arasında hızla artar. En yüksek migren prevalansı 35- 45 yaşları arasında gözlenirken, 40- 50 yaşlarında düşüşe geçer. Geç başlangıçlı migren oldukça nadir (%2) olup, altta yatan ikincil patolojilerin varlığı araştırılmalıdır (141).

Çocukluk döneminde migrenin görülme sıklığı cinsiyet farkı açısından belirgin değildir veya erkeklerde daha fazla görülebilir. Ancak adolesan dönemden sonra (> 13 yaş), kadınlarda migren sıklığı erkeklerle göre artmaya başlar (142). Doğurganlık dönemindeki kadınlarda migren prevalansı %15 civarlarında bildirilirken, gebelik sırasında migren sıklıkla iyi seyreder. Bu durum, migren patofizyolojisinde hormonal faktörlerin rolü olduğunu destekler niteliktedir (143).



Şekil 5. Migrenin yaş ve cinsiyete göre dünya çapında yaygınlığı. Yaygınlık, hastalıktan etkilenen nüfusun yüzdesi olarak ifade edilmiştir. (137)

Migrenin coğrafi dağılımı incelendiğinde, bölgelere göre farklı prevalans oranları bildirilmiştir. Migren prevalansı en yüksek Avrupa' da gözlenmiş olup bunu Kuzey Amerika ve Avusturalya takip eder. En düşük migren prevalansı ise Afrika ve Orta Asya' da raporlanmıştır. Bu verilerdeki değişkenlik muhtemelen genetik yatkınlık, yaşam tarzı, stres düzeyi, beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörlerin yanı sıra çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanmaktadır (144,145).

2.2.3 Migren etiyolojisi

Migren ataklarının altında yatan nörobiyolojik süreçler henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak, yapılan çalışmalar migrenin temelinde, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisiyle beyinde meydana gelen aşırı duyarlılık (146) ve sonucunda oluşan nörovasküler değişikliklerden kaynaklanan bir duyuşal işleme bozukluğu olduğunu göstermektedir. Migrende baş ağrısı ataklarına eşlik eden çok sayıda semptomun varlığı, migrenin karmaşık patofizyolojisini ve ağrıdan sorumlu trigeminovasküler sisteme ek olarak otonomik, bilişsel, duyuşal fonksiyonları düzenleyen kortikal, subkortikal, beyin sapı ve diensefalik çekirdeklerde de etkilenim olduğunu düşündürür (147). Migren patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için tarihsel süreçte nöral, nörovasküler, hipoksik ve benzeri çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Günümüzde kabul gören görüşe göre migren beynin aşırı uyarılabilirliği zemininde gelişen nörovasküler bir hastalıktır (15).

2.2.3.1 Prodrom fazı

Migren atağı, baş ağrısı fazından günler önce çeşitli semptomlarla belirti verebilir (134). Bu dönemde yapılan fMRI ve PET çalışmalarında, posterolateral hipotalamus, orta beyin ventral tegmental alan, periakvaduktal gri cevher (PAG), oksipital korteks, locus coeruleus (LC) ve raphe çekirdeği (RN) dahil dorsal ponsta artan aktivasyon ve kan akımı tespit edilmiştir (148). Bu bölgeler, eksitator ve inhibitör nörotransmitterler aracılığı ile, talamusa ulaşan duyuşal girdilerin amplifikasyonu ve kortikal uyarılabilirliğin modülasyonunda rol oynar. Ayrıca, söz konusu bölgeler ile limbik sistem arasındaki bağlantıların, bu fazda görülen duygudurum değişiklikleri, esneme gibi semptomlardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (149). Bu dönemde görülebilen rinore, burun tıkanıklığı gibi kraniyal otonomik semptomlar değişen otonomik fonksiyonların bir göstergesidir (150).

2.2.3.2 Aura fazı

Migren hastalarının yaklaşık üçte biri, bazı ataklarında baş ağrısı öncesi veya baş ağrısı ile birlikte aura yaşarlar. Auralar genellikle görsel olmakla beraber duyuşal, motor, konuşma, beyin sapı ve retinal semptomlarla karşımıza çıkabilir (151).

Auranın altında yatan patofizyolojinin kortikal yayılan depresyon (*cortical spreading depression*, CSD) olduğu düşünülmektedir (152). CSD, kortikal sabit durum potansiyelinde kayma sonucu meydana gelen, nöron ve glia hücrelerinden kaynaklanan, 2- 6 mm/ dk hızında geçici depolarizasyon dalgasıdır. Bu süreç, iyonların

(Ca⁺², Na⁺, H⁺, K⁺) hücre membranı dışına doğru hareket etmesi ile tetiklenir. Söz konusu hareket, iyonik gradyanın bozularak hücre dışında potasyum birikimine, düzensiz glutamat salınımına, trigeminal nukleusun uyarımına ve trigemiovasküler refleks aracılı kan akımının kısa süreli artışı sonrası uzun süreli azalmasına (*spreading oligemi*) neden olur. Azalan kan akımı, glial hücrelerin beslenmesini bozarak ekstrasellüler pH' ı düşürür ve nosiseptif cevabı artırır. CDS, *pannexin-1* megakanalları üzerinden proinflamatuvar sitokin salınımı sonucu duramatere plazma protein ekstrasvazyonuna neden olur (153). Bu birikim meningeal inflamasyona ve sonucunda meningeal nosiseptörlerin aktivasyonuna neden olarak baş ağrısını tetikler. Ayrıca, RN' nin inhibe edici aktivitesini engelleyerek, trigeminal servikal kompleksteki ikinci derece nöronların disinhibisyonuna neden olur (154). Hayvan çalışmalarında, CDS' yi inhibe eden *Tonabersat* ve transkraniyal manyetik stimülasyonun (sTMS) aurayı engellediği bildirilmiştir (155,156).

2.2.3.3 Baş ağrısı fazı

Migren ataklarında baş ağrısı genellikle tek taraflı yerleşim gösteren, şiddetli ve zonklayıcı karakterdedir. Beraberinde ışık, ses ve koku hassasiyeti ile bulantı ve kusma görülebilir. Ataklar üç güne kadar uzayabilir (9). Beyin parankiminde ağrı duyusu bulunmaz. Serebral vasküler sistem, meniksler (pia, araknoid, duramater) ve venöz sinüsler trigeminal sinirin oftalmik dalından kaynaklanan miyelinsiz duyuşal sinirler ile innerve edilir. Bu nedenle baş ağrısının oluşumundan nosiseptif iletimi sağlayan trigeminal somatosensoriyel sistemin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak, migrenin yalnızca santral sensitizasyondan mı kaynaklandığı yoksa periferik nosiseptör trigeminal aktivasyonun da gerekli olup olmadığı tartışmalıdır (157, 158).

Nosiseptif sinyaller, periferik trigeminal duyuşal afferentlerden salğılanan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), pitiöter adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP), glutamat (Glu) ve nitrik oksit (NO) aracılığı ile, trigeminal nükleus kaudatus (TNC) ve üst servikal dorsal boynuzu kapsayan trigeminal duyuşal nükleer kompleks (TSNC) içindeki ikinci sıra nöronlara iletilir. Bu uyarılar beyin sapında çaprazlaşarak lemniskus trigeminalis yolağı ile ventral posteromedial talamus üzerinden birincil somatosensoriyel kortekse ulaşır (159). Beyin sapının TSNC ve LC dahil çeşitli bölgelerinde duyuşal girdilerin modöasyonu sağılanır (147).

Migrenli bireylerde trigeminovasköler sistemin muhtemelen glutamat aracılı aşırı aktivasyonu ya da azalmış inhibisyonu nedeniyle merkezi ağırı modöasyonunda değışiklikler meydana gelir (160). Kraniyal kan damarlarının çevresinde bulunan duyuşal C liflerinin terminallerinden; P maddesi, CGRP, PACAP, Nörokinin A, Glu ve NO gibi nörotransmitterler salınır. Uyarılan büyük beyin damarlarında vazodilatasyon, plazma proteini ekstrasvazasyonu, mast hücre degranöasyonu ve trombosit aktivasyonu meydana gelerek nörojenik inflamasyonu başlatır. Ayrıca CSD' nin de nörojenik inflamasyona katkı sağıladığı düşünölmektedir. Nörojenik inflamasyon, merkezi ağırı yollarının sensitizasyonu ile spontan aktivasyonuna yol açar. Trigeminal sensitizasyon aynı zamanda kutanöz allodini, fotofobi ve fonofobi gibi eşlikçi semptomların ortaya çıkmasına neden olur (161). PAG' ın nükleus cuneiformis ile arasındaki artmış bağılantıların neden olduğı beyin sapı disfonksiyonunun ise bulantı, kusma, baş dönmesi gibi otonomik semptomlardan sorumlu olabileceğı düşünölmektedir (147).

Migrenli bireylerde yapılan fMRI ve PET çalışmaları, beyin birçok farklı bölgesinde ve bu bölgeler arasındaki bağılantılarda normal bireylere kıyasla yapısal ve erken ve artmış aktivasyon gibi işlevsel farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu bölgeler arasında somatosensoriyel korteks (162), talamus (15), hipotalamus (149),

beyin sapı (RN, LC, NC) (162), amigdala (163) ve serebellum (164) sayılabilir. Bu alanların tekrarlayan aktivasyonu muhtemelen beyinde duyuşal bilgiyi ileten trigeminal servikal kompleks içindeki nöronların uyarılabilirliğini etkileyerek ağrının algılanması ve modülasyonunda değışikliklere yol açmaktadır. Hipotalamus, fizyolojik ve duyuşal homeostazdaki değışikliklere yanıt olarak, parasempatik tonusu arttırarak meningeal nosiseptörleri aktive edebilir (165). Aynı zamanda hipotalamus ve beyin sapı nöronları, nosiseptif trigeminovasküler sinyallerin talamustan kortekse iletilme eşığını düşürerek ağrı oluşumuna neden olabilir (166).

Migrenli bireylerle gerçekleştirilen görsel ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleriyle ilgili çalışmalar, beyindeki uyarılabilirlik artışını ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda migren hastalarında interiktal dönemde oluşan potansiyel yanıtların amplitütünde artış ve tekrarlayan uyaranlara karşı habituasyon yanıtında azalma saptanmıştır (14). Tüm bunlara ek olarak, migrenli bireylerde sTMS ile fosfen (c-fos) oluşma eşığinin düştüğü tespit edilmiştir. Fosfenler nöronal aktivasyon için bir belirteçtir ve atakların tetiklenmesini kolaylaştırabilir (167) .

2.2.3.4 Postdrom fazı

Baş ağrısı sonlanmış olsa dahi migren ataklarının bir parçası olarak kabul edilen çeşitli nöropsikiyatrik ve gastrointestinal semptomlar ağrı sonrası varlığını sürdürebilir. Bu evrede yapılan fMRI çalışmaları, oksipital kortekste kan akımında hafif bir artış ve toplam serebral kan akımında azalma olduğunu göstermiştir (149). Dorsal pons ile anterior insula, serebellum, işitsel ve görsel asosiyasyon korteksleri arasındaki fonksiyonel bağlantılar, prodrom ve postdrom fazlarında gelişen semptomların bir kısmını açıklayabilir (134).

2.2.3.5 Genetik yatkınlık

Migren, beyinde hipereksitabl merkezi ağların gelişiminden sorumlu olduğu çeşitli genetik lokusların tespit edildiği, kalıtsal bileşeni olan bir bozukluktur. Migrenli bireylerin pozitif aile öyküsü ve ikiz çalışmaları genetik yatkınlığı desteklemektedir (168). Migrenli bireylerin ailelerinin incelendiği bir çalışmada, auralı migreni olanların birinci derece akrabalarında auralı migren gelişme riskinin topluma göre 4 kat, aurasız migreni olanlarda ise aynı riskin yaklaşık 2 kat arttığı tespit edilmiştir (169). İkiz çalışmalarında da dizigot ikizlere kıyasla monozigot ikizlerde migrenin görülme sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (170).

Migren ile ilişkili otozomal dominant, değişik penetrasyonlu ailesel genler keşfedilmiştir. Bu nadir genetik migren tipi, auralı veya aurasız baş ağrısı ataklarına eşlik eden hemiparezi ile karakterizedir ve ailesel hemiplejik migren (*Familial Hemiplegic Migraine*, FHM) olarak adlandırılmaktadır (168). Ailesel hemiplejik migrenin, tespit edilen gen lokuslarına göre ICHD-3 sınıflamasında dört farklı alt grubu tanımlanmıştır (9).

En sık görülen alt tip olan FHM- 1' de 19p13 kromozomunda bulunan CACNA1A geninde mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyon, voltaj bağımlı P/ Q tipi kalsiyum kanallarının $\alpha 1$ subuniti üzerinden 5- Hidroksitriptamin (5- HT) salınımının bozulmasına yol açar (168). Söz konusu mutasyonun migrene yatkınlığı arttırması, P tipi kalsiyum kanallarının serotonin salınımını düzenlemedeki rolü ile açıklanabilir. Ek olarak voltaj bağımlı P/ Q tipi kalsiyum kanalları glutamat salınımında rol oynar. Hücre dışında biriken glutamatın migren aurası ile ilişkilendirilen kortikal yayılan depresyonun oluşumunda görev aldığı düşünülmektedir (171).

Daha az çalışılmış FHM- 2 alt tipinde, astrositlerdeki Na⁺/ K⁺/ ATPaz pompasının α2 alt birimini kodlayan ATP1A2 geninde, FHM- 3 alt tipinde ise voltaj kapılı sodyum kanalında por oluşturan α1 alt birimini kodlayan kromozom 2q24 üzerindeki SCN1A geninde mutasyon varlığı saptanmıştır (172). Bu kanalların glutamaterjik iletimde rol oynadığı ve glutamatın düzensiz salınımı veya hücreye azalmış geri alımı sonucu artmış nöronal duyarlılığa neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (173). Bu bulgular migren patofizyolojisinde kanalopatinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Genetik yatkınlıkla ilişkili olarak, ailesel geçişi tespit edilen genler dışında, migrenin evreleri ve komorbiditeleriyle ilişkilendirilebilecek çok sayıda farklı kromozom bölgeleri tespit edilmiştir. Hayvan çalışmalarında oluşturulan bazı mutasyonlar ile migrenin tetiklenebildiği gösterilmiştir (174, 175). Bunlar arasında Östrojen Reseptör- 1 G594A polimorfizminin migren riskini arttırabileceği (175), 4. kromozomdaki 4q24 lokusunun aura ile (170), metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) mutasyonlarının migrenöz infarktlarla ilişkili olabileceği sayılabilir (176). Ayrıca, auralı migren için MTDH ve aurasız migren için MEF2D, TGFB2, PHACTR1, ASTN2, FHL5, TRPM8, KCNK5 ve LRP1 olmak üzere çeşitli migren duyarlılık genleri tanımlanmıştır (177). Bunlar dışında, 19. kromozom üzerindeki Notch 3 mutasyona bağlı oluşan subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile seyreden *CADASIL* (serebral otozomal dominant arteriyopati) gibi sendromlarda da migrenin sık görüldüğü bilinmektedir (178).

2.2.4 Migren ve fonofobi

Migrende, tekrarlayıcı baş ağrıları ile birlikte ışık (fotofobi), ses (fonofobi), koku (osmofobi), dokunma (kutenöz allodini) gibi duyuşal girdilere karşı aşırı hassasiyet söz konusudur (11). Migrenli bireyler, atakları sırasında karanlık ve sessiz bir odaya kapanarak her türlü duyuşal girdiden uzak kalmak istediklerini ifade ederler.

Fonofobi, migrenli bireylerde iktal dönemde %70- 83, interiktal dönemde %76 olmak üzere oldukça yüksek oranlarda görülmektedir (179). Fonofobinin sadece migren atağı anında görüldüğünü iddia eden çalışmalar olsa da (180), atak dışı dönemde de ses hassasiyetinin varlığı gösterilmiştir. Ancak, migren ataklarının süresi, sıklığı veya şiddeti ile fonofobi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (181). Fonofobi değerlendirmesi, hastaların sese karşı olan hassasiyetini ve rahatsızlığını anamnez sırasında sorgulama yolu ile subjektif olarak yapılır.

Migren ve fonofobi birlikteliğini inceleyen çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. *Vanagaite Vingen ve ark.* (181), deneklere 200 Hz' lik saf tonlar dinletmiş ve migrenlilerde hem iktal hem de interiktal dönemde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda sese karşı rahatsızlık olduğunu bildirmişlerdir. *Ashkenazi ve ark.* (182), epizodik migrende iktal ve interiktal fonofobiyi 1000, 4000 ve 8000 Hz frekanslarındaki saf tonlar ile kantitatif olarak değerlendirmiş ve migrenli bireylerin interiktal dönemde sese karşı hissedilen rahatsızlık eşiklerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu, iktal dönemde bu farkın daha da belirginleştiğini raporlamışlardır. Bu bulguların migrenli bireylerde işitsel uyarıların anormal işlenmesi ile ilgili olabileceğini savunmuşlardır.

Migrende fonofobinin oluřum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, duyuusal uyaranlara karřı merkezi iřleme mekanizmalarındaki bozukluktan kaynaklanıyor olabileceęi dūřunūlmektedir. Migrende, duyuusal sūreçlerden ve aęrıdan norepinefrin (NE)' nin merkezi olan LC, serotonin salgılanmasından ise RN sorumludur. Ŗzellikle NE' nin yumuřak seslere karřı kortikal nēronal hassasiyeti arttırdıęı dūřunūlmektedir (183).

Bir beyin sapı iřitsel uyarılmıř potansiyel (BAEP) çalıřmasında, interiktal dōnemdeki migrenli bireylerde tekrarlayan iřitsel uyaranlara karřı kortikal yanıtta habitūasyon eksiklięi saptanmıř ve hatta bu uyaranlara karřı artmıř amplitūt yanıtları olduęu rapor edilmiřtir (184). Bařka bir çalıřmada migrenli bireyler ile saęlıklı kontrollerin iřitme eřikleri ve BAEP dalga amplitūdleri karřılařtırılmıřtır. Sonuç olarak migrenli bireylerde kontrollere kıyasla beyin sapı iřitsel nēronlarının daha kolay uyarılabilirlięe sahip olduęu bulunmuř ve bu durumun dūřuk iřitme eřikleri ve fonofobi ile iliřkili olabileceęini Ŗne sūrūlmūřtur (185).

2.2.5 Migren sınıflaması ve tanı kriterleri

Migren tanısı klinik olarak konulur. Hastaların nērolojik muayenesi, laboratuvar testleri ve nērogorūntūleme bulguları genellikle normaldir. Bu nedenle tanı koyarken spesifik laboratuvar testleri veya gorūntūleme bulguları kullanılmaz, bunlar yalnızca ayırıcı tanı için fayda saęlar (9).

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (*The International Headache Society*; IHS); baş ağrıların özelliklerini ve klinik sunumlarını tanımlamak, farklı tiplerini birbirinden ayırt etmek ve ortak bir dil oluşturmak amacıyla, literatürde biriken mevcut bilgileri temel alarak 1998, 2004 ve 2013 yıllarında üç ayrı Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması (*The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, ICHD-3*) yayınlamıştır. Üçüncü sınıflama güncellenerek 2018 yılında son halini almıştır (9). Bu sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization, WHO*) tarafından kabul görmüş ve Uluslararası Hastalıklar Sınıflaması (*International Classification of Diseases, ICD*)’nın 10. versiyonuna dahil edilmiştir (186).

Migren bu sınıflama içinde atakların sıklığı, baş ağrıların süresi, eşlik eden aura veya semptomların varlığına göre altı ana alt başlıkta incelenmektedir. Sınıflama hastaların sahip olduğu tüm migren alt tiplerinin ayrı ayrı kodlanmasını önerilmektedir (9). (bkz. Tablo 2.2.2)

Tablo 2.2.2 ICHD – 3’ e göre migren sınıflaması

1. Migren			
	1.1 Aurasız migren		
	1.2 Auralı migren		
	1.2.1 Tipik auralı migren		
		1.2.1.1 Baş ağrılı tipik aura	
		1.2.1.2 Baş ağrısız tipik aura	
	1.2.2 Beyin sapı auralı migren		
	1.2.3 Hemiplejik migren		
		1.2.3.1 Ailesel hemiplejik migren	
			1.2.3.1.1 Ailesel hemiplejik migren tip 1
			1.2.3.1.2 Ailesel hemiplejik migren tip 2
			1.2.3.1.3 Ailesel hemiplejik migren tip 3
			1.2.3.1.4 Ailesel hemiplejik migren, diğer gen lokusları
		1.2.3.2 Sporadik hemiplejik migren	
	1.2.4 Retinal migren		
	1.3 Kronik migren		
	1.4 Migren komplikasyonları		
		1.4.1 Status migrenozus	
		1.4.2 İnfarkt olmaksızın kalıcı aura	
		1.4.3 Migrenöz infarkt	
		1.4.4 Migren aurasıyla tetiklenen nöbet	
	1.5 Olası migren		
		1.5.1 Olası aurasız migren	
		1.5.2 Olası auralı migren	
	1.6 Migren ile ilişkili olabilecek epizodik sendromlar		
		1.6.1 Tekrarlayıcı gastrointestinal rahatsızlık	
			1.6.1.1 Siklik kusma sendromu
			1.6.1.3 Abdominal migren
	1.6.2 Benign paroksizmal vertigo		
	1.6.3 Benign paroksizmal tortikollis		

2.2.5.1 Aurasız migren

Aurasız migren %80- 85 oranla klinik pratikte en sık görülen migren alt tipidir. Ataklar öncesinde herhangi bir nörolojik defisit (aura) gelişmeksizin doğrudan baş ağrısı ile başlar. Aurasız migrenin tanı kriterleri Tablo 2.2.3' te sunulmuştur (9).

Tablo 2.2.3 Aurasız migrenin ICHD-3 tanı kriterleri

A. B ve D maddelerini karşılayan en az 5 atak	
B. 4 - 72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmediğinde veya tedavi başarısız olduğunda)	
C. Baş ağrısı aşağıdaki dört özellikten en az ikisine sahip olmalı:	
	1. tek taraflı yerleşim
	2. zonklayıcı karakter
	3. orta şiddet veya şiddetli ağrı
	4. günlük fiziksel aktiviteyle artış veya günlük fiziksel aktiviteden kaçınma
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri olmalı:	
	1. bulantı ve/veya kusma
	2. fotofobi ve fonofobi
E. Baş ağrısı ICHD-3' te yer alan diğer tanılar ile açıklanmamalı	

2.2.5.2 Auralı migren

Auralı migren, tüm migren alt tiplerinin %10– 15' ini oluşturur. Bu migren tipinde, baş ağrısından önce veya baş ağrısı sırasında migren aurası olarak bilinen, yaklaşık 5 ila 60 dakika süren, geçici, fokal nörolojik defisitler gelişir. Bu defisitler arasında en sık görsel (görme alanında skotom, ışık çakmaları, parlak ışıklar [fortifikasyon], güçlendirme fenomeni [teikopsi], görüntüde kırılmalar) olmakla birlikte, duysal (dil, yüz veya vücutta hipoestezi, parestezi), lisan (kelime bulma zorlukları, dizartri), motor (tek taraflı ekstremitte güçsüzlüğü , kore) veya beyin sapı

(vertigo, ataksi, apraksi, kulak çınlaması, diplopi, nistagmus, bulantı, işitsel ya da koku halisünasyonları, déjà vu, jamais vu), retinal (mikropsi, metamorfopsi, hemianopsi, görme bulanıklığı veya kaybı) belirtiler de görülebilir (187). Parıldamalar ve karıncalanmalar auranın pozitif semptomlarıdır. Aura semptomlarına karşılık gelen kortikal alanda, serebral kan akışında iskemik eşiği aşan azalma meydana geldiği gösterilmiştir (151).

Auralı migreni olan bireylerde aurasız migren atakları da görülebilir. Nadiren aurayı baş ağrısının takip etmediği durumlar olabilir (188). Auralı migrenin tanı kriterleri Tablo 2.2.4' te sunulmuştur (9).

Tablo 2.2.4 Auralı migrenin ICHD-3 tanı kriterleri

A. B ve C maddelerini karşılayan en az 2 atak	
B. Baş ağrısı aşağıdaki tam düzelen aura semptomlarından en az birine sahip olmalı:	
	1. görsel
	2. duyusal
	3. konuşma ve/ veya lisan
	4. motor
	5. beyin sapı
	6. retinal
C. Aşağıdaki altı özellikten en az üçünün varlığı:	
	1. ≥ 5 dakikada kademeli olarak gelişen en az bir aura semptomu
	2. iki veya daha fazla aura semptomunun sırayla ortaya çıkması
	3. her bir aura semptomu 5- 60 dakika sürmesi
	4. en az bir aura semptomunun tek taraflı olması
	5. en az bir aura semptomunun pozitif belirtili olması
	6. auranın, baş ağrısından 60 dakika öncesinde başlaması veya baş ağrısına eşlik etmesi
D. Baş ağrısı ICHD-3' te yer alan diğer tanılar ile açıklanmamalı	

2.2.5.3 Kronik migren

Migren, tipik olarak ataklar şeklinde ortaya çıkan bir baş ağrısıdır. Ancak duyarlı kişilerde, ağrılar zamanla gün aşırı veya hemen hemen her gün ortaya çıkar hale gelebilir. Bu sıklıkta olan ağrıların 3 aydan uzun süre devam etmesi ve bu ağrıların ayda en az 8 tanesinin migren karakterine sahip olması durumu “kronik migren” olarak adlandırılır. Aurasız migrenin zamanla kronikleşme riski daha yüksektir. Migrenin kronikleşmesinde, merkezi nosiseptif yapılarda meydana gelen duyarlılık sorumlu tutulmaktadır (189).

Epizodik migren yıllık %2.5- 3 oranda kronik migrene dönüşebilir (190). Kronikleşme için de çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar arasında kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, depresyon ve anksiyete gibi eşlik eden hastalıklar, sık migren atakları yaşamak, aşırı ilaç kullanımı veya atakların yetersiz tedavisi, kafein tüketimi ve obezite sayılabilir (191). Kronik migrenli bireyler çok sık ağrı kesici ilaç kullanır. Bu nedenle hastalar değerlendirilirken, ilaç aşırı kullanım baş ağrısı (İAKBA) dikkatle sorgulanmalı ve süregelen günlük baş ağrısına neden olabilecek diğer tüm olası nedenler ekarte edilmelidir. Kronik migren sıklıkla İAKBA ile bir arada bulunur ve bu hastaların yaklaşık yarısı ilaç kesildikten sonra epizodik migrene döner. Kronik migrenin tanı kriterleri Tablo 2.2.5’ da sunulmuştur (9).

Tablo 2.2.5 Kronik migrenin ICHD – 3 tanı kriterleri

A. B ve C maddelerine uyan, >3 ay süre boyunca, ≥15 gün/ ay migren benzeri veya gerilim tipi benzeri baş ağrısı	
B. Aurasız migren kriterlerine uyan en az 5 veya auralı migren kriterlerine uyan en az 2 atak	
C. Aşağıdaki maddelerin herhangi birinin >3 ay süre boyunca, ≥8 gün/ ay varlığı:	
	1. aurasız migrenin C ve D maddeleri
	2. auralı migrenin B ve C maddeleri
	3. triptan veya ergot türevlerine yanıt vermesi
D. Baş ağrısı ICHD-3’te yer alan başka tanımlar ile açıklanmamalı	

2.2.6 Migrene eşlik eden komorbiditeler

Migren ile sık olarak birliktelik gösteren çeşitli tıbbi ve psikiyatrik hastalıkların olduğu bilinmektedir (21). Komorbid durumlar, migrenin prognozunu olumsuz etkileyerek ortaya çıkan engelliliğe katkıda bulunurlar. Bu komorbiditelerin tanınması ve bütüncül bir yaklaşımla hem migren hem de eşlik eden komorbid hastalıklara yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, migrenin prognozunu iyileştirme, hastaların yaşam kalitesini ve işlevselliğini artırma ve sağlık maliyetlerini azaltma açısından büyük öneme sahiptir (192).

2.2.6.1 Migren ve komorbid psikiyatrik hastalıklar

Literatürde migren ve psikiyatrik hastalıkların birlikteliğini ve aralarındaki iki yönlü ilişkiyi gösteren sağlam kanıtlar bulunmaktadır (193). Migren ile sık birliktelik gösteren psikiyatrik hastalıklar arasında başlıca depresyon, anksiyete ve kişilik bozuklukları, TSSB, bipolar ve panik bozukluk sayılabilir. Bu hastalıklar arasında ortak bir patofizyolojiden ziyade paylaşılmış nöroanatomik alanlar ve ortak nörotransmitterler zemininde sebep sonuç ilişkisi bulunduğu düşünülmektedir. Migren ataklarının yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi psikiyatrik sorunların ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir. Psikiyatrik komorbiditeler ise epizodik migrenin kronik migrene ilerlemesi için bir risk faktörüdür (18,19).

2.2.6.2 Migren ve diğer tıbbi komorbiditeler

Migrene sık eşlik eden diğer tıbbi komorbiditeler arasında fibromiyalji, uyku bozuklukları, iskemik inme, epilepsi, Raynaud Sendromu, allerjik astım, esansiyel tremor, kardiyovasküler hastalıklar (örneğin anjina, mitral kapak prolapsusu), gastrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları yer alır (194,195).

2.2.7 Migren tedavisi

Migren, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur (136). Migren tedavisi atakların sıklığını, süresini ve şiddetini kontrol altına alarak günlük aktivitelerde meydana gelen kısıtlılığı en aza indirmeyi ve kronikleşmenin önüne geçmeyi hedefler. Tedavi planı migrenli bireylerin sahip olduğu migren atakların tipine, sıklığına, süresine, şiddetine, eşlikçi semptomlara, mevcut komorbid durumlara ve hastanın beklentilerine göre kişiselleştirilmelidir.

Migren tedavisinin ilk adımını farmakolojik olmayan yaklaşımlar oluşturur. (196). Migrenli bireyler farklı tetikleyicilere ve semptom kombinasyonlarına sahiptirler. Atakların kontrolünün sağlanması için ilk basamakta yapılması gerekenler bireyin migren hakkında bilgilendirilmesi, kişisel tetikleyicilerinin belirlenmesi ve buna uygun olarak yaşam tarzının düzenlenmesidir. Bu yaşam tarzı değişiklikleri arasında uyku düzeni oluşturmak, dengeli beslenmek, spor yapmak, rahatlama teknikleri uygulamak, sigara ve alkol tüketimini azaltmak ve çevresel tetikleyicilerden kaçınmak sayılabilir (197). Ayrıca bilişsel davranışçı terapiler de bu grup içerisinde yer alır.

Migrenin farmakolojik tedavisi akut atak tedavisi ve koruyucu tedavi olmak üzere ikiye ayrılır. Akut tedavi, hızlı ve etkili bir müdahale ile ağrının şiddeti artmadan atakları en kısa sürede sonlandırmayı amaçlar (198). Koruyucu tedavi ise atakların sıklığını, süresini ve ağrı şiddetini en az yarı yarıya azaltmayı hedefler (199).

2.2.7.1 Migrenin akut atak tedavisi

Migrenin akut tedavisi, atağın şiddeti, süresi ve eşlikçi semptomlar göz önünde bulundurularak farklı ilaç veya ilaç kombinasyonlarını içerir (198). Kullanılacak ilaçlar, migrenli bireyin tıbbi geçmişi, mevcut komorbid durumları, geçmişte kullanılan ilaçlara verilen yanıtları ve ilaçların yan etkileri gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir. İlaçların uygun doz ve uygulama şekli ile atak başlangıcında kullanılması, atağın hafifletilmesi ve etkili bir migren yönetiminin sağlanması açısından önemlidir (199,200). İlaçlar genellikle oral formda tercih edilir, ancak hızlı ve şiddetli başlayan ağrıların varlığı veya bulantı ve kusmanın eşlik ettiği ataklarda intranazal (in), intravenöz (iv), intramusküler (im) gibi farklı uygulama yolları da tercih edilebilir (201).

Hafif veya orta şiddetli ataklarda, ilk tercih olarak diğer ağrı bozukluklarında da kullanılan basit analjezikler, streoid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) ve kafeinli kombine preparatlar tercih edilir. Bunlar arasında asetilsalisilik asit (1000 mg oral), parasetamol (1000 mg po, iv), ibuprofen (200- 800 mg), ketoprofen (30 mg iv, 60 mg im), asetaminofen (1000 mg po), flurbiprofen (100- 300 mg po), naproksen (550- 1100 mg po), metamizol (500- 1000 mg po, iv), diklofenak (50- 100 mg po) ve varsa kafein içeren kombinasyonları sayılabilir (202).

Basit analjezik tedavisine cevapsız şiddetli ağrılarda; migrenin atak tedavisine özgü, trigeminal nöronların nörotransmitter salınımını inhibe eden, vazokonstrüktör etkili preparatlar olan ergotamin türevleri ve triptan grubu (5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleri) ilaçların kullanılması önerilir (203). Ancak ergotamin türevlerinin düşük biyoyararlanımı ve genel damar duvarı daraltıcı etkisine bağlı kardiyak yan etkileri

nedeni ile, eğer kontraendikasyon yoksa, triptanlar ilk tercih olarak kullanılmaktadır (204). Bunlar arasında sumatriptan (50- 100 mg po, 6 mg sc, 20 mg in), eletriptan (20- 40 mg po), naratriptan (2,5 mg po), zolmitriptan (2,5- 5 mg po, 5 mg in), rizatriptan (10 mg po), almotriptan (12,5 mg po), frovatriptan (2,5 mg po) sayılabilir. Kullanılacak ilacın seçimi baş ağrısının başlama hızı, süresi, bulantı ve kusma gibi eşlikçi semptomların varlığına göre yapılır (205). Migren atak tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç spesifik 5-HT_{1F} reseptör agonisti olan lasmiditan (100- 200 mg po)'dır. Etkisini trigemovasküler nosisepsiyonu inhibe ederek gösterir. Kan damarları üzerinde bulunan reseptörleri etkilemediğinden vazokonstriksiyona neden olmaz (206).

Bulantı ve kusma gibi semptomların varlığına göre tedaviye metoklopramid (10-20 mg po, iv, im) veya domperidon (20-30 mg po) gibi anti-emetik ilaçlar eklenebilir. Bu ilaçlar aynı zamanda gastrointestinal sistemin hareketliliğini arttırarak, beraberinde kullanılan diğer ilaçların etkinliğini de arttırabilir (207). Hastaların tedavi sırasında ışık ve ses gibi duyuşal uyarılardan kaçınması için karanlık ve sessiz bir odaya alınmaları önerilir. Ayrıca intravenöz hidrasyon da atağın sonlanmasını kolaylaştırabilir. Atak tedavisinde reçete edilen ilaçlar için, bir ay içinde ilaç kullanılabilecek gün sayısı basit analjezikler için 15 ve migrene spesifik triptan grubu ilaçlar veya kombine preparatlar için ise 10'dan az olarak sınırlandırılmalı ve İAKBA hakkında hasta bilgilendirilmelidir (9).

2.1.7.2 Koruyucu tedavi

Koruyucu tedavinin aylık atak sıklığı ≥ 3 , migrenli gün sayısı ≥ 4 ya da baş ağrılı gün sayısı ≥ 8 olan bireylerde başlanması önerilir (208). ABD Baş Ağrısı Konsorsiyumu (*The U.S. Headache Consortium*) koruyucu tedavi başlanması için atak sıklığı haricinde de çeşitli endikasyonlar belirlemiştir. Bunlar arasında; yaşam tarzı değişikliklerine ve uygun dozda ve sürede kullanılan akut atak tedavi ilaçlarına rağmen yeterli cevap alınamadığı durumlar, İAKBA riskinin varlığı, yan etkiler veya mevcut

komorbid durumlar nedeniyle önerilen ilaçların kullanılmadığı durumlar, çok şiddetli veya 48 saatten uzun süren migren ataklarının varlığı, belirli migren alt tiplerinin (hemiplejik, baziler, uzamış auralı) veya migren ile ilişkili komplikasyonların (migrenöz enfarkt) varlığı ve engelliliğin yüksek oranda olduğu durumlar sayılabilir (209).

Koruyucu tedavide mümkünse monoterapi tercih edilmelidir. Migreni önlemek için çeşitli ilaç grupları kullanılır. Bunlar arasında anti- hipertansifler, anti-depresanlar, anti- epileptikler ve serotonin antagonistleri sayılabilir. İlaç seçimi hastanın yaşına, cinsiyetine, tıbbi geçmişine, komorbid durumların varlığına ve ilaçların yan etkilerine göre yapılır. Koruyucu tedavide metoprolol (50- 200 mg po), propranolol (40- 240 mg po), timolol (20- 60 mg po), flunarizin (5- 19 mg po), topiramat (50- 200 mg po), valproik asit (500- 200 mg po), botulinum toksin A (155- 195 Ünite) ve anti- CGRP monoklonal antikorları kanıt düzeyi A olan ilaçlardır (210). Tedavide seçilen ilaca düşük dozda başlanmalı ve doz yavaş yavaş arttırılmalıdır. İlacın etkinliğini değerlendirmek için ilaç en az 2 ila 3 ay kullanılmalıdır. Tedavinin etkinliği, hastanın atak sıklığının ve şiddetinin yarı yarıya azalmasıyla gösterilir ve bu etkiyi sağlayan dozun en az 6 ay boyunca devam edilmesi önerilir (210).

Migren tedavisinde uzun yıllar boyunca kullanılan non-spesifik ilaç seçeneklerinin ardından, son yıllarda migren için geliştirilen spesifik ilaçlar, hastalar için önemli bir umut kaynağı olmuştur. Bu ilaçların etkinliği ve güvenilirliği, hem bilimsel çalışmalar hem de gerçek yaşam verileriyle kanıtlanmıştır (211, 212). Migren tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar, özellikle CGRP (Kalsitonin Gen İlişkili Peptid) yolunu hedef alarak migren ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu ilaçlar, migrenin nörobiyolojisine yönelik spesifik tedavi seçenekleri sunarak, klasik migren ilaçlarından farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Erenumab, fremanezumab, galcanezumab ve eptinezumab, bu alandaki başlıca monoklonal antikorlar olup, 2018 yılından itibaren migrenin önlenmesi için etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Migren koruyucu tedavisinde kullanılan anti-CGRP monoklonal antikörler önemli bir gelişme sağlamışken, gepantlar migren tedavisinde yeni bir seçenek olarak migren hastaları için umut olmuşlardır (213). Ubrogepant, akut migren ataklarının tedavisinde FDA onayı alan ilk gepant molekülüdür. Rimegepant ise, hem akut migren tedavisinde hem de koruyucu tedavide onay alan ilk molekül olarak dikkat çekmiştir. Bunu takip eden süreçte, atogepant da benzer şekilde akut ve koruyucu migren tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. En son olarak, burun spreyi formunda kullanılan zavegepant, akut migren tedavisinde yeni bir seçenek olarak kullanıma sunulmuştur. Ancak, gepantlar henüz ülkemizde mevcut değildir.

Bunun yanı sıra riboflavin (400 mg/gün), koenzim Q10 (100- 300 mg), magnezyum sitrat (600 mg/ gün), sinir blokajları ve nörostimülasyon uygulamaları önerilen diğer tedavi seçenekleri arasındadır (208).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç ve Yöntem – Birinci Kısım

3.1.1 Araştırmanın tipi

Bu araştırma, kesitsel, gözlemsel bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun 2022/ 14 sayılı ATADEK toplantısında incelenmiş ve 2022- 14/ 29 karar numarası ile tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur. Çalışma, kurumsal yönergeler ve Helsinki Bildirgesi (2013) çerçevesinde yürütülmüştür (214). Çalışmanın başında, tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.1.2 Araştırmanın yeri ve zamanı

Araştırma, 01.09.2022- 30.05.2023 tarihleri arasında Acıbadem Maslak Hastanesi Nöroloji Polikliniği' nde tamamlanmıştır.

3.1.3 Araştırmanın örneklemi

Araştırmaya cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyleri açısından eşleştirilmiş 205 migren hastası ve 205 sağlıklı gönüllü kontrol dahil edilmiştir.

Migren Grubu (MG)' na dahil edilme ölçütleri;

- 1) 18- 65 yaş arasında olmak,
- 2) Okuryazar olmak,
- 3) Bir nöroloji uzmanı tarafından ICHD – 3' ün belirlediği kriterlere göre auralı, aurasız veya kronik migren tanısı konulmuş ve baş ağrılarının en az son üç aydır devam ediyor olması (9) şeklinde belirlenmiştir.

Kontrol grubu (KG)' na dahil edilme ölçütleri;

- 1) 18- 65 yaş arasında olmak,
- 2) Okuryazar olmak,
- 3) ICHD- 3' ün belirlediği kriterlerine göre migren ve/ veya diğer sık primer baş ağrısı tanı ölçütlerini karşılamaması (9)

şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama ölçütleri;

- 1) Bilişsel performansı etkileyebilecek; deliryum, şizofreni, bipolar bozukluk, DEHB/ DEB' yi içeren majör psikiyatrik ve/ veya psikotik bozuklukların varlığı,
- 2) Muayene ve/ veya klinik laboratuvar bulgularının ciddi bir fiziksel hastalığı (malignite vb.) gösteriyor olması,
- 3) Ağır nörolojik bir hastalığın (serebrovasküler hastalık, demans, zihinsel engellilik, görme, konuşma ve işitme sorunları vb.) varlığı,
- 4) Gebelik veya laktasyon döneminde olmak,
- 5) Psikoaktif madde veya psikotropik ilaç etkisi altında olmak,
- 6) Migren için koruyucu tedavi kullanımı bir dışlama kriteri olarak kabul edilmemiştir. Ancak migren koruyucu tedavisi kullanan hastaların bu tedaviyi en az iki aydır kullanıyor olmaları şartı aranmıştır.

3.1.4 Veri toplama araçları

Çalışmaya baş ağrısı şikâyeti ile nöroloji polikliniğine başvuran ve ICHD - 3 kriterlerine göre migren tanısı konulan ardışık hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu, hastane çalışanları ve nöroloji polikliniğine başvuran hasta yakınlarından oluşmaktadır. Tüm katılımcıların ölçekleri, aynı araştırma görevlisi ile yapılan 20 dakikalık yüz yüze görüşmeler sırasında doldurulmuştur.

Tüm katılımcılara aşağıda sıralanan veri toplama araçları uygulanmıştır:

- 1) Sosyodemografik Veri Formu (Ek 1)
- 2) Baş Ağrısı Etki Testi (HIT-6) (Ek 2)
- 3) Baş Ağrısına Yönelik Nümerik Ağrı Skalası (Ek 3)
- 4) Mizofoni Anketi (MA) (Ek 4)
- 5) Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASS-21) (Ek 5)
- 6) Yale- Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği- Öz Bildirim Formu (Y-BOCS- ÖBF) (Ek 6)

Ek olarak MG’ deki katılımcılara baş ağrısı özelliklerine ilişkin aşağıda sıralanan veri toplama araçları uygulanmıştır:

- 7) Klinik Özellikler Veri Formu (Ek 7)
- 8) Migren Özürölülük Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) (Ek 8)
- 9) Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASKL) (Ek 9)

3.1.4.1 Sosyodemografik veri formu

Sosyodemografik veri formu araştırmacılar tarafından çalışma için tasarlanmıştır. Bu formda katılımcıların yaşı, cinsiyeti, eēitim düzeyi, sigara ve alkol kullanma durumu, spor yapma alışkanlıēı, daha önce geirdiēi veya devam eden tıbbi rahatsızlıkları, mevcut psikiyatrik tanıları, kullandığı ilaçlar ve soygeçmiş öyküsü deēerlendirilmiřtir.

3.1.4.2 Klinik zellikler veri formu

Klinik zellikler veri formu, Uluslararası Baş Aērısı Derneēi Kılavuzu (*Guidelines of the International Headache Society*)' nun nerileri doērultusunda araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Formda migren tipi, migren başlangıç yaşı, son bir ve üç ay içindeki baş aērılı gün sayısı, ilaç kötüye kullanım durumu, iktal ve/veya interiktal fotofobi/ fonofobi/ osmofobi varlığı, güncel ve geçmişte migren için kullanılan koruyucu tedaviler sorgulanmıştır (215). Bu form ile, katılımcıların migren klinik özellikleri detaylı bir şekilde deēerlendirilmiřtir.

3.1.4.3 Baş aērısı etki testi

Baş Aērısı Etki Testi (HIT-6), *Bayliss ve ark.* (216) tarafından 2003 yılında geliştirilmiş olup; baş aērısının sosyal etkinlik, rol etkinliēi, canlılık, kognitif fonksiyonlar ve psikolojik stres üzerindeki etkileri deēerlendirilir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik alışması *Yalınay Dikmen ve ark.* (217) tarafından yapılmıştır. Test altı sorudan oluşur ve her biri 5' li Likert tipi ölçek (6- asla, 8- nadiren, 10- bazen, 11- sıklıkla, 13- her zaman) ile yanıtlanır. Toplam skor 36 ile 78 arasında olup; az ya da

etkilenme yok (skor ≤ 49), kısmen etkilenme (skor 50- 55), önemli derecede etkilenme (skor 56- 59) ve ağır etkilenme (skor ≥ 60) olarak derecelendirilir.

3.1.4.4 Migren özürlülük değerlendirme ölçeği

Migren Özürlülük Değerlendirme Ölçeği (MIDAS), *Stewart ve ark.* (218) tarafından 2001 yılında geliştirilmiş olup; migren nedeni ile günlük aktivitelerdeki verimlilik düşüşü değerlendirilir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması *Ertaş ve ark.* (219) tarafından yapılmıştır. Bu ölçekte son üç ayda günlük aktivitelerde migren nedeniyle yaşanan engellilik üç alanda (iş/ okul, ev işleri, aile/ sosyal/ eğlence ile ilişkili aktiviteler) beş soru ile değerlendirilir. Ağrı nedeniyle verimliliğin en az %50 azaldığı günler sorgulanarak kaybedilen günlerin sayısı ve migren şiddetine göre; engellilik yok ya da çok hafif (0- 5 gün), hafif (6- 10 gün), orta (11- 20 gün), ağır (>21 gün) düzeyde engellik olarak derecelendirilir.

3.1.4.5 Allodini semptom kontrol listesi

Allodini Semptom Kontrol Listesi (ASKL), *Jakubowski ve ark.* (220) tarafından 2005 yılında geliştirilmiş olup; baş ağrısı nedeni ile ortaya çıkan kutanöz allodini (KA) varlığı değerlendirilir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması *Yalın ve ark.* (221) tarafından yapılmıştır. Migren atağı sırasında, yapıldığında ciltte hoş olmayan his veya ağrıya neden olabilecek 12 eylem (örneğin saç taramak, traş olmak) 6' lı Likert tipi ölçek (0 puan- bunu yapmadım/ hiçbir zaman/ nadiren, 1 puan- yarısından azında, 2 puan- yarısından çoğunda) ile yanıtlanır. Toplam skor 24 olup; KA yok (0- 2 puan), hafif (3- 5 puan), orta (6- 8 puan), ciddi (≥ 9 puan) KA olarak derecelendirilir.

3.1.4.6 Mizofoni anketi

Mizofoni Anketi (MA), *Wu ve ark. (5)* tarafından 2014 yılında geliştirilmiş olup; ses hassasiyeti, tetikleyici sese maruziyetle gelişen mizofoni semptomları, duygular ve davranışlar değerlendirilir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması *Sakarya ve ark. (62)* tarafından yapılmıştır. Anketin orijinali üç bölümden oluşmaktadır. “Mizofoni Semptom Ölçeği” adlı ilk bölüm, belirli seslere (örneğin burundan kaynaklanan sesler, tekrar eden tıkırtılar) hassasiyeti sorgulayan yedi ifadeden oluşur ve her bir ifade 5’ li Likert tipi ölçek (0- kesinlikle doğru değil; 1- nadiren doğru, 2- bazen doğru, 3- sıklıkla doğru, 4- her zaman doğru) ile yanıtlanır. “Mizofoni Duygu ve Davranışlar Ölçeği” adlı ikinci bölüm ise tetikleyici seslere karşı oluşan duygu ve davranışları (örneğin endişeli sıkıntılı hissetme, ortamdan kaçınma) sorgulayan on ifadeden oluşur ve her bir ifade 5’ li Likert tipi ölçek (0- hiçbir zaman, 1- nadiren, 2- bazen, 3- sıklıkla, 4- her zaman) ile puanlanır. Bu 17 ifadenin toplamından oluşan skor 0 ile 68 arasında değişir ve yüksek skorlar ağır etkilenmeyi gösterir. Anketin son bölümünü, Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü Global Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (*National Institute of Mental Health Global Obsessive-Compulsive Scale*)’ nden uyarlanan “Mizofoni Şiddet Ölçeği” oluşturur (222). Katılımcılardan hassasiyeti olan seslerin sayısını, derecesini ve günlük yaşamını ne kadar engellediğini “1– 15” arasında değişen skaladan seçmesi istenir. Mizofoni Şiddet Ölçeği’ nde ≥ 7 skorlar klinik olarak anlamlı mizofoniyi (en az orta derecede ses hassasiyeti) ifade etmektedir. Ancak bu klinik kesim noktası mizofoni semptomları olan bireylerde doğrulanmamıştır.

Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışmasının açılımlayıcı ve doğrulayıcı faktör analizlerinde anketin ikinci bölümü “Mizofoni Duygu ve Davranışları- Kaçınma ve İçselleştirme” ve “Mizofoni Duygu ve Davranışları- Saldırganlık ve Dışsallaştırma” olmak üzere iki kısma ayrılmıştır. Bu çalışmada anket bu şekliyle kullanılmıştır.

3.1.4.7 Depresyon anksiyete stres ölçeği

Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği (DASS-21), *Loviond ve ark. (223)* tarafından 1995 yılında geliştirilmiş olup, DASS-42 Ölçeği' nin kısaltılmış halidir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması *Sarıçam (224)* tarafından yapılmıştır. Bu ölçek; depresyon, stres ve anksiyete belirtilerinin her biri için yedi olmak üzere toplam 21 ifadeden oluşur. Son bir hafta göz önünde bulundurularak her bir ifade 4' lü Likert tipi ölçek (0- hiçbir zaman, 1- bazen/ ara sıra, 2- oldukça sık, 3- her zaman) ile yanıtlanır. Depresyon ölçeği ile hayatın anlamsızlığı, olumsuz düşünceler, isteksizlik, üzüntü, değersizlik duyguları; anksiyete ölçeği ile panik, korku ve yarattığı otonomik yanıtları; stres ölçeği ise öfke, sabırsızlık, tolerans yoksunluğu gibi durumlar değerlendirilir. Depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin her biri için 0 ile 21 arasında puanlar elde edilir. Elde edilen puanların eşik değerleri aşması, bireyin bu problemlere sahip olabileceğini gösterir. Depresyon klinik yok (0- 4 puan), hafif (5- 6 puan), orta (7- 10 puan), şiddetli (11- 13 puan), aşırı şiddetli (≥ 14 puan); anksiyete klinik yok (0- 3 puan), hafif (4- 5 puan), orta (6- 7 puan), şiddetli (8- 9 puan), aşırı şiddetli (≥ 10 puan); stres klinik yok (0- 7 puan), hafif (8- 9 puan), orta (10- 12 puan), şiddetli (13- 16 puan), aşırı şiddetli (≥ 17 puan) şeklinde klinik olarak derecelendirilir.

3.1.4.8 Yale-Brown obsesyon ve kompulsiyon ölçeği – öz bildirim formu

Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği- Öz Bildirim Formu, *Baer ve ark. (225)* tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir. Bu ölçek 1989 yılında *Goodman ve ark. (80,81)* tarafından tasarlanan Y- BOCS- Uzman Değerlendirme Anketi ile aynı yapıdadır. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması *Koçoğlu ve Bahtiyar (226)* tarafından yapılmıştır. Ölçekte ilk olarak obsesyon ve kompulsiyonun tanımı yapılmakta ve örnekler verilmektedir. Ardından katılımcıların son bir haftayı göz önünde bulundurarak beş adet obsesyon ve aynı sayıda kompulsiyon ifadesini derecelendirmesi istenmektedir. Her bir ifade 5' li Likert tipi ölçek (0- hiç, 1- hafif, 2- orta, 3- ağır, 4- çok ağır) ile yanıtlanır. Ölçek ile obsesyon ve kompulsiyonlara

harcanan zaman, hayatı etkileme derecesi ve gösterilen direnç değerlendirilir. Toplam skor 40 olup; klinik yok (0- 7 puan), hafif (8- 15 puan), orta (16- 23 puan), şiddetli (21- 31 puan), aşırı şiddetli (32- 40 puan) şeklinde klinik olarak derecelendirilir.

3.1.5 Verilerin istatistiksel analizi

Tanımlayıcı analizler sunulurken, veriler, kategorik değerler için veri sayısı ve yüzdeler, sayısal veriler için ortalama, standart sapma, medyan ve aralık olarak özetlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Normallik Testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal veriler için karşılaştırma t-testi veya Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik veri grupları arasındaki ilişki ki-kare ve iki örnek oran testi ile araştırıldı. Tüm istatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD, 2005) kullanılarak gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

3.2 Gereç ve Yöntem – İkinci Kısım

3.2.1 Araştırmanın tipi

Bu araştırma, kesitsel, bir olgu grubunda elektrofizyolojik ölçüm çalışması olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın başlangıcında, tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.2.2 Araştırmanın yeri ve zamanı

Araştırma, 01.06.2023- 30.09.2023 tarihleri arasında Acıbadem Maslak Hastanesi Elektrofizyoloji Laboratuvarı' nda tamamlanmıştır.

3.2.3 Araştırmanın örneklemi

Çalışmanın birinci kısmında araştırmaya dahil edilen katılımcılardan, aşağıdaki kriterlere uygun olarak, 24 katılımcı seçilerek mizofonik migrenliler (M-M), mizofonik olmayan migrenliler (M-MO) ve mizofonik olmayan kontroller (K- MO) olmak üzere 3 ayrı grup oluşturulmuştur. Tüm katılımcılar görme ve işitmelerinin normal olduğunu beyan etmişlerdir.

Çalışmadan dışlama ölçütleri;

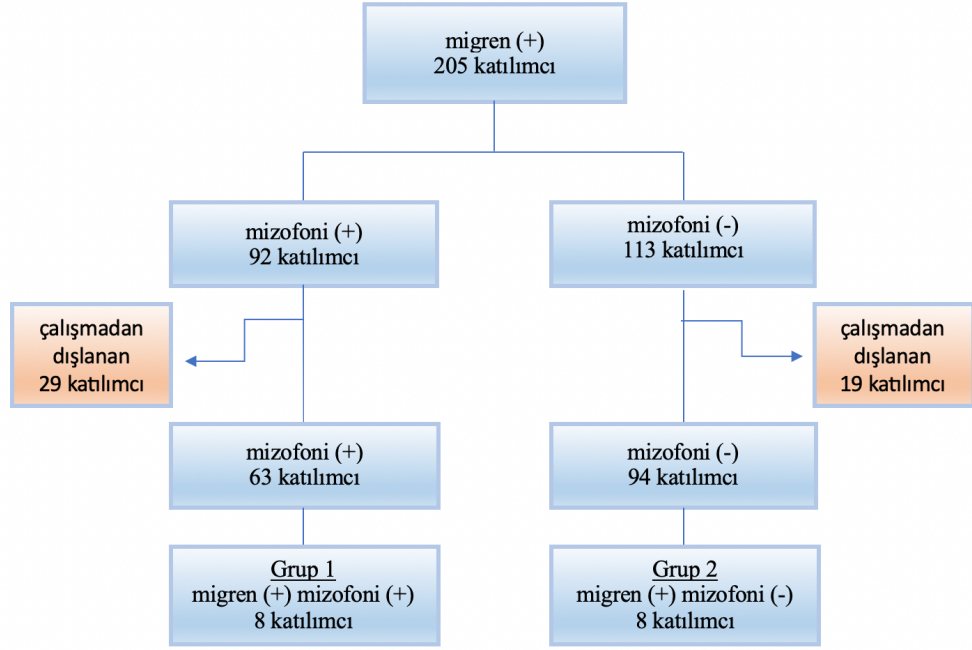
- 1) Bilinen periferik sinir hastalığı veya periferik sinirleri etkileyebilecek genetik, toksik, enfeksiyöz, metabolik (DM, renal yetmezlik, hepatik yetmezlik gibi) komorbiditelerin varlığı,
- 2) Bilinen kardiyak ritim bozuklukları (ventriküler/ supraventriküler taşikardi, bradikardi vb.) ve/ veya kalp hastalığının olması,
- 3) Kardiyak refleksleri etkileyecek (α veya β blokör, diüretik, kalsiyum kanal blokörü, ACE inhibitörü, anti-aritmik, antikolinerjik) ilaç kullanmak (59,227),
- 4) DASS-21' de çok şiddetli depresyon, anksiyete ve stres ve/ veya Y- BOCS- ÖBF' şiddetli OKB komorbiditelerine sahip olmak,
- 5) Migren hastaları için akut atak döneminde olmak

şeklinde belirlenmiştir.

3.2.3.1 Grupların oluşum protokolü

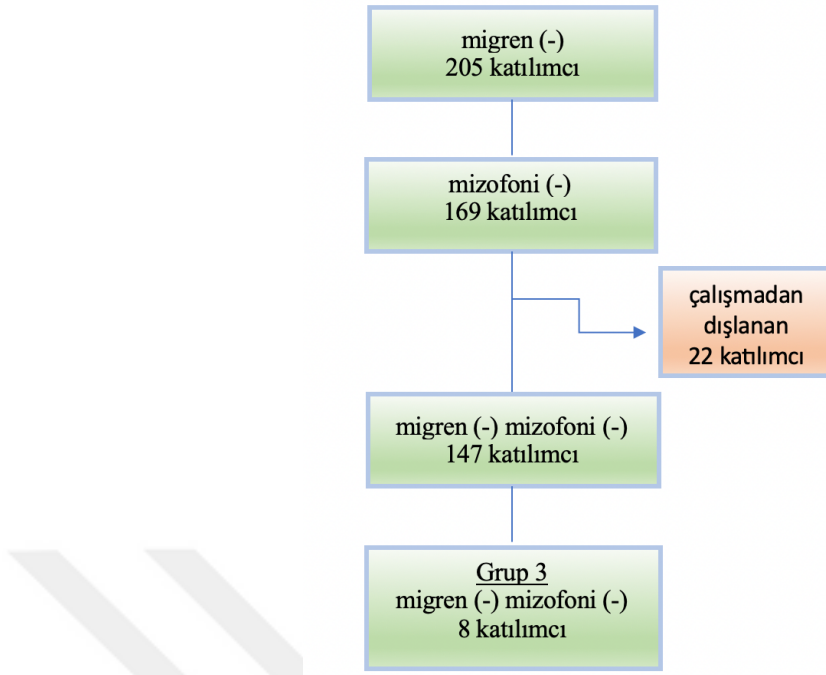
Grup 1: Bu grup mizofonik migrenli 8 katılımcıdan oluşmaktadır. Çalışmaya katılan 205 migren hastasının 92' si mizofoni anketinde kesim değeri ≥ 7 'yi açarak mizofonik olarak değerdendirilmiştir. Bu deneklerden 29'u kriterlere uymadığı için çalışmadan dışlanmıştır. Kalan 63 katılımcı, mizofoni semptom ölçeği total puanlarına göre büyükten küçüğe doğru sıralanmıştır. Yukarıdan aşağıda doğru çalışmayı kabul eden 8 denek "migren (+) mizofoni (+)" grubuna dahil edilerek otonomik teste tabii tutulmuştur (Bkz. şekil 6).

Grup 2: Bu grup mizofonik olmayan migrenli 8 katılımcıdan oluşmaktadır. Çalışmaya katılan 205 migren hastasının 113' ü mizofoni anketinde kesim değeri < 7 ' nin altında kalarak mizofonik değil şeklinde değerdendirilmiştir. Bu deneklerden 19' u kriterlere uymadığı için çalışmadan dışlanmıştır. Kalan 94 katılımcı, mizofoni semptom ölçeği total puanlarına göre küçükten büyüğe doğru sıralanmıştır. Yukarıdan aşağıda doğru çalışmayı kabul eden ve Grup 1 ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 8 denek "migren (+) mizofoni (-)" grubuna dahil edilerek otonomik teste tabii tutulmuştur (Bkz. şekil 6).



Şekil 6. Grup 1 ve Grup 2 oluşum şeması

Grup 3: Bu grup mizofonik olmayan 8 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Çalışmaya katılan 205 kontrol hastasının 169’ u mizofoni anketinde kesim değeri < 7 nin altında kalarak mizofonik değil şeklinde değerlendirilmiştir. Bu deneklerden 22’ si kriterlere uymadığı için çalışmadan dışlanmıştır. Kalan 147 katılımcı, mizofoni semptom ölçeği total puanına göre küçükten büyüğe doğru sıralanmıştır. Yukarıdan aşağıda doğru çalışmayı kabul eden ve ilk iki grup ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 8 denek “migren (-) mizofoni (-)” grubuna dahil edilerek otonomik teste tabii tutulmuştur (Bkz. Şekil 7).



Şekil 7. Grup 3 oluşum şeması

3.2.3.2 Otonomik teste katılım sınırlamaları

Otonomik test öncesi, katılımcılara aşağıdaki uyarılar yapılmış ve bu uyarıları dikkate almayan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu uyarılar fizyolojik testin;

- 1) 24 saat öncesinden itibaren alkollü ve kafeinli içeceklerden kaçınılması,
- 2) 48 saat öncesinden itibaren orta ve yüksek derece fiziksel aktiviteler yapılmaması,
- 3) 3 saat öncesinden itibaren yemek yenmemesi ve sigara tüketilmemesi,
- 4) 15 dakika öncesinden itibaren katılımcıların 25 °C oda sıcaklığında sakın ve oturur pozisyonda bulunması, bu şekilde cilt sıcaklığının 32 °C' ye sabitlenmesi (228),

şeklinde belirlenmiştir.

3.2.4 Veri toplama araçları

Veri toplama süreci aşağıdaki sıra ile gerçekleşmiştir:

- 1) Grup 1' deki katılımcılar Ses Hassasiyeti Anketi (Ek 10)' ni tamamlamışlardır.
- 2) Tüm katılımcılar Hiperakuzi Ölçeği (Ek 11)' ni doldurmuştur.
- 3) Katılımcılar KHD ölçümüne tabii tutulmuştur.
- 4) KHD ölçümü sırasında, tüm katılımcıların izledikleri her video klip seti sonrasında olmak üzere toplamda 3 adet Numerik Analog Skala (Ek 12) ile rahatsızlık dereceleri kaydedilmiştir.

3.2.4.1 Ses hassasiyeti veri formu

Ses hassasiyeti veri formu Grup 1' de yer alan mizofonik katılımcılara yönelik olarak araştırmacılar tarafından çalışma için tasarlanmıştır. Formda ses hassasiyetinin başlangıç yaşı, eşlik eden kulak çınlamasının ve ailede ses hassasiyetinin varlığı, ses hassasiyetini azaltan ve arttıran durumlar, mizofonik uyaranların migren ataklarını tetikleyici fonksiyonunun olup olmadığı, günlük hayatta ses hassasiyetine harcanan zaman ve ses hassasiyetinin iş/ sosyal hayata etkisi ve ayrıca kişilerin bu konuda uzman yardımı alıp almadığı sorgulanmıştır.

3.2.4.2 Khalfa hiperakuzi ölçeği

Khalfa Hiperakuzi Ölçeği, *Khalfa ve ark. (229)* tarafından 2002 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması *Erinç ve Demirsu (230)* tarafından yapılmıştır. Ölçek iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm katılımcıların işitme sorunu, geçmiş gürültü maruziyeti ve gürültüye karşı toleransını içeren 3 sorudan oluşmakta olup, bu bölüm puanlamaya dahil edilmemektedir. İkinci bölüm ise seslerin algılanması ve günlük hayata etkilerini 3 faktör üzerinden (dikkat, sosyal, duyu) inceleyen 14 ifadeden oluşmaktadır. Her bir ifade 4' lü Likert tipi ölçek (0- hayır; 1- biraz; 2- oldukça; 3- çok fazla) ile yanıtlanır. Toplam skor 0 ile 42 arasında olup, 28 ve üstü puanlar hiperakuzi olarak değerlendirilir.

3.2.4.3 Numerik analog skala

Numerik Analog Skala (NAS), *Albersnagel (231)* tarafından 1988 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması *Aydın ve ark. (232)* tarafından yapılmıştır. Ölçeğin orijinal versiyonunda 4 faktörlü bir yapı (disfori, kaygı, düşmanlık, olumlu duygu) önerilmiş olsa da faktör analizi yapılmamıştır. Bu sayede, çalışmanın amacına uygun olarak farklı faktörler de kullanılabilir. Bu çalışmada, katılımcıların izledikleri her video- klip seti sonrası hissettikleri rahatsızlık derecelerinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Katılımcıların o an yaşadığı rahatsızlık duygusunu 0 ile 10 arasında sözel olarak puanlaması istenmiştir. Skala üzerinde 0 puan, söz konusu duygunun hiç hissedilmediğini, 10 puan ise o duygunun en yüksek düzeyde hissedildiğini ifade eder. Bu ölçek ile katılımcıların hissettikleri rahatsızlık dereceleri nicel olarak elde edilmiş ve gruplar arası karşılaştırılmıştır.

3.2.4.4 Kalp atış hızı değişkenliği

Kalp atış hızı değişkenliği (KHD), ilk kez *Hon ve Lee* (1965) (233) tarafından tanımlanmış, ilk ölçüm testini *Wheeler ve Watkins* (1973) (234) geliştirmiştir. Kalbin atımları sinoatriyal düğümde yer alan *pacemaker sistemi* ile otomatik olarak gerçekleştirilir. Bununla birlikte kalp hızı solunum, termoregülasyon, baroreflaksler ve OSS' nin etkisi ile periyodik olarak dalgalanır. KHD, OSS' nin sempatik ve parasempatik dallarının innervasyonuna bağlı olarak ardışık iki kalp atımı arasındaki sürede meydana gelen değişimleri ifade eder (235). Parasempatik sinir sistemi (PSS), dinlenim durumunda *nervus vagustan* salınan asetilkolin aracılığı ile muskarinik reseptörler üzerinden kalp atış hızını ve atriyoventriküler iletimi yavaşlatarak R- R intervalinin uzamasına; sempatik sinir sistemi (SSS) ise fizyolojik veya psikolojik stres altında katekolamin aracılığı ile β reseptörleri üzerinden tam tersi bir etkiye neden olur (236). Bu kardiyak tonus değişkenliği içsel ve dışsal uyaranlara (metabolik, duygusal stres, solunum, efor gibi) karşı homeostatik dengeyi sağlamak için nörokardiyak fizyolojinin bir parçasıdır. Yüksek KHD iyi kardiyak adaptasyonun göstergesidir. KHD sirkadiyen ritme sahiptir ve gece PSS, gündüz ise SSS etkisi altındadır (237).

Kalbin OSS aracılığı ile duyuşal uyaranlara verdiği tepki (KHD) elektrofizyolojik olarak otonom test veya elektrokardiyogram (EKG) eşliğinde invaziv olmayan, pratik ve tekrarlanabilir biçimde ölçülebilir. Bir tam gün süren zaman tabanlı (*time domain*) ve dakikalar içinde sonuç alınan frekans tabanlı (*frequency domain*) olmak üzere iki farklı ölçüm yöntemi bulunmaktadır (238).

Esas olarak sinoatriyal düğüm aktivitesini yansıtan P dalgaları olsa da R dalgalarının tespiti daha kolay olduğundan analizde R- R intervali kullanılır (4). R- R aralık değişkenliği (RRAD %), en uzun R- R aralığından en kısa R- R aralığının çıkarılıp, ortalama R- R aralığına bölünmesi ve elde edilen değerin 100 ile çarpılması şeklinde hesaplanır $[(RR \text{ maksimum} - RR \text{ minimum}) \times 100 / RR \text{ ortalama}]$. İstirahat sırasında (% istirahat) ve tetikleyici uyarı sonrası (% tetikleyici) elde edilen değerlerin farkları değerlendirilir. Değerlendirmenin anlamlı olması için anormal atımlar temizlenmeli ve kayıtların en az % 85' i normal atımları içermelidir (239).

3.2.5 Çalışma protokolü

Elektrofizyolojik ölçüm Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu tarafından önerilen protokole (*Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology*) göre yapıldı (240). Testler sırasında 5 kanallı EMG- UP cihazı (*Synergy; Natus Neurology Incorporated, Middleton, USA*) kullanıldı.

3.2.5.1 Hazırlık protokolü

Ölçümlerin tamamı, diurnal ritmin otonomik fonksiyonlara etkisini en aza indirmek amacıyla saat 9:00 ile 13:00 arasında yapıldı (241). Deney süresince oda sıcaklığı 25 °C' de sabit tutuldu. Katılımcılar, test öncesi 15 dakika boyunca oturur pozisyonda bekletildi ve bu sırada gerekli anketleri doldurdu. Ardından muayene sedyesinde, kafaları yerden 30 derece yukarıda olacak şekilde yatırılarak supin pozisyona alındı ve kulaklığı rahat edecekleri şekilde takmaları istendi. Diagonal

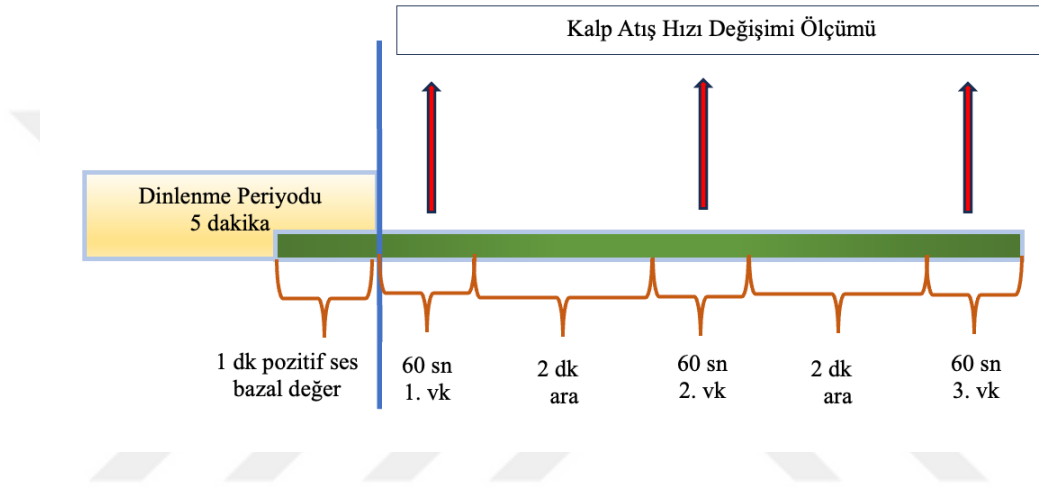
olarak 13.6 inçlik bir m n t r göz seviyesinden 40 cm uzaklığa yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra hastaların bulundukları pozisyonda rahat olmaları, normal nefes alıp vermeleri, test sırasında mümkün olduğunca hareket etmemeleri,  ks rmemeleri ve ıkınmamaları istendi, aksi halde testler tekrarlandı. Hazırlık aşaması tamamlandıktan sonra odanın ışığı loş hale getirildi ve dışarıdan gelen her türlü uyarı ve sesin önüne geçildi (240).

3.2.5.2 Tetikleyici uyaran protokolü

Test sırasında görüntü ve ses içeren dört farklı video klip kullanıldı. Katılımcılara öncelikle 60 saniyelik pozitif ses ve görüntü içeren bir video klip izletildi. Bu klip, meditasyon müziği ve doğa manzarasından oluşuyordu. Bu sırada, sistem ve çalışma protokolleri katılımcılara detaylı bir şekilde açıklandı. Ayrıca katılımcılardan ses seviyesini kendi tercih ettiklerine göre ayarlamaları istendi. Böylece rahat bir ses seviyesi bulunarak hiperakuzinin önlenmesi amaçlandı (29). Deneyin devamında, ses seviyesi değiştirilmeden sabit tutuldu. Bu ilk video klip esnasında monitöre yansıyan kalp ritminde herhangi bir anomali tespit edilirse test sonlandırılarak katılımcı çalışmadan dışlandı.

Daha sonra katılımcılara, nötr, mizofonik ve rahatsız edici ses ve görüntülerden oluşan diğer video klipler rastgele izletildi (55). Her video klip setinde, aynı gruptan üç farklı ses ve görüntüler kullanıldı. Video klipler uyaranların tekrar edici özelliğini de ortaya çıkarmak amacıyla 20 saniye olmak üzere 60 saniye uzunluğunda düzenlendi. Nötr sesler olarak; dalga, doğa ve yağmur sesleri seçildi. Mizofonik sesler olarak; yemek yeme, klavyede yazı yazma ve saat tik tak sesleri tercih edildi. Rahatsız edici sesler olarak ise; kadın çığlığı, paslı demir ve diş hekimi aletlerinin sesleri kullanıldı. Ses seviyeleri *Adobe Audition CC (v10.0.0.130, Adobe Systems Incorporated, 2017)* pogramı ile 70 desibel (dB) HL' ye sabitlendi. Sesler 20 Hz- 20

kHz frekans hassasiyetine ve 32 ohm empedansa sahip *JBL TUNE 500* kablolu kulaklık ile sunuldu. Video klipler *YouTube* ve önceki çalışmaların veri tabanlarından elde edilerek çalışmaya dahil olmayan üç pilot denek üzerinde test edildi (27,36,42).



Şekil 8. Tetikleyici uyaran protokolü

*vk: video klip

Tetikleyici video klipler bloklu bir tasarımda sunuldu (Bkz. Şekil 8) (59). Nört, mizofonik ve rahatsız edici sesleri içeren video kliplerin sırası *random number generator* ile rastgele seçildi. Her video klipten sonra 2 dakika ara verildi ve bu süre zarfında katılımcıların izledikleri klip seti sonrası duydukları rahatsızlık derecesini 0-10 arasında sözlü olarak puanlamaları istendi. Bu değerlendirme deney yürütücüsü tarafından NAS ölçeğine kaydedildi. Deney toplamda 7 dakika sürdü. Çekim sırasında herhangi bir artefakt olduğunda, video klipler yeniden rastgele seçilerek çekim tekrarlandı.

3.2.5.3 Kalp hızı değişkenliği (R- R interval varyasyonu) protokolü

Elektrotlar yerleştirilmeden önce katılımcıların göğüs duvarında ve üst extremitelerinde yerleştirilecek alanlar alkol ile temizlendi. Aktif kayıt elektrotu sol midklaviküler hat 5. interkostal aralığa (kalbin apeksi), referans kayıt elektrotu ise 4. interkostal aralıkta sternum komşuluğuna sabitlendi. Çift toprak elektrot sağ ve sol üst ekstremitede iç kola yerleştirildi. Cihazın filtre ayarı kas artefaktlarını baskılamak için 5- 100 Hz, duyarlılık 1 mV/ Divizyon (D) (100- 200 mV), süpürme aralığı 500 msn/ Divizyon olarak ayarlandı.

Elde edilen EKG kaydında ilk QRS kompleksindeki ilk R tepesi tetikleyici potansiyel olarak alındı ve takip eden QRS kompleksindeki R tepe noktasına kadar olan mesafedeki değişkenliğin KHD' yi temsil ettiği kabul edildi. R- R aralık değişkenliği (RRAD %), en uzun R- R aralığından en kısa R- R aralığının çıkarılıp, ortalama R- R aralığına bölünmesi ile elde edilen değer 100 ile çarpılması şeklinde hesaplandı $[(RR \text{ maksimum} - RR \text{ minimum}) \times 100 / RR \text{ ortalama}]$. Hesaplamalar *Synergy Keypoint* EMG cihazındaki mikroişlemci ile otomatik olarak yapıldı. Yirmi ardışık trase kaydedildi, üst üste bindirildi ve değerlendirme için yazdırıldı.

3.2.6 Verilerin istatistiksel analizi

Tanımlayıcı analizler sunulurken, veriler, kategorik değerler için veri sayısı ve yüzdeler, sayısal veriler için ortalama, standart sapma, medyan ve aralık olarak özetlendi. Gruplar arasında sayısal veriler ve kategorik veri grupları arasındaki ilişki nonparametrik testler kullanılarak araştırıldı. Tüm istatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD, 2005) kullanılarak gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

4 BULGULAR

4.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nun Karşılaştırması

4.1.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nun demografik verileri

Çalışmanın birinci kısmına toplam 205 migren hastası (MG) ile yaş ve cinsiyet olarak eşlenen 205 sağlıklı gönüllü kontrol (KG) dahil edildi. Tablo 4.1.1' de gruplara ait demografik veriler sunulmaktadır. Her iki grup arasında cinsiyet ($p=1,00$), yaş ortalaması ($p=0,956$), eğitim düzeyi ($p=0,606$), sigara kullanımı ($p=0,752$), alkol tüketimi ($p=0,925$) ve fiziksel aktivite ($p=0,092$) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. MG' de ailede migren varlığı KG' ye göre [$n=131$ (%63,9)'a karşı $n=41$ (%20); $p<0,001$] istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi.

Tablo 4.1.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nun demografik verileri

	MG N=205 N (%)	KG N=205 N (%)	p
Kadın	173 (84.4)	173 (84.4)	1.00
Erkek	32 (15.6)	32 (15.6)	
Yaş (Ortalama, SD)	36.50 (9.48)	36.55 (10.09)	0.956
Eğitim Düzeyi			
ilk ve orta öğretim	1 (0.5)	0 (0)	0.606
Lise	24 (11.7)	24 (11.7)	
üniversite	180 (87.8)	181 (88.3)	
Sigara Kullanımı	65 (31.7)	69 (33.7)	0.752

Tablo 4.1.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ nun demografik verileri (devam)

Alkol Tüketimi				
	kullanmıyor	80 (39.0)	80 (39.0)	0.925
	ayda 1-3/ adet	101 (49.3)	104 (50.7)	
	haftada 1-3/ adet	22 (10.7)	20 (9.8)	
	her gün düzenli	2 (1.0)	1 (0.5)	
Fiziksel Aktivite				
	yapmıyor	86 (42.0)	88 (42.9)	0.092
	ayda 1-3/ defa	32 (15.6)	48 (23.4)	
	haftada 1-3/ defa	73 (35.6)	62 (30.2)	
	her gün düzenli	14 (6.8)	7 (3.4)	
Ailede Migren Varlığı				
	Var	131 (63.9)	41 (20)	p<0.001
	Yok	74 (36.1)	164 (80)	

*N:Olgu Sayısı, MG: Migren Grubu, KG: Kontrol Grubu, SD: Standart Deviasyon, p<0,05

4.1.2 Migren Grubu’ nun klinik özellikleri

Migren Grubu’ nda yer alan 205 migren hastasının 110 (%53,7)’ u seyrek epizodik, 49 (%23,9)’ u sık epizodik, 46 (%22,4)’ sı kronik migrene sahipti. Migren başlangıç yaş ortalaması 22,34 (8,77) olup, katılımcıların ortalama 14,11 (9,95) yıldır migren tanıları ve son bir ayda ortalama 8,6 (6,74) baş ağrılı günleri mevcuttu. Hastaların 119 (%58,1)’ unda migrenle ilişkili orta- şiddetli düzeyde özürllülük tespit edildi. Katılımcıların 139 (%67,8)’ u koruyucu tedavi altındaydı ve kronik migrenlilerin 29 (%63,0)’ unda İAKBA bulunuyordu. (Tablo 4.1.2.1)

Tablo 4.1.2.1 Migren Grubu’ nun klinik özellikleri

Migren Özellikleri		MG N=205 N (%)
Migren Sıklığı		
	seyrek epizodik	110 (53.7)
	sık epizodik	49 (23.9)
	kronik migren	46 (22.4)
Migren Tipi		
	Aurasız	152 (74.1)
	Auralı	16 (7.8)
	auralı ve aurasız	37 (18.0)
İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı (Kronik Migrenliler)		
	Yok	17 (37.0)
	Var	29 (63.0)
Koruyucu Tedavi Kullanımı		
	Hayır	66 (32.2)
	Evet	139 (67.8)
		Ortalama (SD)
Migren Başlangıç Yaşı		22.34 (8.77)
Migrenli Süre (yıl)		14.11 (9.95)
Son 1 Aydaki Baş Ağrılı Gün Sayısı		8.60 (6.74)
MIDAS-A		23.16 (18.77)
MIDAS-B		7.26 (1.52)
MIDAS Total		19.91 (21.54)
MIDAS Grade		
	1	42 (20.5)
	2	44 (21.5)
	3	50 (24.4)
	4	69 (33.7)

*N: Olgu Sayısı, MG: Migren Grubu, MIDAS: Migren Özürölülük Değerlendirme Ölçeğı, SD: Standart Deviasyon

Migren Grubu' nda yer alan 205 hastanın %65,9' unda hafif ile şiddetli düzey arasında değişen allodini, %90,7' sinde iktal fotofobi, %93,2' sinde iktal fonofobi, %74,6' sında iktal osmofobi tespit edildi. (Tablo 4.1.2.2)

Tablo 4.1.2.2 Migren Grubu' nun iktal fotofobi, fonofobi, osmofobi açısından değerlendirmesi ve ASKL' ne göre allodini skorları

Migren Özellikleri	MG N=205 N (%)			
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Allodini Skoru (ASKL)	70 (34.1)	59 (28.8)	46 (22.4)	30 (14.7)
İktal Fotofobi	19 (9.3)	18 (8.8)	53 (25.9)	115 (56.1)
İktal Fonofobi	14 (6.8)	16 (7.8)	64 (31.2)	111 (54.1)
İktal Osmofobi	52 (25.4)	22 (10.7)	40 (19.5)	91 (44.4)

*N: Olgu Sayısı, MG: Migren Grubu, ASKL: Allodini Semptom Kontrol Listesi

4.1.3 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' ndaki komorbid hastalıklarının karşılaştırması

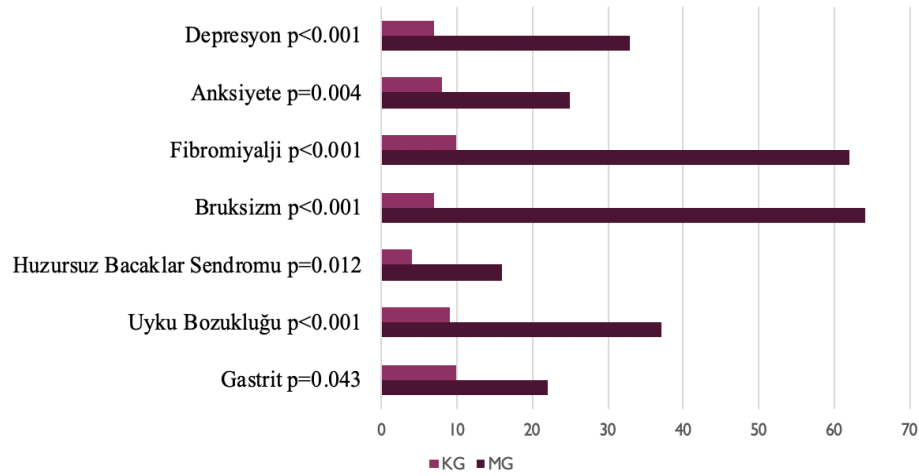
Eşlik eden hastalıklar sorgulandığında, MG' da depresyon ($p<0,001$), anksiyete ($p=0,004$), fibromiyalji ($p<0,001$), bruksizm ($p<0,001$), huzursuz bacaklar sendromu ($p=0,012$), uyku bozuklukları ($p<0,001$) ve gastrit ($p=0,041$) istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. (Tablo 4.1.3)

Sorgulanan diğer hastalıklardan tiroid bozuklukları ($p=0,243$), hipertansiyon ($p=1,000$), diyabetes mellitus ($p=1,000$), hiperlipidemi ($p=0,372$), serebrovasküler hastalıklar ($p=1,000$) ve diğer baş ağrıları ($p=1,000$) arasında iki grup arasında istatistiksel açıdan fark görülmedi.

Tablo 4.1.3. Migren Grubu ve Kontrol Grubu arasında istatistiksel açıdan fark olan komorbid hastalıklar

Komorbid Hastalıklar	MG N=205 N (%)	KG N=205 N (%)	p
Depresyon	33 (16.1)	7 (3.4)	<0.001
Anksiyete	25 (12.2)	8 (3.9)	0.004
Fibromiyalji	62 (30.2)	10 (4.9)	<0.001
Bruksizm	64 (31.2)	7 (3.4)	<0.001
Huzursuz Bacaklar Sendromu	16 (7.8)	4 (2.0)	0.012
Uyku Bozukluğu	37 (18.0)	9 (4.4)	<0.001
Gastrit	22 (10.7)	10 (4.9)	0.043

* N: Olgu Sayısı, MG: Migren Grubu, KG: Kontrol Grubu, $p<0,05$



Şekil 8. MG ve KG arasında istatistiksel açıdan fark olan komorbid hastalıklar

4.1.4 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nun DASS- 21 ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması

İki grup arasında DASS- 21 ölçek puanları karşılaştırıldığında, MG' de KG' ye kıyasla DASS- Depresyon Total Skoru ($p=0,004$), DASS- Anksiyete Total Skoru ($p<0,001$) ve DASS- Stres Total Skoru ($p<0,001$) istatistiksel olarak yüksek bulundu. Y- BOCS- ÖBF' na göre Total Obsesyon ($p=0,016$), Total Kompulsiyon ($p=0,038$) ve Total Obsesyon ve Kompulsiyon ($p=0,024$) skorları istatistiksel olarak MG' de daha yüksek bulundu. (Tablo 4.1.4)

Tablo 4.1.4. Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nun DASS- 21 ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması

Ölçümler		MG N=205 N (%)	KG N=205 N (%)	p
DASS- Depresyon				
	Normal	112 (54.6)	145 (70.7)	0.004
	Hafif	32 (15.6)	28 (13.7)	
	Orta	28 (13.7)	20 (9.8)	
	İleri	21 (10.2)	8 (3.9)	
	çok ileri	12 (5.9)	4 (2.0)	
DASS- Anksiyete				
	Normal	100 (48.8)	139 (67.8)	<0.001
	Hafif	40 (19.5)	29 (14.1)	
	Orta	24 (11.7)	22 (10.7)	
	İleri	20 (9.8)	9 (4.4)	
	çok ileri	21 (10.2)	6 (2.9)	
DASS- Stres				
	normal	115 (56.1)	150 (73.2)	<0.001
	hafif	21 (10.2)	27 (13.2)	
	orta	35 (17.1)	22 (10.7)	

Tablo 4.1.4. Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ nun DASS- 21 ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması (devam)

	ileri	25 (12.2)	6 (2.9)	
	çok ileri	9 (4.4)	0 (0)	
Y- BOCS Total Obsesyon				
	subklinik	129 (62.9)	137 (66.8)	0.016
	hafif	69 (33.7)	63 (30.7)	
	orta	7 (3.4)	5 (2.4)	
Y- BOCS Total Kompulsiyon				
	subklinik	141 (68.8)	161 (78.5)	0.038
	hafif	61 (29.8)	43 (21.0)	
	orta	3 (1.5)	1 (0.5)	
Y- BOCS Total Obsesyon Kompulsiyon				
	subklinik	90 (43.9)	106 (51.7)	0.024
	hafif	46 (22.4)	46 (22.4)	
	orta	46 (22.4)	40 (19.5)	
	şiddetli	20 (9.8)	12 (5.9)	
	çok şiddetli	3 (1.5)	1 (0.5)	

*N: Olgu Sayısı, MG: Migren Grubu, KG: Kontrol Grubu, DASS: Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği, Y- BOCS: Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsyon Ölçeği, p<0,05

4.1.5 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ nun DASS- 21, Y- BOCS- ÖBF, HIT-6 ve baş ağrısı VAS skorlarının karşılaştırması

Baş ağrısına yönelik sorgulanan VAS [MG 7,26 (1,52)’ e karşı KG 3,11 (1,41); p<0,001] ve HIT-6 [MG 65,22 (6,42)’ e karşı KG 42,90 (6,06); p<0,001] değerleri MG’ de KG’ den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (Tablo 4.1.5)

Tablo 4.1.5. Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ nun DASS- 21 Ölçeği’ ne göre depresyon, anksiyete, stres ve Y- BOCS- ÖBF’ ye göre obsesyon ve kompulsiyon, HIT-6 ve baş ağrısı VAS skorlarının karşılaştırılması

	MG N=205 Ortalama (SD)	KG N=205 Ortalama (SD)	p
HIT- 6	65.22 (6.42)	42.90 (6.06)	<0.001
VAS	7.26 (1.52)	3.11 (1.41)	<0.001
DASS-Depresyon Total Skoru	5.20 (4.66)	3.34 (3.50)	<0.001
DASS-Anksiyete Total Skoru	4.63 (3.91)	2.95 (2.82)	<0.001
DASS-Stres Total Skoru	7.76 (4.44)	5.41 (3.52)	<0.001
Y-BOCS Obsesyon Total Skoru	6.26 (4.88)	5.13 (4.57)	0.016
Y-BOCS Kompulsiyon Total Skoru	5.04 (4.53)	4.16 (4.02)	0.038
Y-BOCS Obsesyon ve Kompulsiyon Total Skoru	11.29 (9.06)	9.36 (8.22)	0.024

*N: Olgı Sayısı, MG: Migren Grubu, KG: Kontrol Grubu, VAS: Görsel Analog Skala, DASS: Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği, Y- BOCS: Yale- Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

Migren Grubu’ nda KG’ ye göre DASS- Depresyon Total Skoru [MG 5,20 (4,66)’ e karşı KG 3,34 (3,50); $p<0,001$], DASS- Anksiyete Total Skoru [MG 4,63 (3,91)’ e karşı KG 2,95 (2,82); $p<0,001$], DASS- Stres Total Skoru [MG 7,76 (4,44)’ e karşı KG 5,41 (3,52); $p<0,001$] ve Y- BOCS- ÖBF’ na göre Total Obsesyon [MG 6,26 (4,88)’ e karşı KG 5,13 (4,57); $p=0,016$], Total Kompulsiyon [MG 5,04 (4,53)’ e karşı KG 4,14 (4,02); $p=0,038$] ve Total Obsesyon ve Kompulsiyon [MG 11,29 (9,06)’ e karşı KG 9,36 (8,22); $p=0,024$] skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. (Tablo 4.1.5)

4.1.6 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nda interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobinin karşılaştırması

İnteriktal fotofobi ($p<0,001$), interiktal fonofobi ($p<0,001$) ve interiktal osmofobi ($p<0,001$) MG' de KG' ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. (Tablo 4.1.6)

Tablo 4.1.6. Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nda interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobinin karşılaştırması

Ölçümler		MG N=205 N (%)	KG N=205 N (%)	p
İnteriktal Fotofobi				
	yok	95 (46.3)	128 (62.4)	<0.001
	hafif	62 (30.2)	64 (31.2)	
	orta	40 (19.5)	13 (6.3)	
	şiddetli	8 (3.9)	0	
İnteriktal Fonofobi				
	yok	67 (32.7)	130 (63.4)	<0.001
	hafif	78 (38.0)	54 (26.3)	
	orta	44 (21.5)	15 (7.3)	
	şiddetli	16 (7.8)	6 (2.9)	
İnteriktal Osmofobi				
	yok	103 (50.2)	121 (59.0)	<0.001
	hafif	29 (14.1)	52 (25.4)	
	orta	48 (23.4)	17 (8.3)	
	şiddetli	25 (12.2)	15 (7.3)	

*N: Olgu Sayısı, MG: Migren Grubu, KG: Kontrol Grubu, $p<0,05$

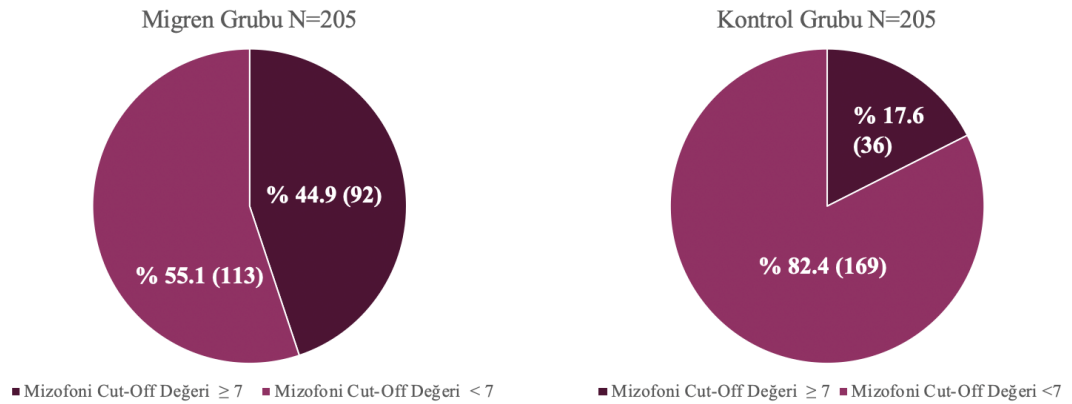
4.1.7 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nun Mizofoni Anketi skorlarının karşılaştırması

Mizofoni Şiddet Ölçeği' nde kesim değeri olan 7' yi geçerek mizofonik kabul edilen kişi sayısı MG' de KG' ye kıyasla [MG (N=92, %44,9)' e karşı KG (N=36, %17,6); $p<0,001$] istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. (Tablo 4.1.7.1)

Tablo 4.1.7.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' nda mizofoni şiddet ölçeği kesim değerlerinin karşılaştırması

Mizofoni Kesme Değeri	MG N=205 N (%)	KG N=205 N (%)	p
<7	113 (55.1)	169 (82.4)	<0.001
>7	92 (44.9)	36 (17.6)	

* N: Olgu Sayısı, MG: Migren Grubu, KG: Kontrol Grubu, $p<0.05$



Şekil 9. MG ve KG' nda mizofoni şiddet ölçeği kesim değerlerinin karşılaştırması

Mizofoni Ölçeği' nin diğer tüm kısımları iki grup arasında karşılaştırıldı. Mizofoni Semptom Ölçeği [MG 16,52 (7,17)' e karşı KG 11,73 (6,70); $p<0,001$], Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme [MG 12,39 (6,28)' e karşı KG 6,71 (5,81); $p<0,001$], Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Saldırganlık ve Dışsallaştırma [MG 5,8 (4,20)' e karşı KG 2,93 (2,96); $p<0,001$], Mizofoni Total Skoru [MG 34,73 (15,13)' e karşı KG 21,37 (13,66); $p<0,001$] ve Mizofoni Şiddet Ölçeği [MG 6,68 (3,17)' e karşı KG 4,10 (2,52); $p<0,001$] gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu. (Tablo 4.1.7.2)

Tablo 4.1.7.2 Migren Grubu ve Kontrol Grubu arasında Mizofoni Anketi' nin karşılaştırması

	MG N=205 Ortalama (SD)	KG N=205 Ortalama (SD)	p
Mizofoni Semptom Ölçeği	16.52 (7.17)	11.73 (6.70)	<0.001
Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme	12.39 (6.28)	6.71 (5.81)	<0.001
Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Saldırganlık ve Dışsallaştırma	5.85 (4.20)	2.93 (2.96)	<0.001
Mizofoni Total Skoru	34.73 (15.13)	21.37 (13.66)	<0.001
Mizofoni Şiddet Ölçeği	6.68 (3.17)	4.10 (2.52)	<0.001

*N: Olgı Sayısı, MG: Migren Grubu, KG: Kontrol Grubu, $p<0,05$

4.2 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' ndaki Mizofonik Katılımcıların Karşılaştırması

4.2.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' ndaki mizofonik katılımcıların demografik verileri

Migren Grubu' ndaki 205 hastanın 92' si Mizofoni Anketi' nde eşik değeri olan 7 ve üzeri puan alarak mizofonik olarak değerlendirildi ve Migren Grubu- Mizofonikler (MG- M) olarak yeniden gruplandırıldı. Benzer şekilde KG' deki 205 katılımcının 36' sı mizofonik olarak değerlendirildi ve Kontrol Grubu- Mizofonikler (KG- M) olarak yeniden gruplandırıldı. Tablo 4.2.1' de gruplara ait demografik veriler sunulmaktadır. Her iki grup arasında cinsiyet ($p=0,683$), yaş ortalaması ($p=0,911$), eğitim düzeyi ($p=0,804$), sigara kullanımı ($p=0,823$), alkol tüketimi ($p=0,902$) ve fiziksel aktivite ($p=0,595$) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. MG- M' de ailede migren varlığı KG- M' ye göre [$n=61$ (%66,3)'a karşı $n=6$ (%16,7); $p<0,001$] istatistiksel olarak daha yüksek oranda tespit edildi.

Tablo 4.2.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' ndaki mizofonik katılımcıların demografik verileri

	MG - M N=92 N (%)	KG - M N=36 N (%)	p
Kadın	85 (92.4)	34 (94.4)	0.683
Yaş (Ortalama, SD)	36.57 (9.03)	36.78 (10.46)	0.911
Eğitim Durumu			
ilk ve orta öğretim	1 (1.1)	0	0.804
lise	9 (9.8)	4 (11.1)	

Tablo 4.2.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcıların demografik verileri (devam)

	üniversite	82 (89.1)	32 (88.9)	
Sigara Kullanımı		30 (32.6)	11 (30.6)	0.823
Alkol Tüketimi				
	kullanmıyor	35 (38.0)	13 (36.1)	0.902
	ayda 1-3/ adet	47 (51.1)	20 (55.6)	
	haftada 1-3/ adet	9 (9.8)	3 (8.3)	
	her gün düzenli	1 (1.1)	0	
Fiziksel Aktivite				
	yapmıyor	43 (46.7)	17 (47.2)	0.595
	ayda 1-3/ defa	13 (14.1)	8 (22.2)	
	haftada 1-3/ defa	30 (32.6)	10 (27.8)	
	her gün düzenli	6 (6.5)	1 (2.8)	
Ailede Migren				
	var	61 (66.3)	6 (16.7)	<0.001
	yok	31 (33.7)	30 (83.3)	

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.2.2 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobinin karşılaştırması

Her iki grup arasında interiktal fotofobi ($p=0,059$), interiktal fonofobi ($p=0,952$), interiktal osmofobi ($p=0,804$) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 4.2.2)

Tablo 4.2.2 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobinin karşılaştırması

Ölçümler		MG- M N=92 N (%)	KG- M N=36 N (%)	p
İnteriktal Fotofobi				
	Yok	31 (33.7)	21 (58,3)	0.059
	Hafif	35 (38.0)	10 (27,8)	
	Orta	22 (23.9)	5 (13,9)	
	Şiddetli	4 (4.3)	0	
İnteriktal Fonofobi				
	Yok	20 (21.7)	7 (19,4)	0.952
	Hafif	33 (35.9)	12 (33,3)	
	Orta	29 (31.5)	12 (33,3)	
	Şiddetli	10 (10.9)	5 (13,9)	
İnteriktal Osmofobi				
	Yok	28 (30.4)	15 (41,7)	0.143
	Hafif	16 (17.4)	10 (27,8)	
	Orta	28 (30.4)	5 (13,9)	
	Şiddetli	20 (21.7)	6 (16,7)	

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, p<0,05

4.2.3 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında komorbid hastalıkların karşılaştırması

Eşlik eden hastalıklar sorgulandığında, MG- M’ de KG- M’ ye kıyasla depresyon (p=0,016), anksiyete (p=0,028), fibromiyalji (p=0,004), bruksizm (p<0,001), uyku bozuklukları (p=0,001) istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. (Tablo 4.2.3)

Tablo 4.2.3 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında komorbid hastalıkların karşılaştırması

Komorbid Hastalıklar	MG- M N=92 N (%)	KG- M N=36 N (%)	p
Depresyon	18 (19.6)	1 (2.8)	0.016
Anksiyete	16 (17.4)	1 (2.8)	0.028
Fibromiyalji	34 (37.0)	4 (11.1)	0.004
Bruksizm	32 (34.8)	1 (2.8)	<0.001
Uyku Bozuklukları	22 (23.9)	0	0.001

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, p<0,05

4.2.4 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcıların DASS- 21 ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması

İki grup arasında DASS- 21 ölçek puanları karşılaştırıldığında, MG- M ve KG- M grupları arasında DASS- Depresyon Total Skoru (p=0,129) ve DASS- Anksiyete Total Skoru (p=0,075) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. DASS- Stres Total Skoru ise ise [MG- M 9,49 (2,29)’ e karşı KG- M 8,19 (1,30); p=0,002] gruplar arasında istatistiksel olarak farklı tespit edildi. İki grup arasında Y- BOCS- ÖBF’ na göre Total Obsesyon (p=0,525), Total Kompulsiyon (p=0,878) ve Total Obsesyon ve Kompulsiyon (p=0,754) skorları istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 4.2.4)

Tablo 4.2.4 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında DASS- 21 ve YBOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması

Ölçümler		MG- M N=92 N (%)	KG- M N=36 N (%)	p
DASS- Depresyon				
	Normal	39 (42.4)	20 (55.6)	0.129
	Hafif	15 (16.3)	6 (16.7)	
	Orta	14 (15.2)	8 (22.2)	
	İleri	15 (16.3)	1 (2.8)	
	çok ileri	9 (9.8)	1 (2.8)	
DASS- Anksiyete				
	Normal	31 (33.7)	19 (52.8)	0.075
	Hafif	17 (18.5)	4 (11.1)	
	Orta	15 (16.3)	9 (25.0)	
	İleri	13 (14.1)	2 (5.6)	
	çok ileri	16 (17.4)	2 (5.6)	
DASS- Stres				
	Normal	31 (33.7)	19 (52.8)	0.042
	Hafif	10 (10.9)	7 (19.4)	
	Orta	23 (25.0)	7 (19.4)	
	İleri	20 (21.7)	3 (8.3)	
	çok ileri	8 (8.7)	0	
Y-BOCS Total Obsesyon				
	Subklinik	46 (50.0)	137 (66.8)	0.525
	Hafif	40 (43.5)	63 (30.7)	
	Orta	6 (6.5)	5 (2.4)	
Y- BOCS Total Kompulsiyon				
	Subklinik	53 (57.6)	161 (78.5)	0.878
	Hafif	37 (40.2)	43 (21.0)	
	Orta	2 (2.2)	1 (0.5)	
Y- BOCS Total Obsesyon ve Kompulsiyon				
	Subklinik	29 (31.5)	106 (51.7)	0.754
	Hafif	19 (20.7)	46 (22.4)	
	Orta	27 (29.3)	40 (19.5)	
	Şiddetli	15 (16.3)	12 (5.9)	
	çok şiddetli	2 (2.2)	1 (0.5)	

4.2.5 Migren Grubu ve Kontrol Grubu'ndaki mizofonik katılımcıların DASS-21, Y- BOCS- ÖBF, HIT- 6 ve baş ağrısı VAS skorlarının karşılaştırması

Baş ağrısına yönelik sorgulanan VAS [MG- M 7,50 (1,54)' e karşı KG- M 3,39 (1,15); $p<0,001$] ve HIT-6 [MG- M 67,13 (6,25)' e karşı KG- M 44,06 (6,06); $p<0,001$] değerleri MG- M' de KG- M' den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (Tablo 4.2.5)

Gruplar arasında DASS- Depresyon Total Skoru [MG- M 6,79 (5,18)' e karşı KG- M 4,39 (3,79); $p<0,129$], DASS- Anksiyete Total Skoru [MG- M 6,04 (4,45)' e karşı KG- M 3,97 (3,22); $p=0,075$] arasında istatistiksel olarak fark olmamakla birlikte, DASS- Stres Total Skoru [MG- M 9,93 (4,61)' e karşı KG- M 7,47 (3,37); $p=0,042$] MG- M' de KG- M' e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. (Tablo 4.2.5)

Her iki grup arasında Y- BOCS- ÖBF Total Obsesyon [MG- M 7,86 (5,05)' e karşı KG- M 8,19 (4,99); $p=0,735$], Total Kompulsyon [MG- M 6,25 (4,89)' e karşı KG- M 6,86 (4,74); $p=0,523$] ve Total Obsesyon ve Kompulsyon [MG- M 14,11 (9,52)' e karşı KG 15,60 (9,43); $p=0,613$] skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (Tablo 4.2.5)

Tablo 4.2.5 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında DASS-21 Ölçeği’ ne göre depresyon, anksiyete, stres ve Y- BOCS- Öz Bildirim Formu’ na göre OKB, HIT-6 ve Baş Ağrısı VAS skorlarının karşılaştırması

	MG- M N=92 Ortalama (SD)	KG- M N=36 Ortalama (SD)	p
HIT- 6	67.13 (6.25)	44.06 (6.06)	<0.001
VAS	7.50 (1.54)	3.39 (1.15)	<0.001
DASS- Depresyon Total Skoru	6.79 (5.18)	4.39 (3.79)	0.129
DASS- Anksiyete Total Skoru	6.04 (4.45)	3.97 (3.22)	0.075
DASS- Stres Total Skoru	9.93 (4.61)	7.47 (3.37)	0.042
Y- BOCS Obsesyon Total Skoru	7.86 (5.05)	8.19 (4.99)	0.525
Y- BOCS Kompulsiyon Total Skoru	6.25 (4.89)	6.86 (4.74)	0.878
Y- BOCS Obsesyon ve Kompulsiyon Total Skoru	14.11 (9.52)	15.06 (9.43)	0.754

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, VAS: Görsel Analog Skala, DASS: Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği, Y- BOCS: Yale- Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği, SD: Standart Deviasyon, p<0,05

4.2.6 Migren Grubu ve Kontrol Grubu'ndaki mizofonik katılımcıların mizofoni semptom ölçeğindeki ses gruplarına karşı olan rahatsızlık derecelerinin karşılaştırması

Mizofoni semptom ölçeğinin ilk bölümünde sorgulanan ses grupları içerisinde yemek sesleri ($p=0,607$), tekrar eden tıkırtılar ($p=0,327$), hışırtılar ($p=0,314$), burundan çıkan sesler ($p=0,642$), boğazdan çıkan sesler ($p=0,332$), bazı sesli ve/ veya sessiz harfler ($p=0,414$) ve ortam sesleri ($p=0,191$) için MG- M ve KG- M katılımcıları arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. (Tablo 4.2.6.1 ve Tablo 4.2.6.2.)

Tablo 4.2.6.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeğindeki ses gruplarına karşı rahatsızlık derecelerinin karşılaştırması

Ölçümler	MG- M N=92 N (%)	KG- M N=36 N (%)	p
Yemek Sesleri			
kesinlikle doğru değil	2 (2.2)	0	0.607
nadiren doğru	3 (3.3)	2 (5.6)	
bazen doğru	2 (2.2)	1 (2.8)	
sıklıkla doğru	25 (27.2)	6 (16.7)	
her zaman doğru	60 (65.2)	27 (75.0)	
Tekrar Eden Tıkırtılar			
kesinlikle doğru değil	0	0	0.327
nadiren doğru	1 (1.1)	0	
bazen doğru	3 (3.3)	4 (11.1)	
sıklıkla doğru	23 (25.0)	8 (22.2)	
her zaman doğru	65 (70.7)	24 (66.7)	
Hışırtılar			
kesinlikle doğru değil	1 (1.1)	0	0.314

Tablo 4.2.6.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeğindeki ses gruplarına karşı rahatsızlık derecelerinin karşılaştırması (devam)

	nadiren doğru	4 (4.3)	0	
	bazen doğru	10 (10.9)	8 (22.2)	
	sıklıkla doğru	31 (33.7)	13 (36.1)	
	her zaman doğru	46 (50.0)	15 (41.7)	
Burundan Çıkan Sesler				
	kesinlikle doğru değil	2 (2.2)	1 (2.8)	0.642
	nadiren doğru	2 (2.2)	2 (5.6)	
	bazen doğru	13 (14.1)	8 (22.2)	
	sıklıkla doğru	28 (30.4)	9 (25.0)	
	her zaman doğru	47 (51.1)	16 (44.4)	
Boğazdan Çıkan Sesler				
	kesinlikle doğru değil	1 (1.1)	2 (5.6)	0.332
	nadiren doğru	5 (5.4)	4 (11.1)	
	bazen doğru	15 (16.3)	3 (8.3)	
	sıklıkla doğru	28 (30.4)	11 (30.6)	
	her zaman doğru	43 (46.7)	16 (44.4)	
Bazı Sesli ve/ veya Sessizler				
	kesinlikle doğru değil	23 (25.0)	13 (36.1)	0.414
	nadiren doğru	13 (14.1)	7 (19.4)	
	bazen doğru	20 (21.7)	8 (22.2)	
	sıklıkla doğru	17 (18.5)	3 (8.3)	
	her zaman doğru	19 (20.7)	5 (13.9)	
Ortam Sesleri				
	kesinlikle doğru değil	2 (2.2)	1 (2.8)	0.191
	nadiren doğru	6 (6.5)	3 (8.3)	
	bazen doğru	12 (13.0)	11 (30.6)	
	sıklıkla doğru	21 (22.8)	7 (19.4)	
	her zaman doğru	51 (55.4)	14 (38.9)	

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, p<0,05

Tablo 4.2.6.2 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeğindeki ses gruplarına karşı rahatsızlık derecelerinin karşılaştırması II

Ölçümler	MG - M N=92 Ortalama (SD)	KG - M N=36 Ortalama (SD)	p
Yemek Sesleri	3.50 (0.87)	3.61 (0.80)	0.607
Tekrar Eden Tıkırtılar	3.65 (0.60)	3.56 (0.69)	0.327
Hışırtılar	3.27 (0.90)	3.19 (0.78)	0.314
Burundan Çıkan Sesler	3.26 (0.93)	3.03 (1.08)	0.642
Boğazdan Çıkan Sesler	3.16 (0.96)	2.97 (1.23)	0.332
Bazı Sesli veya Sessizler	1.96 (1.47)	1.44 (1.42)	0.414
Ortam Sesleri	3.23 (1.04)	2.83 (1.13)	0.191

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, SD: Standart Deviasyon, $p < 0,05$

4.2.7 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcıların mizofoni anketi sonuçlarının karşılaştırması

Mizofoni Anketi’ nde yer alan; Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Saldırganlık ve Dışsallaştırma [MG- M 8,55 (3,53)’ e karşı KG- M 6,47 (3,24); $p=0.003$], Mizofoni Total [MG- M 47,68 (7,54)’ e karşı KG- M 43,19 (8,10); $p=0.004$] ve Mizofoni Şiddet Ölçeği [MG- M 9,49 (2,29)’ e karşı KG- M 8,19 (1,30); $p=0.002$] skorlarının gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır. Mizofoni Semptom Ölçeği [MG- M 22,0 (3,93)’ e karşı KG- M 20,69 (4,34); $p=0,104$], Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme [MG- M 17,12 (4,28)’ e karşı KG- M 16,06 (4,32); $p=0,210$] için iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. (Tablo 4.2.7)

Tablo 4.2.7 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni anketinin karşılaştırması

	MG- M N=92 Ortalama (SD)	KG- M N=36 Ortalama (SD)	p
Mizofoni Semptom Ölçeği	22.0 (3.93)	20.69 (4.34)	0.104
Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme	17.12 (4.28)	16.06 (4.32)	0.210
Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Saldırganlık ve Dışsallaştırma	8.55 (3.53)	6.47 (3.24)	0.003
Mizofoni Total Skoru	47.68 (7.54)	43.19 (8.10)	0.004
Mizofoni Şiddet Ölçeği	9.49 (2.29)	8.19 (1.30)	0.002

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.2.8 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcıların mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- kaçınma ve içselleştirme sonuçlarının karşılaştırması

Mizofoni Anketi’ nin Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme bölümünde yer alan bulunduğu ortamı terk etmek [MG- M 3,41 (0,77)’ e karşı KG- M 2.94 (1,01); $p=0,045$] migrenli mizofonik bireylerde, migreni olmayan mizofonik bireylere göre istatistiksel açıdan yüksek tespit edildi. Bu bölümün diğer alt parametreler olan ortamdan kaçınmak ($p=0,083$), kulaklarını kapatmak ($p=0,910$), endişeli sıkıntılı hissetmek ($p=0,178$), üzgün depresif hissetmek ($p=0,262$) ve sinirlenmek ($p=0,483$) için iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 4.2.8.1 ve Tablo 4.2.8.2)

Tablo 4.2.8.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- kaçınma ve içselleştirme sonuçlarının karşılaştırması

Ölçümler	MG - M N=92 N (%)	KG - M N=36 N (%)	P	
Mizofoni Duygular ve Davranışlar – Kaçınma ve İçselleştirme				
Ortamı Terk Etmek				
	kesinlikle doğru değil	1 (1.1)	1 (2.8)	0.045
	nadiren doğru	0	1 (2.8)	
	bazen doğru	10 (10.9)	10 (27.8)	
	sıklıkla doğru	30 (32.6)	11 (30.6)	
	her zaman doğru	51 (55.4)	13 (36.1)	
Ortamdan Kaçınmak				
	kesinlikle doğru değil	2 (2.2)	0	0.083
	nadiren doğru	3 (3.3)	0	
	bazen doğru	11 (12.0)	11 (30.6)	
	sıklıkla doğru	37 (40.2)	10 (27.8)	
	her zaman doğru	39 (42.4)	15 (41.7)	
Kulaklarını Kapatmak				
	kesinlikle doğru değil	19 (20.7)	6 (16.7)	0.910
	nadiren doğru	12 (13.0)	5 (13.9)	
	bazen doğru	16 (17.4)	8 (22.2)	
	sıklıkla doğru	17 (18.5)	8 (22.2)	
	her zaman doğru	28 (30.4)	9 (25.0)	
Endişeli Sıkıntılı Hissetmek				
	kesinlikle doğru değil	7 (7.6)	4 (11.1)	0.178
	nadiren doğru	8 (8.7)	0	
	bazen doğru	21 (22.8)	10 (27.8)	
	sıklıkla doğru	27 (29.3)	15 (41.7)	
	her zaman doğru	29 (31.5)	7 (19.4)	
Üzgün Depresif Hissetmek				
	kesinlikle doğru değil	24 (26.1)	9 (25.0)	0.262
	nadiren doğru	13 (14.1)	6 (16.7)	
	bazen doğru	14 (15.2)	11 (30.6)	
	sıklıkla doğru	24 (26.1)	5 (13.9)	
	her zaman doğru	17 (18.5)	5 (13.9)	

Tablo 4.2.8.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- kaçınma ve içselleştirme sonuçlarının karşılaştırması (devam)

Sinirlenmek				
	kesinlikle doğru değil	0	0	0.483
	nadiren doğru	0	0	
	bazen doğru	2 (2.2)	2 (5.6)	
	sıklıkla doğru	21 (22.8)	10 (27.8)	
	her zaman doğru	69 (75.0)	24 (66.7)	

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, p<0,05

Tablo 4.2.8.2 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- kaçınma ve içselleştirme sonuçlarının karşılaştırması II

Ölçümler	MG - M N=92 Ortalama (SD)	KG - M N=36 Ortalama (SD)	p
Mizofoni Duygular ve Davranışlar - Kaçınma ve İçselleştirme			
Ortamı Terk Etmek	3.41 (0.77)	2.94 (1.01)	0.045
Ortamdan Kaçınmak	3.17 (0.92)	3.11 (0.85)	0.083
Kulaklarını Kapatmak	2.25 (1.52)	2.25 (1.42)	0.910
Endişeli Sıkıntılı Hissetmek	2.68 (1.22)	2.58 (1.15)	0.178
Üzgün Depresif Hissetmek	1.97 (1.48)	1.75 (1.36)	0.262
Sinirlenmek	3.73 (0.49)	3.61 (0.59)	0.483

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, SD: Standart Deviasyon, p<0,05

4.2.9 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ndaki mizofonik katılımcıların mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- saldırganlık ve dışsallaştırma sonuçlarının karşılaştırması

Mizofoni Anketi’ nin Duygular ve Davranışlar- Saldırganlık ve Dışsallaştırma bölümünde yer alan şiddet içeren düşüncelerin varlığı [MG- M 2,12 (1,47)’ e karşı KG- M 1,31 (1,45); $p=0,038$] migrenli mizofonik bireylerde, migreni olmayan mizofonik bireylere göre istatistiksel açıdan yüksek tespit edildi. Bu bölümün diğer alt parametreleri olan öfke ($p=0,058$), fiziksel olarak saldırganlaşmak ($p=0,496$) ve sözel olarak saldırganlaşmak ($p=0,839$) için iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 4.2.9.1 ve Tablo 4.2.9.2)

Tablo 4.2.9.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- saldırganlık ve dışsallaştırma sonuçlarının karşılaştırması

Ölçümler		MG- M N=92 N (%)	KG- M N=36 N (%)	P
Mizofoni Duygular ve Davranışlar - Saldırganlık ve Dışsallaştırma				
Şiddet İçeren Düşüncelerin Varlığı				
	hiçbir zaman	21 (22.8)	15 (41.7)	0.038
	nadiren	12 (13.0)	8 (22.2)	
	bazen	13 (14.1)	5 (13.9)	
	sıklıkla	27 (29.3)	3 (8.3)	
	her zaman	19 (20.7)	5 (13.9)	
Öfke				
	hiçbir zaman	1 (1.1)	1 (2.8)	0.058
	nadiren	4 (4.3)	4 (11.1)	
	bazen	13 (14.1)	7 (19.4)	
	sıklıkla	25 (27.2)	15 (41.7)	

Tablo 4.2.9.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- saldırganlık ve dışsallaştırma sonuçlarının karşılaştırması (devam)

	her zaman	49 (53.3)	9 (25.0)	
Fiziksel Olarak Saldırılanlaşma				
	hiçbir zaman	52 (56.5)	25 (69.4)	0.496
	nadiren	13 (14.1)	5 (13.9)	
	bazen	17 (18.5)	5 (13.9)	
	sıklıkla	5 (5.4)	0	
	her zaman	5 (5.4)	1 (2.8)	
Sözel Olarak Saldırılanlaşma				
	hiçbir zaman	12 (13.0)	5 (13.9)	0.839
	nadiren	17 (18.5)	9 (25.0)	
	bazen	29 (31.5)	11 (30.6)	
	sıklıkla	17 (18.5)	7 (19.4)	
	her zaman	17 (18.5)	4 (11.1)	

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, p<0,05

Tablo 4.2.9.2 Migren Grubu ve Kontrol Grubu’ ndaki mizofonik katılımcılar arasında mizofoni semptom ölçeği duygular ve davranışlar- saldırganlık ve dışsallaştırma sonuçlarının karşılaştırması II

Ölçümler	MG - M N=92 Ortalama (SD)	KG - M N=36 Ortalama (SD)	p
Mizofoni Duygular ve Davranışlar - Saldırganlık ve Dışsallaştırma			
Şiddet İçeren Düşüncelerin Varlığı	2.12 (1.47)	1.31 (1.45)	0.038
Öfke	3.27 (0.93)	2.75 (1.05)	0.058
Fiziksel Olarak Saldırganlaşma	0.89 (1.20)	0.53 (0.94)	0.496
Sözel Olarak Saldırganlaşma	2.11(1.27)	1.89 (1.21)	0.839

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, KG- M: Kontrol Grubu Mizofonikler, SD: Standart Deviasyon, p<0,05

4.3 Migren Grubu' ndaki Mizofonik ve Mizofik Olmayan Katılımcıların Karşılaştırması

4.3.1 Migren Grubu' ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların demografik verileri

Migren Grubu' ndaki 205 hastanın 92' si Mizofoni Anketi' nde eşik değeri olan 7 ve üzeri puan alarak mizofonik olarak değerlendirildi ve Migren Grubu- Mizofonikler (MG- M) olarak yeniden gruplandırıldı. MG' daki 113 hasta ise eşik değeri olan 7' nin altında puan alarak mizofonik değil olarak değerlendirildi ve Migren Grubu- Mizofonik Olmayanlar (MG- MO) olarak gruplandırıldı. Tablo 4.3.1' de gruplara ait demografik veriler sunulmaktadır. Her iki grup arasında cinsiyet ($p=0,060$), yaş ortalaması ($p=0,927$), eğitim düzeyi ($p=0,409$), sigara kullanımı ($p=0,880$), alkol tüketimi ($p=0,962$) ve fiziksel aktivite ($p=0,290$) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.3.1 Migren Grubu' ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların demografik verileri

	MG - M N=92 N (%)	MG - MO N=113 N (%)	p
Kadın	85 (92.4)	88 (77.9)	0.060
Erkek	7 (7.6)	25 (22.1)	
Yaş (Ortalama, SD)	36.57 (9.30)	36.44 (9.67)	0.927
Eğitim Durumu			
ilk ve orta öğretim	1 (1.1)	0 (0)	0.409
lise	9 (9.8)	15 (13.3)	
üniversite	82 (89.1)	98 (86.7)	

Tablo 4.3.1 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların demografik verileri (devam)

Sigara Kullanımı		30 (32.6)	35 (31.0)	0.880
Alkol Tüketimi				
	kullanmıyor	35 (38.0)	45 (39.8)	0.962
	ayda 1-3/ adet	47 (51.1)	54 (47.8)	
	haftada 1-3/ adet	9 (9.8)	13 (11.5)	
	her gün düzenli	1 (1.1)	1 (0.9)	
Fiziksel Aktivite				
	yapmıyor	43 (46.7)	43 (38.1)	0.290
	ayda 1-3/ defa	13 (14.1)	19 (16.8)	
	haftada 1-3/ defa	30 (32.6)	43 (38.1)	
	her gün düzenli	6 (6.5)	8 (7.1)	

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, MG- MO: Migren Grubu Mizofonik Olmayanlar, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.3.2 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların klinik özellikleri

Her iki grup arasında migren sıklığı ($p=0,095$), vestibüler migren ($p=0,397$), ailede migren varlığı ($p=0,560$), İAKBA ($p=0,254$), koruyucu tedavi kullanımı ($p=0,456$), migren başlangıç yaşı ($p=0,956$), migren hastalık süresi ($p=0,909$) ve son bir aydaki baş ağrılı gün sayısı ($p=0,099$) arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. (Tablo 4.3.2)

Bununla birlikte MG- M’ de MG- MO’ ya kıyasla MIDAS- A [MG- M 26,13 (19,3)’ e karşı MG- MO 20,74 (18,06); p=0,041], MIDAS- B [MG- M 7,50 (1,54)’ e karşı MG- MO 7,07 (1,48); p=0,045], MIDAS Total Skoru [MG- M 25,47 (26,80)’ e karşı MG- MO 15,39 (14,68); p=0,001] ve MIDAS Derecesi (p<0,001) istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. Mizofonik migrenlilerin %69,6 (64 katılımcı)’ sı migrene bağlı orta- şiddetli özürllük yaşarken, mizofonik olmayan migrenlilerde bu oran %48,7 (55 katılımcı) olarak daha düşük seviyelerde izlendi. (Tablo 4.3.2)

Tablo 4.3.2 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların klinik özellikleri

Migren Özellikleri		MG- M N=92 N (%)	MG- MO N=113 N (%)	p
Migren Sıklığı				
	seyrek epizodik	44 (47.8)	66 (58.4)	0.095
	sık epizodik	23 (25.0)	26 (23.0)	
	kronik	25 (27.2)	21 (18.6)	
Migren Tipi				
	aurasız	58 (63.0)	94 (83.2)	0.003
	auralı	9 (9.8)	7 (6.2)	
	auralı ve aurasız	25 (27.2)	12 (10.6)	
	var	23 (25.0)	22 (19.5)	
Ailede Migren				
	yok	31 (33.7)	43 (38.1)	0.560
	var	61 (66.3)	70 (61.9)	
İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı				
	yok	64 (69.6)	88 (77.9)	0.254
	var	28 (30.4)	25 (22.1)	
Koruyucu Tedavi Kullanımı				
	hayır	27 (29.3)	39 (34.5)	0.456
	evet	65 (70.7)	74 (65.5)	
		Ortalama (SD)	Ortalama (SD)	p

Tablo 4.3.2 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların klinik özellikleri (devam)

Migren Başlangıç Yaşı	22.38 (9.25)	22.31 (8.41)	0.954
Migren Süresi	14.20 (9.91)	14.04 (10.03)	0.909
Son 1 Aydaki Baş Ağrılı Gün Sayısı	9.46 (7.24)	7.89 (6.25)	0.099
MIDAS- A	26.13 (19.3)	20.74 (18.06)	0.041
MIDAS- B	7.50 (1.54)	7.07 (1.48)	0.045
MIDAS Total	25.47 (26.80)	15.39 (14.68)	0.001
MIDAS Grade (N,%)			
1	12 (13.0)	30 (26.5)	0.001
2	16 (17.4)	28 (24.8)	
3	23 (25.0)	27 (23.9)	
4	41 (44.6)	28 (24.8)	

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, MG- MO: Migren Grubu Mizofonik Olmayanlar, MIDAS: Migren Özürölülük Değerlendirme Ölçeği, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.3.3 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcılarda iktal ve interiktal fotofobi, fonofobi ve osmofobi ve allodini skorlarının karşılaştırması

Her iki grup arasında iktal ve interiktal dönemlerdeki ısıık, ses ve koku hassasiyeti ve allodini skoru karşılaştıırıldığında; MG- M’ de MG- MO’ ya kıyasla interiktal ($p=0,009$) ve iktal ($p<0,001$) fotofobi, interiktal ($p<0,001$) ve iktal ($p<0,001$) fonofobi, interiktal ($p<0,001$) ve iktal ($p<0,001$) osmofobi, allodini skoru ($p<0,001$) istatistiksel olarak daha yüksek oranda tespit edildi. (Tablo 4.3.3)

Tablo 4.3.3 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların iktal ve interiktal fotofobi, fonofobi, osmofobi ve ASKL’ ye göre allodini skorunlarının karşılaştırması

Ölçümler		MG- M N=92 N (%)	MG- MO N=113 N (%)	P
İnteriktal Fotofobi				
	Yok	31 (33.7)	64 (56.6)	0.009
	Hafif	35 (38.0)	27 (23.9)	
	Orta	22 (23.9)	18 (15.9)	
	Şiddetli	4 (4.3)	4 (3.5)	
İktal Fotofobi				
	Yok	5 (5.4)	14 (12.4)	<0.001
	Hafif	3 (3.3)	15 (13.3)	
	Orta	15 (16.3)	38 (33.6)	
	Şiddetli	69 (75.0)	46 (40.7)	
İnteriktal Fonofobi				
	Yok	20 (21.7)	47 (41.6)	<0.001
	Hafif	33 (35.9)	45 (39.8)	
	Orta	29 (31.5)	15 (13.3)	
	Şiddetli	10 (10.9)	6 (5.3)	
İktal Fonofobi				
	Yok	3 (3.3)	11 (9.7)	<0.001
	Hafif	4 (4.3)	12 (10.6)	
	Orta	20 (21.7)	44 (38.9)	
	Şiddetli	65 (70.7)	46 (40.7)	
İnteriktal Osmofobi				
	Yok	28 (30.4)	75 (66.4)	<0.001
	Hafif	16 (17.4)	13 (11.5)	
	Orta	28 (30.4)	20 (17.7)	
	Şiddetli	20 (21.7)	5 (4.4)	
İktal Osmofobi				
	Yok	13 (14.1)	39 (34.5)	<0.001
	Hafif	7 (7.6)	15 (13.3)	
	Orta	16 (17.4)	24 (21.2)	
	Şiddetli	56 (60.9)	35 (31.0)	
Allodini Skoru				

Tablo 4.3.3 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların ve interiktal fotofobi, fonofobi, osmofobi değerlendirmesi ve ASKL’ ye göre allodini skoru (devam)

	Yok	17 (18.5)	53 (46.9)	<0.001
	Hafif	25 (27.2)	34 (30.1)	
	Orta	28 (30.4)	18 (15.9)	
	Şiddetli	22(23.9)	8 (7.1)	

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, MG- MO: Migren Grubu Mizofonik Olmayanlar, ASKL: Allodini Semptom Kontrol Listesi, $p<0,05$

4.3.4 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların komorbid hastalıklarının karşılaştırılması

Eşlik eden hastalıklar sorgulandığında depresyon ($p=0,254$), anksiyete ($p=0,053$), fibromiyalji ($p=0,067$), bruksizm ($p=0,364$), huzursuz bacaklar sendromu ($p=0,435$), uyku bozuklukları ($p=0,067$) ve gastrit ($p=0,498$) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. (Tablo 4.3.4)

Tablo 4.3.4 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların komorbid hastalıklarının karşılaştırılması

Komorbid Hastalıklar	MG- M N=92 N (%)	MG- MO N=113 N (%)	P
Depresyon	18 (19.6)	15 (13.3)	0.254
Anksiyete	16 (17.4)	9 (8.0)	0.053
Fibromiyalji	34 (37.0)	28 (24.8)	0.067
Bruksizm	32 (34.8)	32 (28.3)	0.364
Huzursuz Bacaklar Sendromu	9 (9.8)	7 (6.2)	0.435
Uyku Bozuklukları	22 (23.9)	15 (13.3)	0.067
Gastrit	8 (8.7)	14 (12.4)	0.498

*N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, MG- MO: Migren Grubu Mizofonik Olmayanlar, $p<0,05$

4.3.5 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların DASS-21 ve Y- BOCS- ÖBF skorlarının karşılaştırması

Gruplar arasında DASS- 21 ölçek puanları karşılaştırıldığında, MG- M’ de MG- MO’ ya kıyasla DASS- Depresyon Total Skoru ($p=0,004$), DASS- Anksiyete Total Skoru ($p<0,001$), DASS- Stres Total Skoru ($p<0,001$) istatistiksel olarak yüksek bulundu. Y- BOCS- ÖBF’ na göre ise Total Obsesyon ($p<0,001$), Total Kompulsiyon ($p<0,001$) ve Total Obsesyon ve Kompulsiyon ($p<0,001$) skorları istatistiksel olarak MG- M’ de MG- MO’ ya kıyasla daha yüksek bulundu. (Tablo 4.3.5)

Tablo 4.3.5 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların DASS- 21 ve YBOCS- Öz Bildirim Formu sonuçlarının karşılaştırması

Ölçümler		MG- M N=92 N (%)	MG- MO N=113 N (%)	P
DASS- Depresyon				
	normal	39 (42.4)	73 (64.6)	0.004
	hafif	15 (16.3)	17 (15.0)	
	orta	14 (15.2)	14 (12.4)	
	ileri	15 (16.3)	6 (5.3)	
	çok ileri	9 (9.8)	3 (2.7)	
DASS- Anksiyete				
	normal	31 (33.7)	69 (61.1)	<0.001
	hafif	17 (18.5)	23 (20.4)	
	Orta	15 (16.3)	9 (8.0)	
	İleri	13 (14.1)	7 (6.2)	
	çok ileri	16 (17.4)	5 (4.4)	
DASS- Stres				
	normal	31 (33.7)	84 (74.3)	<0.001
	hafif	10 (10.9)	11 (.9.7)	
	Orta	23 (25.0)	12 (10.6)	
	İleri	20 (21.7)	5 (4.4)	
	çok ileri	8 (8.7)	1 (0.9)	
Y- BOCS Toplam Obsesyon				
	subklinik	46 (50.0)	83 (73.5)	<0.001
	hafif	40 (43.5)	29 (25.7)	
	Orta	6 (6.5)	1 (0.9)	
Y- BOCS Toplam Kompulsiyon				
	subklinik	53 (57.6)	88 (77.9)	<0.001
	hafif	37 (40.2)	24 (21.2)	
	Orta	2 (2.2)	1 (0.9)	
Y- BOCS Toplam Obsesyon ve Kompulsiyon				
	subklinik	29 (31.5)	61 (54.0)	<0.001
	hafif	19 (20.7)	27 (23.9)	
	Orta	27 (29.3)	19 (16.8)	
	Şiddetli	15 (16.3)	5 (4.4)	
	çok şiddetli	2 (2.2)	1 (0.9)	

4.3.6 Migren Grubu' ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların DASS-21, Y- BOCS- ÖBF, HIT- 6 ve baş ağrısı VAS skorlarının karşılaştırması

Baş ağrısına şiddetine yönelik sorgulanan VAS skoru için ($p=0,45$) her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. HIT- 6 skoru [MG- M 67,13 (6,25)' e karşı MG- MO 63,66 (6,16); $p<0,001$] MG- M' de MG- MO' ya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (Tablo 4.3.6)

İki grup arasında DASS- Depresyon Total Skoru [MG- M 6,79 (5,18)' e karşı MG- MO 3,90 (3,73); $p<0,001$], DASS- Anksiyete Total Skoru [MG- M 6,04 (4,45)' e karşı MG- MO 3,48 (2,97); $p<0,001$], DASS- Stres Total Skoru [MG- M 9,93 (4,61)' e karşı MG- MO 5,98 (3,40); $p<0,001$] MG- M' de MG- MO' ya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. (Tablo 4.3.6)

Her iki grup arasında Y- BOCS- OBF Total Obsesyon [MG- M 7,86 (5,05)' e karşı MG- MO 4,96 (4,34); $p<0,001$], Total Kompulsiyon [MG- M 6,25 (4,89)' e karşı MG- MO 4,05 (3,98); $p<0,001$] ve Total Obsesyon ve Kompulsiyon [MG- M 14,11 (9,52)' e karşı MG- MO 9,00 (8,00); $p<0,001$] skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. (Tablo 4.3.6)

Tablo 4.3.6 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların DASS-21 ölçeğine göre depresyon, anksiyete, stres ve Y- BOCS- Öz Bildirim Formu’ na göre OKB total skorlarının, Allodini Semptom Kontrol Listesi’ ne göre allodini ve HIT-6 skorlarının ve baş ağrısı VAS değerlerinin karşılaştırılması

	MG - M N=92 Ortalama (SD)	MG - MO N=113 Ortalama (SD)	p
HIT-6	67.13 (6.25)	63.66 (6.16)	<0.001
Allodini (ASKL)	6.15 (3.90)	3.53 (2.86)	<0.001
VAS	7.50 (1.54)	7.07 (1.48)	0.45
DASS- Depresyon Total Skoru	6.79 (5.18)	3.90 (3.73)	<0.001
DASS- Anksiyete Total Skoru	6.04 (4.45)	3.48 (2.97)	<0.001
DASS- Stres Total Skoru	9.93 (4.61)	5.98 (3.40)	<0.001
Y-BOCS Obsesyon Total Skoru	7.86 (5.05)	4.96 (4.34)	<0.001
Y-BOCS Kompulsiyon Total Skoru	6.25 (4.89)	4.05 (3.98)	<0.001
Y-BOCS Obsesyon ve Kompulsiyon Total Skoru	14.11 (9.52)	9.00 (8.00)	<0.001

* N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, MG- MO: Migren Grubu Mizofonik Olmayanlar, VAS: Görsel Analog Skala, DASS: Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği, Y- BOCS: Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği- Öz Bildirim Formu, ASKL: Allodini Semptom Kontrol Listesi, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.3.7 Migren Grubu’ ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların Mizofoni Anketi skorlarının karşılaştırması

Mizofoni Anketi’ nin tüm kısımları iki grup arasında karşılaştırıldı. Mizofoni Semptom Ölçeği [MG- M 22,00 (3,93)’ e karşı MG- MO 12,05 (6,03); $p<0,001$], Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme [MG- M 17,12 (4,28)’ e karşı MG- MO 8,53 (4,85); $p<0,001$], Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Saldırganlık

ve Dışsallaştırma [MG- M 8,55 (3,53)' e karşı MG- MO 3,65 (3,34); $p<0,001$], Mizofoni Total Skoru [MG- M 47,68 (7,54)' e karşı MG- MO 24,19 (10,99); $p<0,001$] ve Mizofoni Şiddet Ölçeği [MG- M 9,49 (2,29)' e karşı MG- MO 4,40 (1,54); $p<0,001$] gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu. (Tablo 4.3.7)

Tablo 4.3.7 Migren Grubu' ndaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların Mizofoni Anketi skorlarının karşılaştırması

	MG - M N=92 Ortalama (SD)	MG - MO N=113 Ortalama (SD)	p
Mizofoni Semptom Ölçeği	22.00 (3.93)	12.05 (6.03)	<0.001
Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme	17.12 (4.28)	8.53 (4.85)	<0.001
Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Saldırganlık ve Dışsallaştırma	8.55 (3.53)	3.65 (3.34)	<0.001
Mizofoni Total Skoru	47.68 (7.54)	24.19 (10.99)	<0.001
Mizofoni Şiddet Ölçeği	9.49 (2.29)	4.40 (1.54)	<0.001

* N: Olgu Sayısı, MG- M: Migren Grubu Mizofonikler, MG- MO: Migren Grubu Mizofonik Olmayanlar, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.4 Otonomik Test İçin Migren Grubu' ndan Seçilen Mizofonik ve Mizofik Olmayan ve Kontrol Grubu' ndan Seçilen Mizofonik Olmayan Katılımcıların Karşılaştırması

4.4.1 Otonomik test için Migren Grubu' ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu' ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcıların demografik verileri

Çalışmanın birinci kısmında MG- M olarak gruplandırılan 92 hasta mizofoni semptom ölçeğinden aldıkları puana göre büyükten küçüğe doğru sıralandı. Dışlama kriterlerine sahip 29 katılımcı çalışmadan dışlandıktan sonra kalan 63 katılımcıdan çalışmada yer almayı kabul eden 8 katılımcı OT- MG- M olarak yeniden gruplandırıldı.

Benzer şekilde çalışmanın birinci kısmında MG- MO olarak gruplandırılan 113 hasta mizofoni semptom ölçeğinden aldıkları puana göre küçükten büyüğe doğru sıralandı. Dışlama kriterlerine sahip 19 katılımcı çalışmadan dışlandıktan sonra kalan 94 katılımcıdan OT- MG- M grubu ile cinsiyet ve yaş uyumları da göz önünde bulundurularak çalışmada yer almayı kabul eden 8 katılımcı OT- MG- MO olarak yeniden gruplandırıldı.

Son olarak çalışmanın birinci kısmında KG'da yer alıp mizofonik olmayan şeklinde değerlendirilen 169 katılımcı mizofoni semptom ölçeğinden aldıkları puana göre küçükten büyüğe doğru sıralandı. Dışlama kriterlerine sahip 22 katılımcı çalışmadan dışlandıktan sonra kalan 147 katılımcıdan OT- MG- M grubu ile cinsiyet ve yaş uyumları da göz önünde bulundurularak çalışmada yer almayı kabul eden 8 katılımcı OT- KG- MO olarak yeniden gruplandırıldı.

Tablo 4.4.1’ de gruplara ait demografik veriler sunulmaktadır. Her iki grup arasında cinsiyet ($p=1,00$), yaş ortalaması ($p=0,653$), hiperakuzi ($p=0,122$) ve kulak çınlaması varlığı ($p=0,319$) açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Gürültüye tahammülsüzlük OT- MG- M’ de diğer iki gruba göre [OT- MG- M 8 (100)’ e karşı OT- MG- MO 3 (35,7) ve OT- KG- MO 0 (0); $p<0,001$] istatistiksel olarak daha yüksek oranda tespit edildi.

Tablo 4.4.1 Otonomik test için Migren Grubu’ ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu’ ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcıların demografik verileri

	OT- MG- M N=8 N (%)	OT- MG- MO N=8 N (%)	OT- KG- MO N=8 N (%)	p
Kadın	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	1.00
Yaş (Ortalama, SD)	31.87 (8.80)	35.5 (7.13)	32.25 (9.52)	0.653
Gürültüye Tahammülsüzlük	8 (100)	3 (37.5)	0	<0.01
Hiperakuzi Varlığı	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0.122
Kulak Çınlaması Varlığı	6 (75.0)	1 (12.5)	0	0.319

*N: Olgu Sayısı, OT- MG- M: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ ndaki Mizofonikler, OT- MG- MO: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ ndaki Mizofonik Olmayanlar, OT- KG- MO: Otonomik Test Uygulanan Kontrol Grubu’ ndaki Mizofonik Olmayanlar, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.4.2 Otonomik test için Migren Grubu' ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların klinik özellikleri

Otonomik test için MG' ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcılar arasında migren başlangıç yaşı ($p=0,123$), migren hastalık süresi ($p=0,97$), son bir aydaki baş ağrılı gün sayısı (0,229), koruyucu tedavi kullanımı ($p=0,50$), HIT-6 ($p=0,257$), MIDAS- A ($p=0,814$), MIDAS- B ($p=0,382$), MIDAS Total (0,278) skorları arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Bununla birlikte OT- MG- M' de OT- MG- MO' a kıyasla ASKL' ye göre allodini ($p=0,006$), iktal fonofobi ($p=0,018$) ve ses hassasiyetinin migren atağını kötüleştirilmesi ($p=0,017$) istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. (Tablo 4.4.2)

Tablo 4.4.2 Otonomik test için Migren Grubu' ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların klinik özellikleri

	OT- MG- M N=8 Ortalama (SD)	OT- MG- MO N=8 Ortalama (SD)	p
Migren Başlangıç Yaşı	14.25 (5.63)	19.88 (7.83)	0.123
Migren Süresi	17.63 (9.37)	14.38 (9.29)	0.497
Son 1 Aydaki Baş Ağrılı Gün Sayısı	10.25 (5.25)	14.38 (7.57)	0.229
Koruyucu Tedavi Kullanımı N (%)	7 (87.5)	8 (100)	0.50
Allodini (ASKL)	7.88 (3.28)	3.13 (2.53)	0.006
İktal Fonofobi	2.63 (0.74)	1.38 (1.06)	0.018
HIT-6	65.25 (5.07)	61.38 (7.76)	0.257
MIDAS- A	33.25 (20.19)	36.0 (25.40)	0.814
MIDAS- B	7.13 (1.46)	6.50 (1.31)	0.382
MIDAS Total	45.38 (57.06)	21.38 (10.68)	0.278
Ses Hassasiyetinin Atağı Kötüleştirmesi	0.75 (0.46)	0.50 (0.53)	0.017
Ses Hassasiyetinin Atak Tedavisi ile Azalması	0.38 (5.18)	0.38 (5.18)	1.000

*N: Olgu Sayısı, OT- MG- M: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu' ndaki Mizofonikler, OT- MG- MO: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu' ndaki Mizofonik Olmayanlar, ASKL: Allodini Symptom Kontrol Listesi, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.4.3 Otonomik test için Migren Grubu’ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu’ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında DASS- 21, Y- BOCS- ÖBF ve interiktal fonofobi skorlarının karşılaştırması

OT- MG- M grubunda OT- MG- MO ve OT- KG- MO gruplara kıyasla DASS- 21 ölçeğine göre Anksiyete Total Skoru [OT- MG- M 6,25 (3,929) ‘ a karşı OT- MG- MO 1,88 (1,81) ve OT- KG- MO 1,75 (1,04); $p<0,003$] ve Stres Total Skoru [OT- MG- M 11,25 (4,50) ‘ a karşı OT- MG- MO 6,00 (2,83) ve OT- KG- MO 4,38 (2,62); $p<0,002$] istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edildi. (Tablo 4.4.3)

Her üç grup arasında DASS- Depresyon Total Skoru ($p=0,053$), Y-BOCS Total Obsesyon ($p=0.142$), Y-BOCS Total Kompulsiyon ($p=0.139$), Y-BOCS Total Obsesyon ve Kompulsiyon ($p=0.114$) skorları ve interiktal fonofobi ($p=0.325$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.4.3)

Tablo 4.4.3 Otonomik test için Migren Grubu’ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu’ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında DASS- 21, Y- BOCS- ÖBF ve interiktal fonofobinin karşılaştırması

	OT- MG- M N=8 Ortalama (SD)	OT- MG- MO N=8 Ortalama (SD)	OT- KG- MO N=8 Ortalama (SD)	p
DASS- Depresyon Total Skoru	7.13 (4.95)	2.38 (3.50)	3.25 (2.92)	0.053
DASS- Anksiyete Total Skoru	6.25 (3.929)	1.88 (1.81)	1.75 (1.04)	0.003

Tablo 4.4.3 Otonomik test için Migren Grubu’ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu’ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında DASS- 21, Y- BOCS- ÖBF ve interiktal fonofobinin karşılaştırması (devam)

DASS- Stres Total Skoru	11.25 (4.50)	6.00 (2.83)	4.38 (2.62)	0.002
Y- BOCS Obsesyon Total Skoru	7.30 (5.63)	5.00 (3.74)	2.88 (3.31)	0.142
Y- BOCS Kompulsiyon Total Skoru	4.75 (4.50)	3.12 (3.44)	1.13 (2.10)	0.139
Y- BOCS Obsesyon ve Kompulsiyon Total Skoru	12.13 (9.45)	8.12 (6.88)	4.13 (4.79)	0.114
İnteriktal Fonofobi	1.13 (1.13)	0.63 (1.06)	0.38 (0.74)	0.325

*N: Olgu Sayısı, OT- MG- M: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ndaki Mizofonikler, OT- MG- MO: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ndaki Mizofonik Olmayanlar, OT- KG- MO: Otonomik Test Uygulanan Kontrol Grubu’ndaki Mizofonik Olmayanlar, DASS: Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği, Y- BOCS: Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.4.4 Otonomik test için Migren Grubu’ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu’ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında mizofoni anketi skorlarının karşılaştırması

Mizofoni Anketi’ nin tüm bölümleri üç grup arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasında Mizofoni Semptom Ölçeği [OT- MG- M 20,88 (3,44) ‘ a karşı OT- MG- MO 6,75 (6,74) ve OT- KG- MO 7,50 (4,38); $p<0,001$], Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme [OT- MG- M 16,88 (4,73) ‘ a karşı OT- MG- MO 5,00 (4,07) ve OT- KG- MO 5,25 (5,12); $p<0,001$], Mizofoni Duygular ve

Davranışlar- Saldırganlık ve Dışsallaştırma [OT- MG- M 9,62 (3,81) ‘ a karşı OT- MG- MO 3,25 (4,13) ve OT- KG- MO 2,50 (2,78); $p=0,001$], Mizofoni Total Skoru [OT- MG- M 48,50 (7,23) ‘ a karşı OT- MG- MO 15,00 (11,74) ve OT- KG- MO 15,25 (9,65); $p<0,001$] ve Mizofoni Şiddet Ölçeği [OT- MG- M 9,87 (2,10) ‘ a karşı OT- MG- MO 3,00 (1,77) ve OT- KG- MO 2,63 (1,92); $p<0,001$] skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. (Tablo 4.4.4)

Tablo 4.4.4 Otonomik test için Migren Grubu’ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu’ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında mizofoni anketi skorlarının karşılaştırması

	OT- MG- M N=8 Ortalama (SD)	OT- MG- MO N=8 Ortalama (SD)	OT- KG- MO N=8 Ortalama (SD)	p
Mizofoni Semptom Ölçeği	20.88 (3.44)	6.75 (6.74)	7.50 (4.38)	<0.001
Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme	16.88 (4.73)	5.00 (4.07)	5.25 (5.12)	<0.001
Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Saldırganlık ve Dışsallaştırma	9.62 (3.81)	3.25 (4.13)	2.50 (2.78)	0.001
Mizofoni Total Skoru	48.50 (7.23)	15.00 (11.74)	15.25 (9.65)	<0.001
Mizofoni Şiddet Ölçeği	9.87 (2.10)	3.00 (1.77)	2.63 (1.92)	<0.001

*N: Olgu Sayısı, OT- MG- M: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ndaki Mizofonikler, OT- MG- MO: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ndaki Mizofonik Olmayanlar, OT- KG- MO: Otonomik Test Uygulanan Kontrol Grubu’ndaki Mizofonik Olmayanlar, SD: Standart Deviasyon, $p<0,05$

4.4.5 Otonomik test için Migren Grubu’ ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu’ ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video-kliplerin rahatsızlık derecesine verilen NAS skorlarının karşılaştırması

İzletilen her video- klibin rahatsızlık derecesi katılımcılar 0-10 arasında sözel olarak puanlandırıldı. OT- MG- M ve OT- MG- MO gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nört seslerin ($p=0,206$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,113$) rahatsız ediciliği arasında istatistiksel fark saptanmadı. Mizofonik seslerin rahatsız ediciliği ise OT- MG- M grubunda OT- MG- MO grubuna kıyasla [OT- MG- M 7,13 (8,35) ‘ a karşı OT- MG- MO 2,13 (1,26); $p<0,001$]] istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. (Tablo 4.4.5)

OT- MG- M ve OT- KG- MO gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nört seslerin ($p=0,094$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,050$) rahatsız ediciliği arasında istatistiksel fark saptanmadı. Her iki grup arasında mizofonik seslerin [OT- MG- M 7,13 (8,35) ‘ a karşı OT- KG- MO 2,50 (1,41); $p<0,001$]] rahatsız ediciliği istatistiksel olarak OT- MG- M’ de daha yüksek tespit edildi. (Tablo 4.4.5)

OT- MG- MO ve OT- KG- MO gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nört seslerin ($p=0,094$), mizofonik seslerin ($p=0,805$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,907$) rahatsız ediciliği arasında istatistiksel fark saptanmadı. (Tablo 4.4.5)

Her üç grup birbiri ile kıyaslandığında ise nört seslerin rahatsızlık ediciliği arasında ($p=0,089$) istatistiksel fark bulunmazken, mizofonik seslerin ($p<0,001$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,043$) rahatsız ediciliği istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. (Tablo 4.4.5)

Tablo 4.4.5 Otonomik test için Migren Grubu’ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu’ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video-kliplerin rahatsızlık derecesine verilen NAS skorlarının karşılaştırması

	OT- MG- M N=8 Ortalama (SD)	OT- MG- MO N=8 Ortalama (SD)	p	OT- MG- M N=8 Ortalama (SD)	OT- KG- MO N=8 Ortalama (SD)	p	OT- MG- MO N=8 Ortalama (SD)	OT- KG- MO N=8 Ortalama (SD)	p	3 grup için p
NAS- Nötr Sesler	0.63 (0.91)	0.13 (0.35)	0.206	0.63 (0.91)	0	0.094	0.13 (0.35)	0	0.899	0.089
NAS- Mizofonik Sesler	7.13 (8.35)	2.13 (1.26)	<0.001	7.13 (8.35)	2.5 (1.41)	<0.001	2.13 (1.26)	2.5 (1.41)	0.805	<0.001
NAS- Rahatsız Edici Sesler	7.88 (1.12)	6.00 (2.20)	0.113	7.88 (1.12)	5.63 (1.84)	0.050	6.00 (2.20)	5.63 (1.84)	0.907	0.043

*N: Olgu Sayısı, OT- MG- M: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ndaki Mizofonikler, OT- MG- MO: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ndaki Mizofonik Olmayanlar, OT- KG- MO: Otonomik Test Uygulanan Kontrol Grubu’ndaki Mizofonik Olmayanlar, SD: Standart Deviasyon, $p < 0,05$

4.4.6 Otonomik test için Migren Grubu'ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu'ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video- klipler sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin ortalamasının karşılaştırması

İzletilen her video- klip sırasında kalp hızı değişkenlikleri kayıt edildi. OT- MG- M ve OT- MG- MO gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında bazal kalp hızı değişkenliği ortalaması ($p=0,449$) ile nört seslerin ($p=0,512$), mizofonik seslerin ($p=0,170$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,415$) olduğu video- kliplerin izlenimi sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin ortalaması arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. (Tablo 4.4.6)

OT- MG- M ve OT- KG- MO gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında bazal kalp hızı değişkenliği ortalaması ($p=0,665$) ile nört seslerin ($p=0,483$) mizofonik seslerin ($p=1,000$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,865$) olduğu video- kliplerin izlenimi sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin ortalaması arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. (Tablo 4.4.6)

OT- MG- MO ve OT- KG- MO gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında bazal kalp hızı değişkenliği ortalaması ($p=0,114$) ile nört seslerin ($p=0,079$) mizofonik seslerin ($p=0,167$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,191$) olduğu video- kliplerin izlenimi sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin ortalaması arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. (Tablo 4.4.6)

Her üç grup birbiri ile karşılaştırıldığında bazal kalp hızı değişkenliği ortalaması ($p=0,133$) ile nört seslerin ($p=0,096$) mizofonik seslerin ($p=0,118$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,201$) olduğu video- kliplerin izlenimi sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin ortalaması arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. (Tablo 4.4.6)

Tablo 4.4.6 Otonomik test için Migren Grubu'ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu'ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video- klipler sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin ortalamasının karşılaştırması

	OT- MG- M N=8 Ortalama (SD)	OT- MG- MO N=8 Ortalama (SD)	p	OT-MG- M N=8 Ortalama (SD)	OT- KG- MO N=8 Ortalama (SD)	P	OT- MG- MO N=8 Ortalama (SD)	OT- KG- MO N=8 Ortalama (SD)	p	3 grup için p
KHD- Bazal	15.16 (6.36)	11.81 (3.9)	0.449	15.16 (6.36)	17.5 (5.78)	0.665	11.81 (3.9)	17.5 (5.78)	0.114	0.133
KHD- Nötr Sesler	16.26 (6.87)	12.81 (3.89)	0.512	16.26 (6.87)	19.87 (7.16)	0.483	12.81 (3.89)	19.87 (7.16)	0.079	0.096
KHD- Mizofonik Sesler	22.20 (10.29)	14.71 (3.90)	0.170	22.20 (10.29)	22.24 (8.34)	1.000	14.71 (3.90)	22.24 (8.34)	0.167	0.118
KHD- Rahatsız Edici Sesler	26.05 (11.44)	19.98 (4.83)	0.415	26.05 (11.44)	28.4 (10.47)	0.865	19.98 (4.83)	28.4 (10.47)	0.191	0.201

*N: Olgu Sayısı, OT- MG- M: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu'ndaki Mizofonikler, OT- MG- MO: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu'ndaki Mizofonik Olmayanlar, OT- KG- MO: Otonomik Test Uygulanan Kontrol Grubu'ndaki Mizofonik Olmayanlar, SD: Standart Deviasyon, $p < 0,05$

4.4.7 Otonomik test için Migren Grubu' ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu' ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video- klipler sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin yüzde farklarının karşılaştırması

İzletilen her video- klip sırasında kalp hızı değişkenlikleri kayıt edildi. OT- MG- M ve OT- MG- MO gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nört seslerin ($p=0,932$), mizofonik seslerin ($p=0,549$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,766$) olduğu video- kliplerin izlenimi sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin yüzde farkları arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. (Tablo 4.4.7)

OT- MG- M ve OT- KG- MO gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, nört seslerin ($p=0,228$), mizofonik seslerin ($p=0,203$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,997$) olduğu video- kliplerin izlenimi sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin yüzde farkları arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. (Tablo 4.4.7)

OT- MG- MO ve OT- KG- MO gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında nört seslerin ($p=0,999$) mizofonik seslerin ($p=0,872$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,847$) olduğu video- kliplerin izlenimi sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin yüzde farkları arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. (Tablo 4.4.7)

Her üç grup birbiri ile kıyaslandığında ise nört seslerin ($p=0,568$) mizofonik seslerin ($p=0,158$) ve rahatsız edici seslerin ($p=0,832$) olduğu video- kliplerin izlenimi sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin yüzde farkları arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. (Tablo 4.4.7)

Tablo 4.4.7 Otonomik test için Migren Grubu’ndan seçilen mizofonik ve mizofonik olmayan ve Kontrol Grubu’ndan seçilen mizofonik olmayan katılımcılar arasında izletilen video- klipler sırasındaki kalp hızı değişkenliklerinin yüzde farklarının karşılaştırması

	OT- MG- M N=8 Ortalama (SD)	OT- MG- MO N=8 Ortalama (SD)	p	OT- MG- M N=8 Ortalama (SD)	OT- KG- MO N=8 Ortalama (SD)	p	OT- MG- MO N=8 Ortalama (SD)	OT- KG- MO N=8 Ortalama (SD)	p	3 grup için p
KHD- Nötr Sesler Yüzde Fark	7.79 (5.32)	9.44 (10.78)	0.932	7.79 (5.32)	12.65 (10.39)	0.228	9.44 (10.78)	12.65 (10.39)	0.999	0.568
KHD- Mizofonik Sesler Yüzde Fark	45.84 (20.43)	27.39 (19.91)	0.549	45.84 (20.43)	26.6 (24.39)	0.203	27.39 (19.91)	26.6 (24.39)	0.872	0.158
KHD- Rahatsız Edici Sesler Yüzde Fark	75.48 (43.20)	76.6 (46.2)	0.766	75.48 (43.20)	64.5 (41.95)	0.997	76.6 (46.2)	64.5 (41.95)	0.847	0.832

*N: Olgu Sayısı, OT- MG- M: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ndaki Mizofonikler, OT- MG- MO: Otonomik Test Uygulanan Migren Grubu’ndaki Mizofonik Olmayanlar, OT- KG- MO: Otonomik Test Uygulanan Kontrol Grubu’ndaki Mizofonik Olmayanlar, SD: Standart Deviasyon, $p < 0,05$

5 TARTIŞMA

Çalışmamızda migrenlilerde mizofoninin sağlıklı kontrollerden 2.5 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır. Migren nedeniyle orta düzeyde engellilik yaşayan ve katılımcıların %77,6' sının EM' li olduğu grubumuzda, klinik skalalarla değerlendirilen psikiyatrik komorbiditelerin, interiktal fotofobi, fonofobi, osmofobi ve mizofoni ölçek skorlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Migren ve kontrol grubundaki mizofonik katılımcılar karşılaştırıldığında, migren grubunda stres, mizofoni toplam ve mizofoni şiddet ölçeği skorlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Mizofonik katılımcılar arasında farklı ses gruplarının benzer derecede rahatsız edici olduğu dikkat çekmiş ve her iki grupta da mizofonik seslerin rahatsızlık derecesi açısından bir fark izlenmemiştir. Ayrıca, migrenli katılımcıların ortamı terk etme ve şiddet içeren düşüncelere sahip olma eğilimlerinin kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır.

Migren grubundaki mizofonik ve mizofonik olmayan katılımcıların karşılaştırılması sonucunda, mizofonik grubun MIDAS, MIDAS-A, MIDAS- B, HIT-6, VAS, allodini, depresyon, anksiyete, stres, obsesyon ve kompulsiyon skorlarının yanı sıra iktal ve interiktal fotofobi, fonofobi, osmofobi oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, çalışmamızın, mizofonik katılımcıların migren nedeniyle daha ağır bir engellilik yaşadığını, baş ağrısı sıklıkları, ağrı şiddetleri ve psikiyatrik komorbiditelerinin daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.

Otonomik testlerle incelediğimiz üç grupta, mizofonik migrenli katılımcıların gürültüye tahammülsüzlükleri, iktal fonofobileri, ses hassasiyetlerinin atağı kötüleştirilmesi ve atak tedavisi ile azalması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, kalp hızı değişkenliği açısından, sınırlı katılımcı sayısına sahip olan bu üç grup arasında bir farklılık bulunamamıştır.

5.1 Migren Grubu ve Kontrol Grubu Karşılaştırmasının Değerlendirmesi

Migrenin en sık 35- 45 yaş aralığında görüldüğü ve kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık üç kat daha yaygın olduğu bilinmektedir (138, 141). Çalışmamızda yer alan 410 katılımcının büyük bir kısmı, literatürle uyumlu olarak orta yaşlı (ortalama 36,5 yaş) kadınlardan (%84,4) oluşmaktaydı. Migren, klinikte genellikle aurasız tipte (%80- 85) ve epizodik formda görülür (9). Migren hastalarımızın çoğunluğu, ayda ortalama 8,6 baş ağrılı gün sayısı ile aurasız tipte (%74,1) ve epizodik formda (%77,6) migren yaşayan hastalardı. Migrenli katılımcıların MIDAS skorları migren ile ilişkili orta düzeyde özürüllüğe sahip olduklarını gösterdi. Migrenlilerin %67,8' i koruyucu tedavi altındaydı ve kronik migrenlilerin %63' ünde İAKBA bulunmaktaydı. Bu veriler grubumuzun migren ile ilişkili epidemiyolojik veriler ile uyumlu bir kohort olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, HIT-6 [MG 65,22 (6,42)' e karşı KG 42,90 (6,06); $p<0,001$] ve VAS skorları [MG 7,26 (1,52)' e karşı KG 3,11 (1,41); $p<0,001$] arasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunması, kontrol grubumuzun migren türünde baş ağrısı yaşamayan hastalardan seçildiğini doğrulamaktadır.

Migren hastalarında fotofobi, fonofobi, osmofobi ve allodini gibi duyuasal hassasiyetlerin varlığını, sıklığını ve migrendeki yükünü araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır (244, 245). Szuki ve ark. (244), 187 migren hastasını duyuasal aşırı duyarlılık açısından değerlendirmiş ve hastaların %75,4' ünde fotofobi, %76,5' inde fonofobi ve %55,1' inde osmofobi olduğunu ve bu duyarlılıkların birbirleriyle yüksek düzeyde örtüştüğünü tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada, fotofobi, fonofobi ve osmofobinin migrenli hastaların sırasıyla %50- 90, %52- 82 ve %25- 43 sıklıklarda görülebileceği raporlanmıştır (245). Kutanöz allodininin ise migrenlilerin yaklaşık

üçte iki ila dörtte üçüne eşlik ettiği bildirilmiştir (246). Bu duyuşal hassasiyetler migrenin klinik seyrini ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Çalışmamızda migrenli katılımcıların %65,9' u allodiniden, %90,7' si iktal fotofobiden, %93,2' si iktal fonofobiden, %74,6' sı iktal osmofobi rapor ettiler. Migren atağına eşlik edebilen bu semptomlar, atak dışı dönemde de görülebilir ve atağın bir tetikleyicisi ya da öncü semptomu olabilir (242). Çalışmamızda interiktal fotofobi (MG %53,7' e karşı KG %37,6; $p<0,001$) , fonofobi (MG %67,3' e karşı KG %36,3 $p<0,001$) ve osmofobi (MG %49,8' e karşı KG % 41; $p<0,001$) MG' da daha sık olarak saptanmıştır.

Komorbidite, birbirleriyle rastlantısal sıklıktan daha fazla görülen durumlar olarak tanımlanabilir (18). Migrenle sıkça birlikte görülen çeşitli psikiyatrik hastalıkların olduğu bilinmektedir. Klinik temelli çalışmalar, psikiyatrik komorbiditelerin kötü migren prognozunu ve tedavi yanıtı ile ilişkilendirerek kronikleşme için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (18, 21, 193). *Lipton ve ark.* (242), 389 migren hastasını 379 kontrolle karşılaştırdıkları çalışmasında, migren grubunun %47' sinde, kontrol grubunun ise %17' sinde depresyon tespit etmişlerdir. Literatürde, migrenli bireylerin %51- 60' ına anksiyete bozukluklarının eşlik ettiğini ve stresin migren ataklarını tetikleyerek atak sıklığını arttıran bir faktör olduğu gösterilmektedir (243). *Yalınay Dikmen ve ark.* (193), 145 migren hastasını psikiyatrik açıdan 50 kontrolle karşılaştırdıkları çalışmada, migrenli bireylerin daha depresif ve kaygılı olduğunu ortaya konmuştur. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MG' da komorbid hastalık olarak depresyon (%16,1; $p<0,001$) ve anksiyete (%12,2; $p=0,004$) KG' a göre daha fazla bildirilmiştir. DASS-21 ölçeğı ile yaptığımız psikiyatrik değerlendirme de bu bulguları doğrular nitelikte olup, hafiften çok ileri düzeye kadar olan depresyon (%45,4; $p<0,001$) , anksiyete (%51,2; $p<0,001$) ve stres (%43,9; $p<0,001$) oranının migren grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda Mizofoni Şiddet Ölçeği' nde belirlenen kesim değerini geçerek mizofonik kabul edilen bireylerin oranını kontrol grubunda %17,6 olarak saptandı. *Wu ve ark.* (5), 483 lisans öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada, MA aracılığıyla mizofoni sıklığını %19,9 olarak raporlamışlardır. Benzer şekilde, *Zhou ve ark.* (49), 415 lisans öğrencisi ile gerçekleştirdikleri çalışmada aynı değerlendirme formunu kullanarak bu oranı %16,6 olarak bildirmişlerdir. Mizofoni Anketi' nin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması 638 lisans öğrencisi üzerinde yapılmış ve mizofoni sıklığı %38 olarak saptanmıştır (62), Türkiye' de çalışma için oluşturulan bir mizofoni formu ile yapılan bir toplum prevelans çalışmasında mizofoni sıklığı %12,8 olarak bildirilmiştir (38).

Kohortumuzda migren grubunda %44,9 oranında mizofoni tespit edilmiştir, bu da hipotezimizi doğrular nitelikte olup, kontrol grubuna göre 2,5 kat daha fazladır. Ayrıca, migren grubunun Mizofoni Anketi' nin diğer bölümleri olan Mizofoni Semptom Ölçeği [MG 16,52 (7,17)' e karşı KG 11,73 (6,70); $p<0,001$], Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Kaçınma ve İçselleştirme [MG 12,39 (6,28)' e karşı KG 6,71 (5,81); $p<0,001$], Mizofoni Duygular ve Davranışlar- Saldırganlık ve Dışsallaştırma [MG 5,8 (4,20)' e karşı KG 2,93 (2,96); $p<0,001$], Mizofoni Total [MG 34,73 (15,13)' e karşı KG 21,37 (13,66); $p<0,001$] skorlarında kontrol grubuna göre daha yüksek puanlar aldığı ve daha şiddetli mizofoni semptomlarına sahip olduğunu tespit edilmiştir.

5.2 Migren Grubu ve Kontrol Grubu' ndaki Mizofonik Katılımcıların Karşılaştırmasının Değerlendirmesi

Mizofoninin hangi cinsiyet veya yaş aralığında daha sık görüldüğü ile ilgili henüz bir uzlaşma sağlanamamıştır (34). *Sanchez ve Silva* (28), mizofoni açısından inceledikleri 15 kişilik pedigrinde, mizofonik bireylerinin 10' unun kadın olduğunu ve

mizofoninin kadınlarda daha sık olabileceğini bildirmişlerdir. *Rouw ve ark.* (40), mizofoninin kadınlarda daha sık görüldüğünü ve mizofonik semptomların kadınlarda daha şiddetli olduğunu savunmuşlardır. *Schröder ve ark.* (20), mizofoninin küçük yaşlarda semptom vermeye başladığını (ortalama 13 yaş) ancak tanının orta yaşlarda konduğunu (ortalama 37 yaş) savunmuşlardır. *Quek ve ark.* (33), benzer şekilde mizofoni tanı yaşını 39 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda, migren grubundaki 92 ve kontrol grubundaki 36 mizofonik birey ağırlıklı olarak orta yaşlı kadınlardan [MG ($36,57 \pm 9,03$; 85 kadın, 7 erkek)' e karşı KG ($36,78 \pm 10,46$; 34 kadın, 2 erkek)] oluşuyordu. Yaş ($p=0,683$) ve cinsiyet ($p=0,911$) dağılımında, mizofonik bireylerin migrenli olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Bununla birlikte kontrol grubunun migren grubuna göre seçildiği ve migrenin kadın cinsiyette 3 kat fazla görüldüğü göz önünde bulundurulduğundan, gruplarımızın yüksek oranda (%84,4) kadın hastalardan oluştuğunu hatırlatmak isteriz.

Migren ataklarında baş ağrısına genellikle görsel, işitsel ve kokusal uyaranlara karşı duyarlılık eşlik eder (243). Bu duyuşal aşırı duyarlılık, migrenli bireylerdeki merkezi sensitizasyona bağlıdır ve atak dışı dönemlerde de devam edebilir (246). Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği' ne göre merkezi sensitizasyon SSS' ndeki nosiseptif nöronların normal veya eşik altı duyuşal girdilere karşı artan tepkisi olarak tanımlanmaktadır (247). Çalışmamızda, mizofonik bireylerde hafiften şiddetliye kadar değişen oranlarda interiktal fotofobi (MG- M %66,3' e karşı KG- M %41,7; $p=0,059$), fonofobi (MG- M %77,3'e karşı KG- M %%80,6; $p=0,952$) ve osmofobi (MG- M %69,6' e karşı KG- M %58,3; $p=0,143$) tespit edilmiş olup, migrenli olsun olmasın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. *Cerliani ve ark.* (58), mizofoninin nöropatolojik temelini araştırdıkları çalışmalarında, işitsel sistem, limbik sistem ve OSS arasındaki artan bağlantılar nedeni ile mizofonide, duyuşal girdilerin merkezi olarak işlenmesindeki farklılıklardan kaynaklanaklanan bir duyuşal hassasiyet olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu veriler, örtüşen duyuşal aşırı duyarlılıkların ortak bir patolojiden kaynaklanabileceğini gösteriyor olabilir.

Literatürde hem mizofoninin (8, 26,29,38) hem de migrenin (193, 242, 243) psikiyatrik komorbiditelerle sıkça birlikte görüldüğünü ve bu durumlar arasında iki yönlü bir ilişki bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. *Rouw ve ark.* (29), yaklaşık 400 mizofonik bireyi inceledikleri çalışmada, katılımcıların %50' sine psikiyatrik komorbiditelerin eşlik ettiğini belirtmişlerdir. *Schröder ve ark.* (8), mizofonik bireylerin yarısında OKKB bulunduğunu ifade ederken, *Wu ve ark.* (5), mizofoninin depresyon ve kaygı bozuklukları ile ilişkili olduğunu, kaygının mizofonik tetikleyicilere karşı oluşan öfkeye aracılık ettiğini savunmuşlardır. *Quek ve ark.* (33), mizofonik örneklemelerinde %12 oranında anksiyete tespit etmiş ve mizofoni ile anksiyete arasındaki pozitif korelasyonu raporlamışlardır. Çalışmamızda, migrenli mizofonik bireylerin daha fazla tanı konulmuş depresyon (%19,6; $p=0,016$) ve anksiyete (%17,4; $p=0,028$) bildiğini saptadık. Ancak, DASS- 21 ve Y- BOCS- ÖBF ölçekleri ile yaptığımız psikiyatrik değerlendirmede, migrenli mizofonik bireyler arasında yalnızca stress düzeyinde [MG- M 9,93 (4,61)' e karşı KG- M 7,47 (3,37); $p=0,042$] istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, depresyon [MG- M 6,79 (5,18)' e karşı KG- M 4,39 (3,79); $p<0,129$], anksiyete [MG- M 6,04 (4,45)' e karşı KG- M 3,97 (3,22); $p=0,075$], obsesyon [MG- M 7,86 (5,05)' e karşı KG- M 8,19 (4,99); $p=0,735$], kompulsiyon [MG- M 6,25 (4,89)' e karşı KG- M 6,86 (4,74); $p=0,523$] ve obsesyon ve kompulsiyon [MG- M 14,11 (9,52)' e karşı KG 15,60 (9,43); $p=0,613$] total skorları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Bu veriler, migrenli bireylerde olduğu gibi mizofonik bireylere çeşitli psikiyatrik komorbiditelerin eşlik ettiğini doğrulamaktadır. Bununla birlikte, migrenin mizofonik bireylerde stresi arttırdığını göstermektedir. Tetikleyici seslerin, mizofonik migrenlerde migren atağını başlatıcı bir etken olabileceği düşünüldüğünde, bu tetikleyicilere maruz kasma endişesinin stres seviyelerini arttırabileceği varsayılabilir. Stresin başlı başına migren atağı tetikleyicisi olduğu göz önünde alındığında (241), bu birliktelik migren prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir.

Vitoratou ve ark. (40), 613 kişilik bir örnekleme 35 mizofonik sesi inceledikleri çalışmalarında, en sık tetikleyici olarak yemek yeme sesleri ve diğer orofasiyal seslerin öne çıktığını, bunu özellikle makinelerden kaynanlanan tekrarlayan tıkrırtıların takip ettiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu

olarak, migrenli olsun olmasın mizofonik bireyler en çok yemek yeme seslerinden [MG- M 3,50 (0,87), KG- M 3,61 (0,80); $p=0.607$]] ve tekrar eden tıkırtılardan [MG- M 3,65 (0,60), KG- M 3,56 (0,69); $p=0.327$]] etkilendiklerini ifade etmişlerdir. Ses gruplarına karşı duyulan rahatsızlık derecesi, migrenli ve migrenli olmayan mizofonik bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Bununla birlikte, toplumun ahlaki değerleri ve karşılaşılan çevresel faktörlerin etkisiyle sık bildirilen ortak tetikleyiciler bulunsa da, uyarıların tetikleyici hale gelmesinin oldukça bireysel olduğu unutulmamalıdır.

Schröder ve ark.(8), mizofonik tetikleyicilere verilen ilk duygusal tepkinin genellikle öfke olduğunu ve örneklemelerinin %28,6' sında sözel olarak saldırganlık, %16,7' sinde ise fiziksel saldırganlık tariflendiğini raporlamışlardır. Çalışmamızda, benzer şekilde hem migrenli hem de kontrol grubundaki mizofonik bireylerde en sık ortaya çıkan duygusal tepkilerin sinirlenme ve öfke olduğunu tespit ettik. Katılımcıların %66,4' ü (MG- M' nin %68,4 'ü ve KG' nin %61,1' i) bazen ile her zaman arasında değişen sıklıklarda sözel saldırganlık sergilediklerini, %25,7' si (MG- M' nin %29,3'ü ve KG' %16,6' sı) fiziksel olarak saldırganlaştığını belirttiler. Bununla birlikte, migrenli mizofonik bireylerin, kontrol grubundaki mizofonik bireylere kıyasla tetikleyicilere karşı daha fazla ortamı terk etme davranışı [MG- M 3,41 (0,77)' e karşı KG- M 2.94 (1,01); $p=0,045$] ve şiddet içeren düşünceler [MG- M 2,12 (1,47)' e karşı KG- M 1,31 (1,45); $p=0,038$] sergilediklerini saptadık. Ayrıca, migrenli mizofonik bireyler, Mizofoni Anketi' nin Mizofoni Duygular ve Davranışlar – Saldırganlık ve Dışsallaştırma ($p=0.003$), Mizofoni Total Skoru ($p=0.004$) ve Mizofoni Şiddet Ölçeği ($p=0.002$) bölümlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek puanlar aldılar. Bu bulgular, migrenli bireylerin mizofonik tetikleyicilerden migrenli olmayan mizofonik bireylere kıyasla daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Migren ve kontrol gruplarını kıyasladığımızda da benzer sonuçlar elde etmemiz, bulgularımızın tutarlı olduğunu ortaya koymaktadır.

5.3 Migren Grubu' ndaki Mizofonik ve Mizofonik Olmayan Katılımcıların Karşılaştırmasının Değerlendirilmesi

Epidemiyolojik çalışmalar, migrenin en sık orta yaşlarda ve kadın cinsiyette görüldüğünü ortaya koymaktadır (138, 141). Kesin olmamakla birlikte, mizofoninin de kadınlarda daha sık görüldüğü ve genellikle orta yaşlarda tanı aldığına dair görüşler mevcuttur (20, 40). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda migren grubundaki 92 mizofonik ve 113 mizofonik olmayan katılımcıların çoğuklukla orta yaşlı kadınlardan [MG- M (36,57 ± 9,03; 85 kadın, 7 erkek)' e karşı MG- MO (36,44 ± 9,67; 88 kadın, 25 erkek)] oluştuğu gözlemlenmiştir. Grupların arasında cinsiyet (p=0,060) ve yaş (p=0,927) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda mizofonik olsun ya da olmasın migren hastalarının migren sıklığı (p=0,095), migren başlangıç yaşı (p=0,954), migren hastalık süresi (p=0,909), son bir aydaki baş ağrılı gün sayısı (p=0,099), baş ağrısı şiddeti (p=0,45), koruyucu tedavi altında olmaları (p=0,46) istatistiksel olarak benzerdi.

Migrenin patofizyolojisinde nörojenik inflamasyon, trigeminal sensitizasyona yol açarak duysal uyaranlara karşı artan hassasiyete neden olur. Bu durum klinik pratikte fotofobi, fonofobi, osmofobi ve allodini gibi semptomlar ile karşımıza çıkar. Bu semptomlar hem iktal hem de interiktal dönemde karşımıza çıkabilir (243, 246). Çalışmamızda interiktal dönemde hafiften şiddetliye kadar değişen derecelerde fotofobi (MG- M %66,3' e karşı MG- MO %43,3; p=0,009), fonofobi (MG- M %77,3' e karşı MG- MO %58,4; p<0,001) ve osmofobi (MG- M %69,6' e karşı MG- MO %33,6) sıklığıyla bildirilmiş olup, mizofonik migrenlilerde mizofonik olmayan migrenlilere göre istatistiksel açıdan farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, iktal dönemde hafiften şiddetliye kadar değişen derecelerde fotofobi (MG- M %94,6' e karşı MG- MO %87,6; p<0,001), fonofobi (MG- M %96,7' e karşı MG- MO %90,3; p<0,001) ve osmofobi (MG- M %85,9' e karşı MG- MO %65,5; p<0,001) ve allodini (MG- M %81,5' e karşı MG- MO %51,3; p<0,001) sıklığıyla tespit edilmiş olup,

mizofonik migrenli bireylerde, mizofonik olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir. Mizofoni, fonofobi, fonofobi, osmofobi ve allodininin, duyuşsal uyarıların anormal işlenmesi ve bütünleştirilmesi sonucu ortaya çıktığı düşünöldüğünden (10, 27,183), bu bulguların bir arada olması şaşırtıcı değildir. *Schwedt ve ark.* (246), migrende ortaya çıkan bir aşırı duyarlılık semptomlarının varlığının, diğer semptomların varlığıyla pozitif bir ilişki gösterdiğini savunmuştur. Ancak, mizofoninin migrenli beyinde merkezi sensitizasyona ve spontan aktivasyona katkıda bulunabileceğini öngörölmekteyiz.

Migren, hastalığın hem klinik seyrini hem de yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen çeşitli psikiyatrik hastalıklarla sıklıkla birlikte görülür (18). Bu hastalıklar arasında %30- 50 oranında depresyon, %40- 60 oranında anksiyete, %15- 20 oranında OKB sayılabilir (21, 193, 242). Çalışmamızda, mizofonik ve mizofonik olmayan migrenli katılımcılar arasında bildirilen komorbid psikiyatrik hastalıklar olan depresyon (MG- M %19,6' e karşı MG- MO %13,3; p=0,254) ve anksiyete (MG- M %17,4' e karşı MG- MO %8,0; p=0,053) açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, DASS-21 ve Y- BOCS- ÖBF ölçekleri ile yapılan psikiyatrik değerlendirmelerde mizofonik migrenlilerin hafiften şiddetli düzeye değişen depresyon (MG- M %57,6' e karşı MG- MO %35,4; p=0,004), anksiyete (MG- M %66,3' e karşı MG- MO %38,9; p<0,001), stres (MG- M %66,3' e karşı MG- MO %25,7; p<0,001), hafiften çok şiddetli düzeye değişen obsesyon (MG- M %50' e karşı MG- MO %26,6; p<0,001), kompulsiyon (MG- M %42,2' e karşı MG- MO %22,1; p<0,001) ve obsesyon ve kompulsiyon (MG- M %68,5' e karşı MG- MO %46; p<0,001) kliniklerinin, mizofonik olmayan migrenlilere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada psikiyatrik komorbiditelere sahip bireylerin daha şiddetli mizofoni semptomları gösterdiğini raporlanmıştır (29). Psikiyatrik komorbiditelerin varlığı migrende görölen mizofoninin şiddetini arttırıyor olabilir. Bununla birlikte; psikiyatrik komorbiditeler baş ağrısı ile ilişkili engelliliği arttıran ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen durumlar olup, migrenin kronikleşmesi için bir risk faktörüdür (18). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, mizofoni ve migren birlikteliğinin psikiyatrik komorbiditelerin varlığını ve şiddetini

arttırdığını ortaya koymaktadır. Bu durumda, mizofoni ve psikiyatrik komorbiditelerin birbirinin besleyen iki yönlü bir ilişkisi varolabilir.

Migren, yüksek görülme sıklığı ve neden olduğu özürllülük nedeniyle küresel boyutta yapılan çalışmalarda engelliliğin ilk 10 nedeni arasında yer almaktadır (137). Komorbid durumlar, migrenin prognozunu olumsuz etkileyerek ortaya çıkan engelliliğe katkıda bulunurlar (192). Migrenin yarattığı yük HIT-6, MIDAS gibi çeşitli anketlerle değerlendirilebilmektedir (216,217). Çalışmamız, mizofonik migrenlilerin HIT- 6 ($p<0.001$), MIDAS- A ($p=0.041$), MIDAS- B ($p=0.045$), MIDAS Total ($p=0.001$) ve MIDAS Grade ($p=0.001$) skorlarının mizofonik olmayan migrenlilere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Mizofonik migrenlilerin %69,6' sı migren nedeniyle orta- şiddetli özürllülük yaşarken, bu oran mizofonik olmayan migrenlilerde %58,7 olarak tespit edilmiştir.

Migrenin yarattığı engellilik ve iş gücü kaybını azaltmak için komorbiditelerin tespiti, tedavisi ve uzun dönem takibini içeren çok yönlü tedavi stratejileri önerilmektedir. Migren tanı ve tedavisine yönelik yaklaşımları iyileştirmek amacıyla, 2021 yılında Avrupa uzman paneli tarafından, Avrupa Baş Ağrısı Federasyonu' nun ve Avrupa Nöroloji Akademisi' nin de onayladığı 10 adımlı bir konsensüs beyanı yayınlanmıştır (248). Bu konsensusun 9. adımı migren komorbiditelerini tanıma ve yönetme üzerine odaklanmış olup, bu durumların hem seçilecek tedavileri etkilediği hem de tedavi sonuçlarını iyileştirmek açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Bulgularımız, mizofoninin migrenin yükünü ve neden olduğu özürllülüğü arttırabileceğini göstererek, mizofoninin migrenin bir komorbiditesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, migren tanısı almış hastaların mizofoni açısından değerlendirilmesi ve tedavi stratejileri geliştirirken bu durumun göz önünde bulundurulması migrenin tedavisine önemli katkılar sağlayabilir.

5.4 Otonomik Test İçin Seçilen Migren Grubu' ndaki Mizofonik ve Mizofonik Olmayan ve Kontrol Grubu' ndan Mizofonik Olmayan Katılımcıların Karşılaştırmasının Değerlendirilmesi

Mizofonide, tetikleyici olarak adlandırılan uyaranlara karşı limbik sistem aracılığıyla güçlenen olumsuz duyguların ve OSS aracılığıyla artan fizyolojik tepkilerin olduğu bilinmektedir (27,53-59). *Kumar ve ark.* (53), 20 mizofonik ve 22 cinsiyet ve yaş eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan grupları nötr, mizofonik ve rahatsız edici tetikleyicilerle uyararak kalp hızı değişkenliklerini kaydetmişlerdir. *Schröder ve ark.* (55), 21 mizofonik birey ve 23 sağlıklı kontrolden oluşan gruplara nötr, mizofonik ve rahatsız edici işitsel ve görsel tetikleyicilere verdikleri duygusal tepkileri VAS skorlarıyla, fizyolojik değişiklikleri ise KHD yöntemiyle incelemişlerdir. *Grossini ve ark.* (59), 11 mizofonik birey ve 44 sağlıklı kontrolden oluşan grupları altı mizofonik ve bir rahatsız edici ses uygulayarak KHD verilerini kaydetmişlerdir.

Bu çalışmalar doğrultusunda biz de migren ve mizofoni birlikteliğinin fizyolojik ölçümler üzerindeki etkilerini benzer şekilde KHD yöntemiyle araştırarak bu alandaki bulguları genişletmeyi amaçladık. Katılımcıların nötr, mizofonik ve rahatsız edici video klipler ile uyararak KHD verilerini kaydettik. Denekler [OT- MG- M ($31,87 \pm 8,80$; 7 kadın, 1 erkek); OT- MG- MO ($35,50 \pm 7,12$; 7 kadın, 1 erkek); OT- KG- MO ($32,25 \pm 9,52$; 7 kadın, 1 erkek)] yaş ortalamaları birbirine yakın olan ($p=0,653$) çoğunlukla kadınlardan (%87,5) oluşuyordu.

Mizofoni işitsel bir patoloji olmamakla birlikte işitsel bozukluklarla birlikte görülebilir (28). *Sanchez ve Silva* (28), 15 kişilik bir pedigrîyi inceleyerek katılımcıları sözel olarak sorguladıkları çalışmalarında, mizofoniye eşlik eden kulak çınlamasını

%50, hiperakuziyi %25 oranında bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, 300' den fazla katılımcı çevrimiçi olarak değerlendirilmiş, mizofoniye eşlik eden hiperakuzi oranını %4, kulak çınlamasını ise %12 olarak raporlanmıştır (29). *Jager ve ark.* (38), 575 mizofonik bireyi değerlendirdikleri çalışmalarında, hiperakuzi sıklığını %1 olarak tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızın ikinci kısmında 8 mizofonik bireye sözel olarak bu eşlikçileri sorguladığımızda, hiperakuzinin %37,5, kulak çınlamasının %25 oranlarında görüldüğünü tespit ettik ve üç grup arasında hiperakuzi ($p=0,122$) ve kulak çınlaması varlığı ($p=0,319$) açısından anlamlı bir fark saptamadık. Bununla birlikte, mizofonik migrenlilerin, mizofonik olmayan migrenli ve sağlıklı kontrollere kıyasla gürültüye tahammül eşiklerinin daha düşük [OT- MG- M 8 (100), OT- MG- MO 3 (37,5), OT- KG- MO 0 (0); $p<0,01$]] olduğunu belirledik. Ayrıca, çalışmamızda mizofonik migrenlilerin ses hassasiyetinin migren ataklarını kötüleştirdiği ($p=0,017$) ve bu ses hassasiyetlerinin migren atak tedavisi ile azaldığı ($p=0,005$) ortaya kondu.

Migrenli katılımcılar arasında migren başlangıç yaşı ($p=0,123$), migren hastalık süresi ($p=0,497$), son bir aydaki baş ağrılı gün sayısı ($p=0,229$), koruyucu tedavi kullanımı ($p=0,50$) ve migrenin yarattığı yük açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiş olmasına rağmen, ASKL ile değerlendirilen allodini [OT- MG- M 7,88 (3,28), OT- MG- MO 3,13 (2,53); $p=0,006$] ve iktal fonofobi [OT- MG- M 2,63 (0,74), OT- MG- MO 1,38 (1,06); $p=0,0018$] mizofonik migrenli grupta mizofonik olmayan migrenlilere kıyasla daha fazla görülmüştür. Üç grup arasında interiktal fonofobi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,325$). Migrende görülen fonofobi ve allodini, migren patofizyolojisini açıklamak için tariflenen nörojenik inflamasyonun duyuşal uyaranlara karşı merkezi sensitizasyona neden olması ile açıklanmaktadır (183, 243). Mizofonide de işitsel ve limbik sistem arasındaki artmış bağlantıların, duyuşal girdilerin işleme sürecinde amplifikasyona neden olduğu varsayılmaktadır (27, 58). Her iki durum da duyuşal girdilere karşı artmış hassasiyetin bir sonucu olduğundan, birliktelikleri şaşırtıcı olmamakla birlikte ortak bir patolojiden kaynaklandıkları düşünülebilir.

Gruplar arasında depresyon (DASS- 21; $p<0.053$), obsesyon (Y-BOCS; $p=0,142$), kompulsiyon (Y-BOCS; $p=0,139$), obsesyon- kompulsiyon (Y-BOCS; $p=0,114$) total skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte anksiyete [OT- MG- M 6,25 (3,929) ‘ a karşı OT- MG- MO 1,88 (1,81) ve OT- KG- MO 1,75 (1,04); $p=0,003$] ve stres [OT- MG- M 11,25 (4,50) ‘ a karşı OT- MG- MO 6,00 (2,83) ve OT- KG- MO 4,38 (2,62); $p=0,002$] total skorları üç grup arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir. Literatürde migren ve mizofoninin psikiyatrik hastalıklarla karşılıklı etkileşim içinde olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmakta olup (18,19,193), bulgularımız da bu durumu doğrulayarak, migren ve mizofoni birlikteliğinde anksiyete ve stres komorbiditelerin sıklığının ve şiddetinin arttırdığını ortaya koymaktadır. Mizofonik migrenli bireylerin gürültüye karşı düşük tolerans göstermesi ve tetikleyici seslerin migren ataklarını başlatıcı bir risk faktörü olması ve bu bireylerin seslerle karşılaşma endişesi mizofonik migrenli bireylerde kaygı ve stresi arttırıyor olabilir. Kaygı ve stresin artışı, ortamdaki uzaklaşma ve şiddet içeren düşüncelerin daha sıklıkla var olması gibi daha şiddetli mizofonik tepkileri de açıklayabilir.

Schödler ve ark. (55), yaptıkları çalışmada maruz bırakılan video kliplerin yarattığı duygusal değişimleri (öfke, üzüntü, iğrenme, anksiyete ve mutluluk) VAS skorları ile değerlendirmiş, mizofonik tetikleyicilerin mizofonik bireylerde daha fazla öfke, iğrenme ve üzüntü hissi uyandırdığını, ancak rahatsız edici tetikleyiciler için gruplar arası farkının olmadığını raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda da ikili grup karşılaştırmalarında nötr ($p_1=0,089$, $p_2=0,094$, $p_3=0,899$) ve rahatsız edici ($p_1=0,113$, $p_2=0,050$, $p_3=0,907$) video kliplere verilen puanlar arasında grup farklılıkları görülmezken, benzer bir şekilde mizofonik klipler sadece mizofonik bireylerde olumsuz duyguduruma ($p_{1,2 \text{ ve } 3}<0,001$) neden oldu. Elde edilen bir başka dikkat çekici bulgu ise rahatsız edici tetikleyiciler için üç grubun ikili karşılaştırmalarında grup farkları bulunmazken, üç grup arasındaki genel karşılaştırmada migrenli bireylerin ($p_t=0,043$) daha fazla rahatsızlık hissettiklerini tespit ettik.

Literatürdeki KDH çalışmalarını incelediğimizde, *Kumar ve ark. (53)* çalışmalarında mizofonik tetikleyicilerin mizofonik bireylerde kontrol grubuna kıyasla KHD istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığını raporlamışlardır. *Schödler ve ark. (55)*, mizofoni ve kontrol gruplarının nötr ve rahatsız edici seslere verdiği tepkilerin benzer olduğunu ancak mizofonik tetikleyicilerin mizofonik bireylerde kontrollere kıyasla artmış KHD' ye neden olduğunu belirtmişlerdir. *Grossini ve ark. (59)*, mizofonik katılımcıların mizofonik seslere ve rahatsız edici sese yanıt olarak artan sempatik aktivasyon paternleri gösterdiklerini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda gruplar arasında her üç video-klip için ortalama kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı değişkenliği yüzde farkları açısından belirgin bir farklılık gözlenmedi. Kayıt sırasında seslerin rahatsız ediciliği nedeni ile deneklerde deney öncesi gerekli uyarıların yapılmasına rağmen, uyaranlara karşı gelişen refleks hareketler artefaktlara yol açmış ve bu durum testlerin tekrarlanmasını gerektirmiştir. Her video klip arasında iki dakika bekleme süresi olmasına rağmen habitüasyon etkisinden kaçınamamış olabiliriz. Ayrıca, ses ve görüntülerin laboratuvar ortamında üretilmesi ve sınırlı süreli maruziyet, olası tepkilerin sınırlandırılmasına neden olmuş olabilir. Bununla birlikte katılımcı sayımızın sınırlı olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Bu çalışma, literatüre sağladığı özgün katkılar ve yenilikçi yaklaşımı ile öne çıkan belirgin güçlü yönleri sahiptir. İlk olarak, çalışmamız mizofoni ve migren birlikteliğini inceleyen ilk araştırma olmasıyla dikkat çekmektedir. Literatürde daha önce ele alınmamış olan bu ilişkiyi araştırarak, alanda öncü bir rol üstlenmesini sağlamakta ve gelecekte yapılacak araştırmalar için sağlam bir temel oluşturmaktadır. İkinci olarak, çalışmaya dahil edilen migren hastalarının tanıları baş ağrısı merkezimizde çalışan alanında tecrübeli nörologlar tarafından konulmuş olup, dışarıdan hiçbir katılımcı çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu yaklaşım, verilerin güvenilirliğini arttırmıştır.

Üçüncü olarak, literatürdeki mizofoni çalışmaları genellikle online- formlarla yürütülmüş olup, çalışmamızda tüm anketler aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilen yüz yüze görüşmelerle katılımcılara uygulanmış, böylece veri toplama sürecindeki tutarlılık güçlendirilmiştir. Dördüncü olarak hem migren hem de mizofoni ile ilişkilendirilen diğer hastalıklar ve komorbid durumlar, çeşitli ölçekler kullanılarak detaylı bir şekilde değerlendirilmiş ve birlikteliği etkileyebilecek tüm faktörler ele alınmıştır.

Beşinci olarak, kullanılan veri toplama araçları, daha önceki çalışmalar tarafından geçerlilik güvenilirlik testinden geçirilmiş olup, bu da sonuçların güvenilirliğini arttırmıştır. Altıncı olarak, çalışmaya fizyolojik testler de dahil edilmiş ve elde edilen bulguların klinik pratikteki yansımaları incelenmiştir. Yedinci olarak veri alanizleri ve sonuçlar, şeffaf bir şekilde raporlanmış, bu da çalışmanın tekrarlanabilirliğini ve doğrulanabilirliğini sağlamıştır. Son olarak, elde edilen bulguların klinik uygulamalarda önemli sonuçlar doğurabileceği öngörülmekte olup, bu da çalışmanın pratik değerini artırmaktadır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, bazı kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. İlk olarak, mizofoni teşhisi için uzlaşa sağlanmış tanı kriterleri henüz mevcut değildir ve çalışmamızda kullanılan Mizofoni Anketi' nin mizofoni tanısı için tek başına yeterli olmadığını kabul etmekteyiz. İkinci olarak, Mizofoni Anketi yalnızca işitsel uyaranlara odaklanmış olup, ses ile ilişkili diğer duyuşal girdilerin etkileri değerlendirilememiştir. Üçüncü olarak, Mizofoni Anketi mizofoni ile hiperakuzi ve fonofobi arasındaki farkları ayırt edememektedir ve sadece çalışmanın ikinci bölümünde yer alan bireyler hiperakuzi açısından değerlendirilmiştir.

Dördüncü olarak, hiçbir katılımcıya standart odyogram yapılmamıştır. Beşinci olarak, otonomik test için seçilen katılımcılar arasında uygulanan anketler sonucunda çok şiddetli anksiyete, depresyon, stres ve şiddetli OKB komorbiditeleri olanlar çalışmadan dışlanmış olsa da, katılımcılar detaylı bir psikiyatrik değerlendirmeye tabii tutulmamıştır. Bu nedenle, mevcut duygudurumlarının ve psikolojik profillerinin otonomik teste olan etkileri bilinmemektedir. Altıncı olarak, otonomik test için katılımcılar Mizofoni Şiddet Ölçeği' nden elde ettikleri skorlara göre sıralanmış olsa da çalışmaya katılmayı kabul etmeyen katılımcıların varlığı denek sayısında sınırlamalara yol açmış, yaş ve cinsiyet eşleştirme çabamız da Mizofoni Şiddet Ölçeği sıralamasının önüne geçmiştir. Yedinci olarak, otonomik test sırasında kullanılan mizofonik tetikleyiciler laboratuvar ortamında sunulan yapay ses ve görüntülerden oluştuğu için gerçek yaşam koşullarından farklı olabilir ve deneklerin tetikleyicilerin sona ereceğini bilmesi olası tepkilerin sınırlandırılmasına yol açmış olabilir.

Sekizinci olarak, mizofonik tetikleyiciler içeren video klipler, Mizofoni Anketi' nden en yüksek puanı alan üç ses grubuna dayanarak hazırlanmış olmasına rağmen, tetikleyicilerin bireysel doğası nedeni ile her birey için etkili uyaranların seçilmemiş olması mümkündür. Dokuzuncu olarak, otonomik test sırasında artefakt tespit edildiğinde test teklarılanmış olup, önerilen bekleme süresine rağmen habitüasyon etkisinden kaçınamamış olabiliriz. Onuncu olarak, migren grubuna dahil edilen katılımcıların bir kısmı koruyucu tedavi altındaydı ve bu ilaçların psikiyatrik komorbiditeler ve ses hassasiyeti üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

6 SONUÇ

Bu araştırma, mizofoni ve migren birlikteliğini araştıran ilk çalışmadır. Mizofoninin migren hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla 2.5 kat daha sık görüldüğünü ve migrenli hastalarının daha şiddetli mizofoni semptomlarına sahip olup, daha yoğun mizofonik tepkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra mizofoni komorbiditesi olan migren hastalarında migrenin klinik yükü ile psikiyatrik komorbiditelerin şiddeti artmaktadır. Bulgularımızın mizofoninin migrenin bir komorbiditesi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız migren hastalarında mizofoninin araştırılmasının önemini vurgulamakta ve mizofoni kavramının migrenle ilişkisini anlamamıza katkıda bulunmaktadır. Migrenle birlikte görülen diğer hastalıkların tanınması ve bunların bütüncül bir yaklaşımla tedavi edilmesi, migrenin seyrini olumlu yönde etkiler, hastaların yaşam kalitesini artırır ve sağlık maliyetlerini düşürür. Çalışmamızın, migren hastalarını tedavi eden klinisyenler arasında ilgi uyandıracak ve mizofoni ile migren arasındaki ilişkiyi ele alacak gelecekteki araştırmalar için sağlam bir temel sağlayabileceğini düşünüyoruz.

7 KAYNAKLAR

1. Swedo SE, Baguley DM, Denys D, Dixon LJ, Erfanian M, Fioretti A, et al. Consensus Definition of Misophonia: A Delphi Study. *Front Neurosci*. 2022 Mar 17;16.
2. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. The neurophysiological approach to misophonia: Theory and treatment. *Front Neurosci* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 23];17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37034168/>
3. Brout JJ, Edelstein M, Erfanian M, Mannino M, Miller LJ, Rouw R, et al. Investigating Misophonia: A Review of the Empirical Literature, Clinical Implications, and a Research Agenda. *Front Neurosci*. 2018 Feb 7;12.
4. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Treatments for decreased sound tolerance (hyperacusis and misophonia). *Semin Hear*. 2014;35(2):105–20.
5. Wu MS, Lewin AB, Murphy TK, Storch EA. Misophonia: Incidence, Phenomenology, and Clinical Correlates in an Undergraduate Student Sample. *J Clin Psychol*. 2014 Oct;70(10):994–1007.
6. Dozier TH, Morrison KL. Phenomenology of Misophonia: Initial Physical and Emotional Responses. *Am J Psychol*. 2017 Dec 1;130(4):431–8.
7. Taylor S. Misophonia: A new mental disorder? *Med Hypotheses*. 2017 Jun;103:109–17.
8. Schröder A, Vulink N, Denys D. Misophonia: Diagnostic Criteria for a New Psychiatric Disorder. *PLoS One*. 2013 Jan 23;8(1):e54706.
9. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul 14;33(9):629–808.
10. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine — Current Understanding and Treatment. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jan 24;346(4):257–70.
11. Main A, Dowson A, Gross M. Photophobia and Phonophobia in Migraineurs Between Attacks. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1997 Sep;37(8):492–5.
12. Chen Wei-Ta, Coppola Gianluca, editors. *Neurophysiology of the Migraine Brain*. Springer; 2021.
13. Harriott AM, Schwedt TJ. Migraine is Associated With Altered Processing of Sensory Stimuli. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Nov 23;18(11):458.
14. Schoenen J. Neurophysiological features of the migrainous brain. *Neurological Sciences*. 2006 May;27(S2):s77–81.
15. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is The Cerebral Cortex Hyperexcitable or Hyperresponsive in Migraine? *Cephalalgia*. 2007 Dec 26;27(12):1427–39.
16. Brighina F, Palermo A, Fierro B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *J Headache Pain*. 2009 Apr 10;10(2):77–84.
17. Jastreboff Parwel J, Jastreboff Margaret M. Tinnitus and decreased sound tolerance. In: Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 18th edition. USA: P. Ashley Wackym, and James B. Snow; 2018. p. 391–404.
18. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013 Aug 7;260(8):1960–9.
19. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric Comorbidity of Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006 Oct 13;46(9):1327–33.

20. Erfanian M, Kartsonaki C, Keshavarz A. Misophonia and comorbid psychiatric symptoms: a preliminary study of clinical findings. *Nord J Psychiatry*. 2019 Jul 4;73(4–5):219–28.
21. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*. 1994 Oct;44(10 Suppl 7):S4–5.
22. Mackersie CL, Calderon-Moultrie N. Autonomic Nervous System Reactivity During Speech Repetition Tasks: Heart Rate Variability and Skin Conductance. *Ear Hear*. 2016 Jul;37(1):118S–125S.
23. Jastreboff MM, Jastreboff P. Component of decreased sound tolerance: Hyperacusis, misophonia, phonophobia. *ITHS News Letter*. 2001 Jan 1;2:5–7.
24. Jastreboff MM, Jastreboff PJ. <https://www.audiologyonline.com/articles/hyperacusis-1223>. 2001. Hyperacusis Audiology Online.
25. Jastreboff MM, Jastreboff PJ. Decreased sound tolerance and tinnitus retraining therapy (TRT). *Australian and New Zealand Journal of Audiology* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jun 23];24(2):74–84. Available from: https://www.researchgate.net/publication/247830677_Decreased_Sound_Tolerance_and_Tinnitus_Retraining_Therapy_TRT
26. Cavanna AE, Seri S. Misophonia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Aug;2117.
27. Edelstein M, Brang D, Rouw R, Ramachandran VS. Misophonia: physiological investigations and case descriptions. 2013
28. Sanchez TG, Silva FE da. Familial misophonia or selective sound sensitivity syndrome : evidence for autosomal dominant inheritance? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 Sep;84(5):553–9.
29. Rouw R, Erfanian M. A Large-Scale Study of Misophonia. *J Clin Psychol*. 2018 Mar;74(3):453–79.
30. Johnson PL, Webber TA, Wu MS, Lewin AB, Murphy TK, Storch EA. When selective audiovisual stimuli become unbearable: a case series on pediatric misophonia. *Neuropsychiatry*. 2013 Dec;3(6):569–75.
31. Schwartz P, Leyendecker J, Conlon M. Hyperacusis and misophonia: the lesser-known siblings of tinnitus. *Minn Med*. 2011 Nov;94(11):42–3.
32. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus Retraining Therapy: A Different View on Tinnitus. *ORL*. 2006;68(1):23–30.
33. Quek T, Ho C, Choo C, Nguyen L, Tran B, Ho R. Misophonia in Singaporean Psychiatric Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jul 4;15(7):1410.
34. Dozier TH, Lopez M, Pearson C. Proposed Diagnostic Criteria for Misophonia: A Multisensory Conditioned Aversive Reflex Disorder. *Front Psychol*. 2017 Nov 14;8.
35. Ferrer-Torres A, Giménez-Llort L. Sounds of Silence in Times of COVID-19: Distress and Loss of Cardiac Coherence in People With Misophonia Caused by Real, Imagined or Evoked Triggering Sounds. *Front Psychiatry*. 2021 Jun 30;12.
36. Kumar S, Dheerendra P, Erfanian M, Benzaquén E, Sedley W, Gander PE, et al. The Motor Basis for Misophonia. *J Neurosci*. 2021 Jun 30;41(26):5762–70.
37. Hadjipavlou G, Baer S, Lau A, Howard A. Selective sound intolerance and emotional distress: What every clinician should hear. *Psychosom Med*. 2008 Aug 1;70:739–40.
38. Jager I, de Koning P, Bost T, Denys D, Vulink N. Misophonia: Phenomenology, comorbidity and demographics in a large sample. *PLoS One*. 2020 Apr 15;15(4):e0231390.
39. Hansen HA, Leber AB, Saygin ZM. What sound sources trigger misophonia? Not just chewing and breathing. *J Clin Psychol*. 2021 Nov 11;77(11):2609–25.

40. Vitoratou S, Uglik-Marucha N, Hayes C, Erfanian M, Pearson O, Gregory J. Item Response Theory Investigation of Misophonia Auditory Triggers. *Audiol Res*. 2021 Oct 14;11(4):567–81.
41. Andermane N, Bauer M, Sohoglu E, Simner J, Ward J. A phenomenological cartography of misophonia and other forms of sound intolerance. *iScience*. 2023 Apr 21;26(4):106299.
42. Enzler F, Lorient C, Fournier P, Noreña AJ. A psychoacoustic test for misophonia assessment. *Scientific Reports* | [Internet]. 2021;11:11044. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90355-8>
43. Zald DH, Mattson DL, Pardo J V. Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002 Feb 19;99(4):2450–4.
44. Dozier TH. Etiology, Composition, Development and Maintenance of Misophonia: A Conditioned Aversive Reflex Disorder. *Psychological Thought*. 2015 Apr 30;8(1):114–29.
45. Potgieter I, MacDonald C, Partridge L, Cima R, Sheldrake J, Hoare DJ. Misophonia: A scoping review of research. *J Clin Psychol*. 2019 Jul 11;75(7):1203–18.
46. Silva FE da, Sanchez TG. Evaluation of selective attention in patients with misophonia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 May;85(3):303–9.
47. Jakubowski E, Müller A, Kley H, de Zwaan M, Müller-Vahl K. Prevalence and clinical correlates of misophonia symptoms in the general population of Germany. *Front Psychiatry*. 2022 Nov 21;13.
48. Seaborne A, Fiorella L. Effects of background chewing sounds on learning: The role of misophonia sensitivity. *Appl Cogn Psychol*. 2018 Mar;32(2):264–9.
49. Zhou X, Wu MS, Storch EA. Misophonia symptoms among Chinese university students: Incidence, associated impairment, and clinical correlates. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2017 Jul;14:7–12.
50. Bernstein R, Angell K, Dehle C. A brief course of cognitive behavioural therapy for the treatment of misophonia: A case example. *The Cognitive Behaviour Therapist*. 2013 Oct 18;6.
51. Gustafson DH, Shukla RK, Delbecq A, Walster GW. A comparative study of differences in subjective likelihood estimates made by individuals, interacting groups, Delphi groups, and nominal groups. *Organ Behav Hum Perform*. 1973 Apr 1;9(2):280–91.
52. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Decreased sound tolerance. In 2015. p. 375–87.
53. Kumar S, Tansley-Hancock O, Sedley W, Winston JS, Callaghan MF, Allen M, et al. The Brain Basis for Misophonia. *Current Biology*. 2017 Feb;27(4):527–33.
54. Schröder A, van Diepen R, Mazaheri A, Petropoulos-Petalas D, Soto de Amesti V, Vulink N, et al. Diminished N1 Auditory Evoked Potentials to Oddball Stimuli in Misophonia Patients. *Front Behav Neurosci*. 2014 Apr 9;8.
55. Schröder A, van Wingen G, Eijsker N, San Giorgi R, Vulink NC, Turbyne C, et al. Misophonia is associated with altered brain activity in the auditory cortex and salience network. *Sci Rep*. 2019 May 17;9(1):7542.
56. Eijsker N, Schröder A, Liebrand LC, Smit DJA, van Wingen G, Denys D. White matter abnormalities in misophonia. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102787.
57. Eijsker N, Schröder A, Smit DJA, van Wingen G, Denys D. Structural and functional brain abnormalities in misophonia. *European Neuropsychopharmacology*. 2021 Nov;52:62–71.

58. Cerliani L, Rouw R. Increased orbitofrontal connectivity in misophonia. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.10.29.346650. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/10/29/2020.10.29.346650.abstract>
59. Grossini E, Stecco A, Gramaglia C, De Zanet D, Cantello R, Gori B, et al. Misophonia: Analysis of the neuroanatomic patterns at the basis of psychiatric symptoms and changes of the orthosympathetic/ parasympathetic balance. *Front Neurosci*. 2022 Aug 11;16.
60. Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol*. 2005 Dec 5;493(1):154–66.
61. Siepsiak M, Śliwerski A, Łukasz Dragan W. Development and Psychometric Properties of MisoQuest—A New Self-Report Questionnaire for Misophonia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 10;17(5):1797.
62. Sakarya M, Çakmak E. Mizofoni Ölçeği'nin Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirlik Sınama Çalışması. *Psikoloji Çalışmaları / Studies in Psychology*. 2022 Apr 27;42(1):231–55.
63. Naylor J, Caimino C, Scutt P, Hoare DJ, Baguley DM. The Prevalence and Severity of Misophonia in a UK Undergraduate Medical Student Population and Validation of the Amsterdam Misophonia Scale. *Psychiatric Quarterly*. 2021 Jun 23;92(2):609–19.
64. Kılıç C, Öz G, Avanoğlu KB, Aksoy S. The prevalence and characteristics of misophonia in Ankara, Turkey: population-based study. *BJPsych Open*. 2021 Sep 6;7(5):e144.
65. Guetta RE, Cassiello-Robbins C, Trumbull J, Anand D, Rosenthal MZ. Examining emotional functioning in misophonia: The role of affective instability and difficulties with emotion regulation. *PLoS One*. 2022 Feb 11;17(2):e0263230.
66. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus Retraining Therapy for patients with tinnitus and decreased sound tolerance. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003 Apr;36(2):321–36.
67. Naguy A, Al-Humoud AM, Pridmore S, Abuzeid MY, Singh A, ElSORI D. Low-Dose Risperidone for an Autistic Child with Comorbid ARFID and Misophonia. *Psychopharmacol Bull*. 2022 Feb 25;52(1):91–4.
68. Levitin DJ, Cole K, Lincoln A, Bellugi U. Aversion, awareness, and attraction: investigating claims of hyperacusis in the Williams syndrome phenotype. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2005 May;46(5):514–23.
69. Siepsiak M, Dragan W. Misophonia – a review of research results and theoretical concepts. *Psychiatr Pol*. 2019 Apr 30;53(2):447–58.
70. Møller AR. Misophonia, Phonophobia, and “Exploding Head” Syndrome. In: *Textbook of Tinnitus*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 25–7.
71. Critchley HD. Review: Electrodermal Responses: What Happens in the Brain. *The Neuroscientist*. 2002 Apr 29;8(2):132–42.
72. Palumbo DB, Alsalman O, De Ridder D, Song JJ, Vanneste S. Misophonia and Potential Underlying Mechanisms: A Perspective. *Front Psychol*. 2018 Jun 29;9.
73. McGeoch PD, Rouw R. How everyday sounds can trigger strong emotions: ASMR, misophonia and the feeling of wellbeing. *BioEssays*. 2020 Dec 10;42(12):2000099.
74. Ramachandran V, Hubbard EM. Synaesthesia-- A window into perception, thought and language. *Journal of Consciousness Studies*. 2001 Dec;8(12):3–34.
75. Rouw R, Scholte HS. Increased structural connectivity in grapheme-color synesthesia. *Nat Neurosci*. 2007 Jun 21;10(6):792–7.
76. SAGIV N, SIMNER J, COLLINS J, BUTTERWORTH B, WARD J. What is the relationship between synaesthesia and visuo-spatial number forms? *Cognition*. 2006 Aug;101(1):114–28.

77. Strigo IA, Craig AD (Bud). Interoception, homeostatic emotions and sympathovagal balance. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016 Nov 19;371(1708):20160010.
78. Rosenthal MZ, Anand D, Cassiello-Robbins C, Williams ZJ, Guetta RE, Trumbull J, et al. Development and Initial Validation of the Duke Misophonia Questionnaire. *Front Psychol*. 2021 Sep 29;12.
79. Henry JA, Jastreboff MM, Jastreboff PJ, Schechter MA, Fausti SA. Guide to conducting tinnitus retraining therapy initial and follow-up interviews. *J Rehabil Res Dev*. 2003;40(2):157–77.
80. Goodman WK. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Nov 1;46(11):1012.
81. Goodman WK. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Nov 1;46(11):1006.
82. Bauman N. Misophonia Treatment Institute. Available online: <https://misophoniatreatment.com/forms>. 2015. Misophonia Physical Response Scale (MPRS).
83. Dibb B, Golding SE, Dozier TH. The development and validation of the Misophonia response scale. *J Psychosom Res*. 2021 Oct;149:110587.
84. Rinaldi LJ, Ward J, Simner J. An Automated Online Assessment for Misophonia: The Sussex Misophonia Scale for Adults. *PsyArXiv*. 2021 Dec 1;
85. Rinaldi LJ, Smees R, Ward J, Simner J. Poorer Well-Being in Children With Misophonia: Evidence From the Sussex Misophonia Scale for Adolescents. *Front Psychol*. 2022 Apr 6;13.
86. Siepsiak M, Rosenthal MZ, Raj-Koziak D, Dragan W. Psychiatric and audiologic features of misophonia: Use of a clinical control group with auditory over-responsivity. *J Psychosom Res*. 2022 May;156:110777.
87. Henry JA, Theodoroff SM, Edmonds C, Martinez I, Myers PJ, Zaugg TL, et al. Sound Tolerance Conditions (Hyperacusis, Misophonia, Noise Sensitivity, and Phonophobia): Definitions and Clinical Management. *Am J Audiol*. 2022 Sep;31(3):513–27.
88. Sheldrake J, Diehl PU, Schaette R. Audiometric Characteristics of Hyperacusis Patients. *Front Neurol*. 2015 May 15;6.
89. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus Retraining Therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients. *J Am Acad Audiol*. 2000 Mar;11(3):162–77.
90. Fioretti A, Poli O, Varakliotis T, Eibenstein A. Hearing Disorders and Sensorineural Aging. *J Geriatr*. 2014 Jan 22;2014:1–6.
91. Silberstein S. Migraine Pathophysiology and its Clinical Implications. *Cephalalgia*. 2004 Nov 4;24(2_suppl):2–7.
92. McKay D, Kim SK, Mancusi L, Storch EA, Spankovich C. Profile Analysis of Psychological Symptoms Associated With Misophonia: A Community Sample. *Behav Ther*. 2018 Mar;49(2):286–94.
93. Erfanian M, Brout Jj, Keshavarz A. Misophonia, Emotional Dysregulation And Affective Disorders: A Preliminary Study. *European Neuropsychopharmacology*. 2018 Jun;28(6):771–2.
94. Kluckow H, Telfer J, Abraham S. Should we screen for misophonia in patients with eating disorders? A report of three cases. *International Journal of Eating Disorders*. 2014 Jul;47(5):558–61.
95. Sharan R, Sharma V. A Case of Bipolar Disorder and Misophonia. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020 Apr 30;22(3).

96. Zhou X, Wu MS, Storch EA. Misophonia symptoms among Chinese university students: Incidence, associated impairment, and clinical correlates. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2017 Jul;14:7–12.
97. Cassiello-Robbins C, Anand D, McMahon K, Guetta R, Trumbull J, Kelley L, et al. The Mediating Role of Emotion Regulation Within the Relationship Between Neuroticism and Misophonia: A Preliminary Investigation. *Front Psychiatry*. 2020 Aug 28;11.
98. Webber TA, Storch EA. Toward a theoretical model of misophonia. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 Jul;37(4):369–70.
99. Klockhoff I, Lindholm L, Westerberg CE. [Spontaneous impedance fluctuation--a "tensor tympani syndrome" with special reference to tension headache]. *Nord Med*. 1971 May 6;85(18):577.
100. Barratt EL, Davis NJ. Autonomous Sensory Meridian Response (ASMR): a flow-like mental state. *PeerJ*. 2015 Mar 26;3:e851.
101. McGeoch PD, Rouw R. How everyday sounds can trigger strong emotions: ASMR, misophonia and the feeling of wellbeing. *BioEssays*. 2020 Dec 10;42(12):2000099.
102. Neal M, Cavanna AE. Selective Sound Sensitivity Syndrome (Misophonia) in a Patient With Tourette Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013 Jan;25(1):E01–E01.
103. Tavassoli T, Miller LJ, Schoen SA, Nielsen DM, Baron-Cohen S. Sensory over-responsivity in adults with autism spectrum conditions. *Autism*. 2014 May 1;18(4):428–32.
104. Leckman JF, Bloch MH, Sukhodolsky DG, Scahill L, King RA. Phenomenology of Tics and Sensory Urges: The Self Under Siege. In: *Tourette Syndrome*. Oxford University Press; 2013. p. 3–25.
105. Dozier TH. Treating the Initial Physical Reflex of Misophonia With the Neural Repatterning Technique: A Counterconditioning Procedure. *Psychological Thought*. 2015 Oct 16;8(2):189–210.
106. Samermit P, Young M, Allen AK, Trillo H, Shankar S, Klein A, et al. Development and Evaluation of a Sound-Swapped Video Database for Misophonia. *Front Psychol*. 2022 Jul 22;13.
107. Jager IJ, Vulink NCC, Bergfeld IO, Loon AJJM, Denys DAJP. Cognitive behavioral therapy for misophonia: A randomized clinical trial. *Depress Anxiety*. 2021 Jul 18;38(7):708–18.
108. McGuire JF, Wu MS, Storch EA. Cognitive-Behavioral Therapy for 2 Youths With Misophonia. *J Clin Psychiatry*. 2015 May 27;76(05):573–4.
109. Schröder AE, Vulink NC, van Loon AJ, Denys DA. Cognitive behavioral therapy is effective in misophonia: An open trial. *J Affect Disord*. 2017 Aug;217:289–94.
110. Kamody RC, Del Conte GS. Using Dialectical Behavior Therapy to Treat Misophonia in Adolescence. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017 Sep 14;19(05).
111. Lewin AB, Dickinson S, Kudryk K, Karlovich AR, Harmon SL, Phillips DA, et al. Transdiagnostic cognitive behavioral therapy for misophonia in youth: Methods for a clinical trial and four pilot cases. *J Affect Disord*. 2021 Aug;291:400–8.
112. Cusack SE, Cash T V., Vrana SR. An examination of the relationship between misophonia, anxiety sensitivity, and obsessive-compulsive symptoms. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2018 Jul;18:67–72.
113. Meltzer J, Herzfeld M. Tinnitus, Hyperacusis, and Misophonia Toolbox. *Semin Hear*. 2014 Apr 29;35(02):121–30.
114. Sarigedik E, Yurteri N. Misophonia Successfully Treated of With Fluoxetine: A Case Report. *Clin Neuropharmacol*. 2021 Jul 12;44(5):191–2.

115. Webb J. β -Blockers for the Treatment of Misophonia and Misokinesia. *Clin Neuropharmacol*. 2022 Jan;45(1):13–4.
116. Osuagwu FC, Osuagwu VC, Machoka AM. Methylphenidate Ameliorates Worsening Distractibility Symptoms of Misophonia in an Adolescent Male. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020 Sep 24;22(5).
117. Tfelt-Hansen P. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia*. 2010 Jul 1;30(7):780–92.
118. Rose FC. The history of migraine from Mesopotamian to Medieval times. *Cephalalgia*. 1995 Oct 26;15(15_suppl):1–3.
119. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017 Sep;390(10100):1211–59.
120. Kelman L. Pain Characteristics of the Acute Migraine Attack. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006 Jun;46(6):942–53.
121. Hauge AW, Kirchmann M, Olesen J. Characterization of consistent triggers of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2011 Mar 16;31(4):416–38.
122. Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: The HUNT study. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):504–11.
123. Hoffmann J, Recober A. Migraine and Triggers: Post Hoc Ergo Propter Hoc? *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Oct 1;17(10):370.
124. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553–622.
125. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase: A prospective study. *Neurology*. 2012 Nov 13;79(20):2044–9.
126. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):935–40.
127. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. *J Headache Pain*. 2016 Dec 21;17(1):94.
128. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018 May;58:4–16.
129. Kelman L. The Postdrome of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia*. 2006 Feb 26;26(2):214–20.
130. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2016 Mar 5;36(3):216–24.
131. Kelman L, Rains JC. Headache and Sleep: Examination of Sleep Patterns and Complaints in a Large Clinical Sample of Migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005 Jul;45(7):904–10.
132. 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 Apr 22;70(17):1525–33.
133. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*. 2016 Jul 19;87(3):309–13.
134. Bose P, Karsan N, Goadsby PJ. The Migraine Postdrome. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2018 Aug;24(4):1023–31.

135. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: An epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res.* 1991 Apr;37(1):11–23.
136. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain.* 2016 Dec 14;17(1):104.
137. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018 Nov;392(10159):1789–858.
138. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007 Jan 30;68(5):343–9.
139. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, 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 Mar 14;13(2):147–57.
140. Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, et al. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain.* 2015 Dec 3;16(1):103.
141. Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache.* 1997;37 Suppl 1:S1-14.
142. Bille B. A 40-Year Follow-Up of School Children with Migraine. *Cephalalgia.* 1997 Jun 7;17(4):488–91.
143. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Gender-related differences in migraine. *Neurological Sciences.* 2020 Dec 26;41(S2):429–36.
144. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine. *Neurol Clin.* 2019 Nov;37(4):631–49.
145. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet.* 2021 Apr;397(10283):1485–95.
146. Ropper A. H., Samuels M. A., Klein J.P., Prasad S. Headache and Other Craniofacial Pains. In: Ropper Alan H., Samuels Martin A., editors. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* McGrawHill Education. 2019.
147. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Oct 20;12(10):570–84.
148. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain.* 2014 Jan;137(1):232–41.
149. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain.* 2016 Jul;139(7):1987–93.
150. Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Oct 1;80(10):1116–9.
151. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia.* 2016 Mar 5;36(3):216–24.
152. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. *Brain.* 1994;117(1):199–210.
153. Karatas H, Erdener SE, Gursay-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, et al. Spreading Depression Triggers Headache by Activating Neuronal Pannx1 Channels. *Science (1979).* 2013 Mar;339(6123):1092–5.

154. Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia*. 2011 Oct 22;31(14):1439–51.
155. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol*. 2009 Aug;8(8):718–23.
156. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain*. 2016 Jul;139(7):2002–14.
157. Iadecola C. From CSD to headache: A long and winding road. *Nat Med*. 2002 Feb;8(2):110–2.
158. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553–622.
159. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: Trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett*. 1985 Nov;62(1):131–6.
160. Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK. Neuropeptide Effects in the Trigeminal System: Pathophysiology and Clinical Relevance in Migraine. *Keio J Med*. 2011;60(3):82–9.
161. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013 Dec;154(Supplement 1):S44–53.
162. Hougaard A, Amin FM, Christensen CE, Younis S, Wolfram F, Cramer SP, et al. Increased brainstem perfusion, but no blood-brain barrier disruption, during attacks of migraine with aura. *Brain*. 2017 Jun;140(6):1633–42.
163. Chen Z, Chen X, Liu M, Dong Z, Ma L, Yu S. Altered functional connectivity of amygdala underlying the neuromechanism of migraine pathogenesis. *J Headache Pain*. 2017 Dec 23;18(1):7.
164. Amin FM, Hougaard A, Magon S, Sprenger T, Wolfram F, Rostrup E, et al. Altered thalamic connectivity during spontaneous attacks of migraine without aura: A resting-state fMRI study. *Cephalalgia*. 2018 Jun 30;38(7):1237–44.
165. Burstein R, Cliffer K, Giesler G. Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *The Journal of Neuroscience*. 1987 Dec 1;7(12):4159–64.
166. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminohypothalamic and Reticulohypothalamic Tract Neurons in the Upper Cervical Spinal Cord and Caudal Medulla of the Rat. *J Neurophysiol*. 2000 Oct 1;84(4):2078–112.
167. Aurora S, Wilkinson F. The Brain is Hyperexcitable in Migraine. *Cephalalgia*. 2007 Dec 26;27(12):1442–53.
168. Joutel A, Bousser MG, Biousse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet*. 1993 Sep;5(1):40–5.
169. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995 Aug 26;311(7004):541–4.
170. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):521–32.

171. Ferrari MD, Haan J. Genetics of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, editors. Wolff's headache and other head pain. 7th ed. New York: Oxford University Press; 2001. p. 73–84.
172. Pietrobon D. Familial hemiplegic migraine. *Neurotherapeutics*. 2007 Apr;4(2):274–84.
173. Gardner KL. Genetics of Migraine: An Update. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006 Jun;46(s1):S19–24.
174. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2013 Aug 23;45(8):912–7.
175. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. *Neurogenetics*. 2004 Jun 1;5(2):129–33.
176. Pizza V. Migraine and Genetic Polymorphisms: An Overview. *Open Neurol J*. 2012 Aug 17;6(1):65–70.
177. Van den Maagdenberg AMJM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LAM, Cesetti T, et al. A Cacnala Knockin Migraine Mouse Model with Increased Susceptibility to Cortical Spreading Depression. *Neuron*. 2004 Mar;41(5):701–10.
178. Chabriat H, Vahedi K, Bousser MG, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *The Lancet*. 1995 Oct;346(8980):934–9.
179. Kayan A, Hood Jd. Neuro-Otological Manifestations Of Migraine. *Brain*. 1984;107(4):1123–42.
180. Drummond PD, Woodhouse A. Painful Stimulation of the Forehead Increases Photophobia in Migraine Sufferers. *Cephalalgia*. 1993 Oct 7;13(5):321–4.
181. Vingen JV, Pareja J, Storen O, White L, Stovner L. Phonophobia in migraine. *Cephalalgia*. 1998 Jun;18(5):243–9.
182. Ashkenazi A, Mushtaq A, Yang I, Oshinsky M. Ictal and Interictal Phonophobia in Migraine—A Quantitative Controlled Study. *Cephalalgia*. 2009 Oct 1;29(10):1042–8.
183. McCormick DA. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends Neurosci*. 1989 Jan;12(6):215–21.
184. Ambrosini A. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*. 2003 Sep 1;126(9):2009–15.
185. Kalita J, Misra UK, Bansal R. Phonophobia and brainstem excitability in migraine. *European Journal of Neuroscience*. 2021 Mar 30;53(6):1988–97.
186. <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. International Classification of Disease. 2019.
187. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*. 1996;119(2):355–61.
188. Whitty CWM. Migraine Without Headache. *The Lancet*. 1967 Aug;290(7510):283–5.
189. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain*. 2008 Oct 9;9(5):295–300.
190. Natoli J, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel C, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*. 2010 May 1;30(5):599–609.
191. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005 Apr;45(s1):S3–13.
192. Ziplow J. The importance of studying comorbidities in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2021 May 8;61(5):697–697.
193. Yalınay Dikmen P, Onur Ayseverer E, Kosak S, Ilgaz Aydınlar E, Sağduyu Kocaman A. Relationship between MIDAS, depression, anxiety and alexithymia in migraine patients. *Acta Neurol Belg*. 2020 Aug 16;120(4):837–44.

194. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr 1;81(4):428–32.
195. Yin J, Lin Y, Yang C, Liang C, Lee J, Lee M, et al. Prevalence and association of lifestyle and medical-, psychiatric-, and pain-related comorbidities in patients with migraine: A cross-sectional study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2021 May 5;61(5):715–26.
196. Nicholson RA, Buse DC, Andrasik F, Lipton RB. Nonpharmacologic Treatments for Migraine and Tension-Type Headache: How to Choose and When to Use. *Curr Treat Options Neurol*. 2011 Feb 16;13(1):28–40.
197. Inamorato E, Minatti-Hannuch SN, Zukerman E. The role of sleep in migraine attacks. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993 Nov;51(4):429–32.
198. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015 Jun;55(6):778–93.
199. Rizzoli PB. Acute and Preventive Treatment of Migraine. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2012 Aug;18:764–82.
200. Cady RK, Sheftell F, Lipton RB, O'Quinn S, Jones M, Gayla Putnam D, et al. Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: Retrospective analyses of data from three clinical trials. *Clin Ther*. 2000 Sep;22(9):1035–48.
201. Dodick DW. Triptan Nonresponder Studies: Implications for Clinical Practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005 Feb 10;45(2):156–62.
202. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and Safety of Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Alleviating Migraine Headache Pain. *Arch Neurol*. 1998 Feb 1;55(2):210.
203. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically Mediated Plasma Extravasation in Dura Mater: Effect of Ergot Alkaloids: A Possible Mechanism of Action in Vascular Headache. *Cephalalgia*. 1988 Jun 7;8(2):83–91.
204. Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci*. 2013 Sep;40(5 Suppl 3):S1–80.
205. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015 Jul;55:221–35.
206. Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, Khanna R, Doty EG, Berg PH, et al. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Headache Pain*. 2019 Dec 29;20(1):90.
207. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015 Jan;55(1):3–20.
208. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick D, Limmroth V, Lipton R, Pascual J, et al. Guidelines for Controlled Trials of Prophylactic Treatment of Chronic Migraine in Adults. *Cephalalgia*. 2008 May 1;28(5):484–95.
209. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):17–24.
210. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1–59.

211. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Katsarava Z, MaassenVanDenBrink A, Martelletti P, Mitsikostas DD, Ornello R, Reuter U, Sanchez-Del-Rio M, Sinclair AJ, Terwindt G, Uluduz D, Versijpt J, Lampl C. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022 Jun 11;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x. PMID: 35690723; PMCID: PMC9188162.
212. Yalinay Dikmen P, Baykan B, Uludüz D, Özge A, Ilgaz Aydınlar E, Polat B, Karlı N, Tepe N, Çelebisoy N, Ergin Toktaş H, Niflioğlu B, Karacı R, Mayda Domaç F, Uludüz E, Erdogan Soyukibar T, Öksüz N, Ertaş M. Real-life experiences with galcanezumab and predictors for treatment response in Turkey. *BMC Neurol*. 2023 Nov 23;23(1):418. doi: 10.1186/s12883-023-03467-1. PMID: 37996793; PMCID: PMC10666377.
213. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. CGRP monoclonal antibodies and CGRP receptor antagonists (Gepants) in migraine prevention. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:107-124. doi: 10.1016/B978-0-12-823357-3.00024-0. PMID: 38307640.
214. www.wma.net. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects.
215. Schwedt TJ, Tassorelli C, Silberstein SD, Szperka CL, Kurth T, Pozo-Rosich P, et al. Guidelines of the International Headache Society for Clinic-Based Headache Registries, 1st edition. *Cephalalgia*. 2022 Oct 6;42(11–12):1099–115.
216. Bayliss MS, Dewey JE, Dunlap I, Batenhorst AS, Cady R, Diamond ML, et al. A study of the feasibility of Internet administration of a computerized health survey: the headache impact test (HIT). *Quality of Life Research*. 2003 Dec;12(8):953–61.
217. 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) İn Patients With Migraine. *Archives of Neuropsychiatry*. 2020;
218. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001 Mar 1;56(Supplement 1):S20–8.
219. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, İnan L, et al. Validity and Reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2004 Sep 27;44(8):786–93.
220. Jakubowski M, Silberstein S, Ashkenazi A, Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire? *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1419–22.
221. Yalin OO, Uluduz D, Sungur MA, Sart H, Ozge A. Identification of Allodynic Migraine Patients with the Turkish Version of the Allodynia Symptom Checklist: Reliability and Consistency Study. *Noro Psikiyatr Ars*. 2017 Oct 2;54(3):260–6.
222. Muthén LK, Muthén BO. *Mplus User's Guide: Statistical Analysis with Latent Variables*. 7th ed. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén; 2012.
223. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*. 1995 Mar;33(3):335–43.
224. Sarıçam H. The Psychometric Properties of Turkish Version of Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21) in Community and Clinical Samples. *Journal of Cognitive-Behavioral Psychotherapy and Research*. 2018;1.

225. Baer L, Brown-Beasley M W, Sorce J, Henriques A I. Computer-assisted telephone administration of a structured interview for obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1993 Nov;150(11):1737–8.
226. Koçoğlu F, Bahtiyar B. Yale-Brown Obsession Compulsion Scale-Turkish Self Report Form: A Study of Reliability and Validity. *Klinik Psikoloji Dergisi*. 2021 Feb 18;5(3):229–43.
227. Stålberg E V., Nogués MA. Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle Nerve*. 1989 Dec;12(12):993–1000.
228. Liu W, Lian Z, Liu Y. Heart rate variability at different thermal comfort levels. *Eur J Appl Physiol*. 2008 Jun 20;103(3):361–6.
229. Khalfa S, Dubal S, Veuillet E, Perez-Diaz F, Jouvent R, Collet L. Psychometric Normalization of a Hyperacusis Questionnaire. *ORL*. 2002;64(6):436–42.
230. Erinç M, Derinsu U. Turkish Adaptation of Khalfa Hyperacusis Questionnaire. *Medeni Med J*. 2020;
231. Albersnagel FA. Velten and musical mood induction procedures: A comparison with accessibility of thought associations. *Behaviour Research and Therapy*. 1988;26(1):79–95.
232. Aydın A, Araz A, Asan A. Visual Analog Scale and Affect Grid : an Application to Turkish Culture . *Türk Psikoloji Yazıları* . 2011 Jun;14(27):1–13.
233. Hon E, Lee S. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1963 Nov 1;87:814–26.
234. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac Denervation in Diabetes. *BMJ*. 1973 Dec 8;4(5892):584–6.
235. Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Feb;36(2):747–56.
236. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *J Physiol Anthropol*. 2016 Dec 28;35(1):22.
237. Kapa S, Venkatachalam KL, Asirvatham SJ. The Autonomic Nervous System in Cardiac Electrophysiology. *Cardiol Rev*. 2010 Nov;18(6):275–84.
238. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J*. 1994 May;127(5):1376–81.
239. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043–65.
240. Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:277–82.
241. Stålberg E V., Nogués MA. Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle Nerve*. 1989 Dec;12(12):993–1000.
242. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*. 2000 Sep 12;55(5):629–635. doi: 10.1212/wnl.55.5.629. PMID: 10980724.
243. Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*. 2009 Sep;29(Suppl 3):7–14.
244. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, Okamura M, Haruyama Y, Tatsumoto M, Hirata K. Investigating the relationships between the burden of multiple sensory hypersensitivity

- symptoms and headache-related disability in patients with migraine. *J Headache Pain*. 2021 Jul 13;22(1):77. doi: 10.1186/s10194-021-01294-8.
245. Schwedt TJ. Multisensory integration in migraine. *Cephalalgia* 2020; 40: 649–663.
246. Ashkenazi A, Silberstein S, Jakubowski M, Burstein R. Improved identification of allodynic migraine patients using a questionnaire. *Cephalalgia* 2007; 27:325 – 329.
247. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22(2):216–241. doi:10.1002/ejp.1140
248. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, Pozo-Rosich P, Martelletti P, Ducros A, Lantéri-Minet M, Braschinsky M, Sanchez del Rio M, Daniel O, Özge A, Mammadbayli A, Arons M, Skorobogatykh K, Romanenko V, Terwindt GM, Paemeleire K, Sacco S, Reuter U, Lampl C, Schytz HW, Ashina M. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Journal of Headache and Pain*. 2021 Jul;22(1):152. doi: 10.1186/s10194-021-01346-7. PMID: 34271950; PMCID: PMC8271833.



8 EKLER

EK 1

Protokol:

Sosyodemografik Veriler

- Ad Soyadı :
- Telefon :
- Cinsiyet :
- Doğum tarihi :
- Yaş :
- Eğitim Düzeyi : a) Okuryazar-ilkokul b) Ortaokul- lise c) Üniversite

Sigara:

- a) Kullanmıyor
- b) Aktif ya da pasif tüketim

Alkol kullanımı:

- a) Kullanmıyor
- b) Ayda 1-3/ Haftada 1-3/ Her gün düzenli

Özgeçmiş:

1. Depresyon, 2. Anksiyete, 3. Fibromiyalji, 4. Temporamandibüler eklem hassasiyeti,
5. Huzursuz bacaklar, 6. Uyku bozukluğu/ uyku apnesi, 7. Hiper/hipotiroidi, 8. HT, 9. DM,
10. Kalp Yetmezliği, 11. Hiperkolesterolemi, 12. İnme, 13. Diğer baş ağrıları, 14. Gastrit/Ülser,
15. Diğer

Soygeçmiş:

- Ailede migren baş ağrısı var mı? :

Düzenli kullanılan ilaçlar:

Fiziksel aktivite: a) Yapmıyor b) Ayda 1-3 c) Haftada 1-3 d) Her gün düzenli

EK 2

Tamamlamak için lütfen her soruda bir cevabı daire içine alınız.

1. Baş ağrılarınız olduğunda, ne sıklıkla ağrı şiddetlidir?

ASLA NADİREN BAZEN SIKLIKLA HER ZAMAN

2. Baş ağrıları ev işi, çalışma, okul veya sosyal aktiviteleri içeren her zamanki günlük aktivitelerinizi yapabilmenizi ne sıklıkta kısıtlar?

ASLA NADİREN BAZEN SIKLIKLA HER ZAMAN

3. Baş ağrınız olduğunda, ne sıklıkla yatıp uzanmak istersiniz?

ASLA NADİREN BAZEN SIKLIKLA HER ZAMAN

4. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle iş veya günlük etkinliklerinizi yapmak için çok yorgun hissettiniz?

ASLA NADİREN BAZEN SIKLIKLA HER ZAMAN

5. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrılarınız nedeniyle bıkkın veya gergin hissettiniz?

ASLA NADİREN BAZEN SIKLIKLA HER ZAMAN

6. Geçtiğimiz 4 haftada, ne sıklıkla baş ağrıları iş veya günlük aktivitelere konsantre olabilmenizi kısıtladı?

ASLA NADİREN BAZEN SIKLIKLA HER ZAMAN

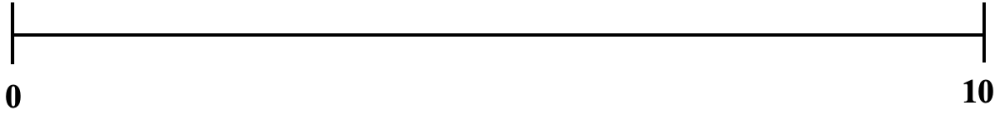
SÜTUN 1 SÜTUN 2 SÜTUN 3 SÜTUN 4 SÜTUN 5
Her biri 6 puan Her biri 8 puan Her biri 10 puan Her biri 11 puan Her biri 13 puan

Toplam puan için her sütundaki yanıtlar eklenir.

TOPLAM PUAN

EK 3

Aşağıdaki çizginin bir ucunda “0” puan diğer ucunda “10” puan bulunmaktadır. “0” puan hiç ağrı olmaması, “10” puan ise çok şiddetli ağrıyı ifade etmektedir. Son 3 ayda baş ağrısı yaşadıysanız bu günlük baş ağrılarının ortalama şiddetini aşağıdaki çizgiye “X” işareti koyarak belirtiniz.



EK 4

Migrene bağlı kayıp skor ve derecesini belirleyiniz (MIDAS Kriterlerine göre)	
Bunun için aşağıdaki 5 soruya gün olarak verilen yanıtları toplayarak Kaybedilen Toplam Gün Sayısını (Skor) saptayınız ve MIDAS Derecesini belirleyerek aşağıda işaretleyiniz.	
MIDAS Soruları	
* 1 ve 2 numaralı sorularda: <u>İŞ</u>, ücret aldığı iş, <u>OKUL</u> ise lise veya üniversite eğitimi anlamına gelir. **3 ve 4 numaralı sorularda: <u>EV İŞLERİ</u> evde yapılan iş, evin bakımı ve onarımı ile ilgili işler, alışveriş, çocuklarının ve yakınlarının bakımı gibi işleri kapsar.	
1. Son 3 ay içinde başağrıları nedeniyle kaç gün işe veya okula gidemediniz? *	-----
2. Son 3 ay içinde başağrıları 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 başağrıları nedeniyle kaç gün ev işlerinizi yapamadınız?**	-----
4. Son 3 ay içinde başağrıları nedeniyle ev işlerinizdeki verimliliğinizin yarı yarıya veya daha fazla azaldığı gün sayısı nedir? (3. Soruda ev işlerinizi yapamadığınızı belirttiğiniz günleri dahil etmeyin.) **	-----
5. Son 3 ay içinde başağrıları nedeniyle kaç gün ailenize, sosyal yaşamınıza veya boş zamanlarınızda yaptığınız faaliyetlere zaman ayırmadınız?	-----
Kaybedilen Toplam Gün Sayısı (Skor) -----	
A) Son 3 ay içinde kaç gün başağrınız oldu? (Eğer herhangi bir başağrısı bir günden fazla 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 üç ay içindeki baş ağrılarınızın ortalama şiddetini aşağıdaki çizgi üzerine X işareti koyarak belirtiniz 0 ----- 10	-----
Hastanın çalışma başlangıcı MIDAS Skoru ve Derecesi nedir? (Yukarıdaki Kaybedilen Toplam Gün Sayısına (Skor) bakarak MIDAS Derecesini işaretleyiniz) ☐ Skor 0 - 5 Derece I ☐ Skor 6 - 10 Derece II ☐ Skor 11 - 20 Derece III ☐ Skor 21+ Derece IV	

EK 5

MİZOFONİ ÖLÇEĞİ

Yönerge: Lütfen aşağıdaki ifadelerden size uyanı, 0 ile 4 arasında, 0 “Kesinlikle doğru değil” ve 4 “Her zaman doğru” olacak şekilde puanlayınız.

0	1	2	3	4
Kesinlikle doğru değil	Nadiren doğru	Bazen doğru	Sıklıkla doğru	Her zaman doğru

1. Diğer insanlara kıyasla, aşağıdaki seslere karşı hassasiyetim var:

1	Yemek yeme sesleri (örneğin: çiğneme, yutma, ağız şapırdatma, höpürdetme gibi).	0	1	2	3	4
2	Tekrar eden tıkırtılar (örneğin: kalemle masaya vurulması, ayakla yere vurulması gibi).	0	1	2	3	4
3	Hışırtılar (örneğin: plastik ya da kağıt hışırtısı gibi).	0	1	2	3	4
4	İnsanların burundan çıkardığı sesler (örneğin: soluk alma, soluk verme, burun çekme gibi).	0	1	2	3	4
5	İnsanların boğazdan çıkardığı sesler (örneğin: boğazını temizleme, öksürme gibi).	0	1	2	3	4
6	Bazı sesli ve/veya sessizler (örneğin: “k” sesi gibi).	0	1	2	3	4
7	Ortam sesleri (örneğin: saatin tik tak etmesi, buzdolabı uğultusu gibi).	0	1	2	3	4
8	Diğer: _____					

Yönerge: Eğer yukarıdaki ifadelerden herhangi biri için “1-Nadiren doğru” veya daha yüksek bir puan verdiyseniz, lütfen aşağıdaki bölüme devam ediniz ve aşağıdaki ifadeleri, 0 “Hiçbir zaman”, 4 “Her zaman” arasında olacak şekilde puanlayınız.

0	1	2	3	4
Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman

2. Rahatsızlık veren sesin farkına vardığınızda, o ses yüzünden, ne sıklıkla;

1	Rahatsızlık veren sesin/seslerin artık duyulamayacağı bir yere gitmek için bulunduğunuz yeri terk edersiniz?	0	1	2	3	4
2	Rahatsızlık veren ses/seslerin olabileceği düşüncesiyle o sesle bağlantılı belli durum, yer, nesne ve/veya kişilerden bilinçli olarak kaçınırsınız?	0	1	2	3	4
3	Kulaklarınızı kapatırsınız?	0	1	2	3	4
4	Endişeli veya sıkıntılı olursunuz?	0	1	2	3	4
5	Üzgün veya depresif olursunuz?	0	1	2	3	4
6	Sinir olursunuz?	0	1	2	3	4

3. Rahatsızlık veren sesin farkına vardığınızda, o ses yüzünden, ne sıklıkla;

1	Şiddet içeren düşünceleriniz olur?	0	1	2	3	4
2	Öfkelenirsiniz?	0	1	2	3	4
3	Fiziksel olarak saldırganlaşırsınız?	0	1	2	3	4
4	Sözlü olarak saldırganlaşırsınız?	0	1	2	3	4
5	Diğer: _____					

EK 5 (devam)

Yönerge: Lütfen ses hassasiyetinizin derecesini aşağıda 1 (en az) ile 15 (çok şiddetli) arasında verilen skaladan yalnızca birini işaretleyerek belirleyiniz. İşaretlerken lütfen hassasiyetinizin olduğu seslerin sayısını, derecesini ve günlük yaşamınızı ne kadar engellediğini düşünerek cevaplayınız.

4.Eğer herhangi bir ses hassasiyetiniz yoksa lütfen burayı işaretleyiniz. _____

1. **Normal aralık içinde minimum veya çok hafif ses hassasiyeti.** Ses hassasiyetimden etkilenmeye ve onunla baş etmeye az bir zaman harcarım. Günlük aktivitelerimi hiç ya da neredeyse hiç etkilemez.
2. **Hafif derece ses hassasiyeti.** Ben ve bir başkası tarafından fark edilen, hayatımı hafif düzeyde etkileyen, baş edebileceğim veya kısa bir süre için etkilenebileceğim ses hassasiyetidir. Başkaları tarafından kolayca tolere edilir.
3. **Orta derece ses hassasiyeti.** Hayatımı ciddi derecede etkileyen ve bununla baş etmek ya da bundan etkilenmemek için bilinçli olarak oldukça fazla enerji sarf ettiğim ses hassasiyetidir. Günlük aktivitelerimde başkalarının biraz yardımı gerekir.
4. **İleri derece ses hassasiyeti.** Beni engelleyen, günlük aktivitelerimi “aktif bir mücadele” ye çeviren ses hassasiyetidir. Tüm zamanımı ses hassasiyetiyle baş ederek ya da ondan etkilenerек geçirebilirim. Günlük aktivitelerimde başkalarının çok fazla yardımı gerekir.
5. **Çok ileri derece ses hassasiyeti.** Beni tümüyle engelleyen ve yemek yeme, uyuma gibi aktivitelerim için yakın gözetim gerektiren ses hassasiyetidir. Bu yüzden günlük aktivitelerimi yerine getirmekte zorlanırım.

EK 6

DEPRESYON-ANKSİYETE-STRES ÖLÇEĞİ ÖRNEKLERİ

AÇIKLAMA: Aşağıda yer alan soruları son bir hafta içerisinde kendinizi düşünerek cevaplayınız lütfen.

NO	SON 1 HAFTADAKİ DURUMUNUZ	Hiçbir zaman	Bazen ve ara sıra	Oldukça sık	Her zaman
1 S	Gevşeyip rahatlamakta zorluk çektim.	0	1	2	3
2 A	Ağzımda kuruluk olduğunu fark ettim.	0	1	2	3
3 D	Hiç olumlu duygu yaşayamadığımı fark ettim.	0	1	2	3
4 A	Soluk almada zorluk çektim (<i>örneğin fiziksel egzersiz yapmadığım halde aşırı hızlı nefes alma, nefessiz kalma gibi</i>).	0	1	2	3
5 D	Bir iş yapmak için gerekli olan ilk adımı atmada zorlandım.	0	1	2	3
6 S	Olaylara aşırı tepki vermeye meyilliyim.	0	1	2	3
7 A	Vücudumda (<i>örneğin ellerimde</i>) titremeler oldu.	0	1	2	3
8 S	Sinirsel enerjimi çok fazla kullandığımı hissettim.	0	1	2	3
9 A	Panikleyip kendimi aptal durumuna düşüreceğim durumlar nedeniyle endişelendim.	0	1	2	3
10 D	Hiçbir beklentimin olmadığı hissine kapıldım	0	1	2	3
11 S	Kışkırtılmakta olduğumu hissettim	0	1	2	3
12 S	Kendimi gevşetip salıvermek zor geldi	0	1	2	3
13 D	Kendimi perişan ve hüzünlü hissettim	0	1	2	3
14 S	Beni yaptığım işten alıkoyan şeylere dayanamıyordum	0	1	2	3
15 A	Panik haline yakın olduğumu hissettim	0	1	2	3
16 D	Hiçbir şey bende heyecan uyandırmıyordu	0	1	2	3
17 D	Birey olarak değersiz olduğumu hissettim	0	1	2	3
18 S	Alınan olduğumu hissettim	0	1	2	3
19 A	Fizik egzersiz söz konusu olmadığı halde kalbimin hareketlerini hissettim (<i>kalp atışlarımın hızlandığını veya düzensizleştiğini hissettim</i>)	0	1	2	3
20 A	Geçerli bir neden olmadığı halde korktuğumu hissettim	0	1	2	3
21 D	Hayatın anlamsız olduğu hissine kapıldım	0	1	2	3

Ad: _____

Tarih: _____

Yale Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOCS)

Şu andaki rahatsızlık düzeyinizi saptamak amacıyla oluşturulmuş olan aşağıdaki soruları son bir haftanızı düşünerek puanlamanız istenmektedir. Puanlama yaparken her sorunun karşısındaki açıklamaları okuyarak size uygun gelen puanı kutucuğa yazınız.

1-5 e kadar olan sorular obsesif (takıntılı) düşünceler içindir.

Obsesyonlar (takıntılar) isteğiniz dışında düşüncenize giren ve direnmeye çalışmanıza rağmen tekrar tekrar zihninize giren istenmeyen düşünceler, hayaller veya isteklerdir. Bunlar genellikle zarar verme, tehdit ve tehlike konularını içerirler. Sık görülen obsesyonlar aşırı bulaşma korkuları, tehlikeye ilişkin tekrarlayan şüpheler; sıra, simetri, veya kesinlikle ilgili aşırı kaygılar; önemli şeyleri kaybetme korkusu.

1. TAKINTILI (OBSESİF) DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN Soru (S): Ne kadar zaman bunlarla meşgul oldunuz (Gün/ saat)? ☐ 0-Hiç 1-Hafif Günde toplam 1 saatten az veya kısa sürelerle gelip gidiyor (günde 8 kereden az) 2-Orta (günde toplam 1-3 saat) veya sık sık gelen ama kısa süren (günde 8 kereden fazla ama günün büyük kısmı bunlar yok) 3-Ağır (günde toplam 3-8 saat) veya çok sık bir şekilde kısa süreli olarak gelip geçen (günde 8 kereden fazla ve günün büyük bölümünü bunlar işgal ediyor) 4-Çok ağır (günde 8 saatten fazla) veya neredeyse sürekli bir şekilde gelip giden (sayılamayacak kadar çok ve arada çok nadiren 1 saat ara veren)	4. OBSESYONLARA KARŞI DİRENÇ S. Obsesif düşüncelere direnebilmek için ne kadar çaba sarf ediyorsunuz? Ne sıklıkla yok sayabiliyor veya bunlar zihninize geldiğinde dikkatinizi bu düşüncelerden başka bir yere çevirebiliyorsunuz? ☐ 0- Her zaman direniyorum veya zaten o kadar az ki direnmeye gereksinim duymuyorum 1-Çoğu zaman direnmeye çalışıyorum 2- Direnmek için bir miktar çabalıyorum 3- Hepsine teslim olmuş durumdayım; direnemiyorum ancak bu durumdan hoşnut değilim 4-Hiç direnmiyorum tam ve gönüllü olarak boyun eğmiş durumdayım
2.OBSESİF DÜŞÜNCELERE BAĞLI ENGEL S.Obsesif düşüncelerin iş, okul, sosyal yaşam, veya yaşamınızın diğer önemli işlevsellik alanlarında sizi ne kadar engelliyor? Bunlar yüzünden yapmadığınız şeyler var mı? ☐ 0-Hiç 1-Hafif Sosyal hayatı veya diğer faaliyetleri çok hafif olarak engelliyor ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan bir etki 2-Orta Sosyal hayatı veya iş hayatını etkilediği kesin ancak halen üstesinden gelinebilir bir durumda olan bir etki 3-Ağır Sosyal hayatı veya iş verimini belirgin olarak olumsuz etkileyen bir durum 4-Çok ağır iş görmez bir durum	5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNE OLAN KONTROLÜN DÜZEYİ S:Obsesif düşünceleriniz üzerine ne kadar kontrolünüz var? Obsesif düşüncelerinizi durdurabilme veya başka yöne çevirebilmede ne kadar başarılısınız? Bunları atabiliyor musunuz? ☐ 0- Tam olarak kontrol edebiliyorum 1- Obsesyonu genellikle bir miktar çaba ve dikkatle durdurabiliyorum veya unutabiliyorum 2- Obsesyonu bazen durdurabiliyorum veya dikkatimi başka şeye verebiliyorum. 3- Obsesyonu durdurmada veya atmakta nadiren başarılı olabiliyorum veya sadece zorlukla dikkatimi başka şeylere yönlendirebiliyorum 4- Obsesyon İrademin dışında. Çok nadiren anlık olarak obsesyonel düşüncüyü değiştirebiliyorum.
3. OBSESİF DÜŞÜNCELER EŞLİK EDEN RAHATSIZLIK S. Obsesif düşünceler sizde ne kadar sıkıntıya neden oldu? ☐ 0-Hiç 1-Hafif pek rahatsız etmiyor. 2-Orta Sık olarak çok rahatsızlık veriyor ancak halen baş edebiliyorum 3-Ağır Çok sık olarak çok rahatsızlık veriyor 4-Çok ağır Neredeyse sürekli ve beni iş göremez duruma getiren derecede rahatsızlık veriyor	*YBOCS'e dayalı kendi kendini değerlendirme ölçeği. M. Hakan Türkçapar tarafından Türkçeye çevrilmiş ve uyarlanmıştır. Ankara 2012 Lütfen izinsiz çoğaltmayınız ve kullanmayınız YBOCS Skorları kesme noktaları 0-7 klinik olmayan düzey; 8-15 hafif; 16-23 orta şiddette; 24-31 şiddetli; 32-40 aşırı şiddetli.

EK 7 (devam)

Bundan sonraki sorular kompulsif (zorlantılı) davranışlarla ilgilidir. Kompulsiyonlar kişinin kaygı veya diğer rahatsızlık hislerini azaltmak için yapmaya zorlandığı bir şeydir. Bunlar çoğu zaman ritüel adı verilen tekrarlayıcı, amaca dönük, iradi davranışlardır. Davranışın kendisi uygun görünmekle beraber aşırı yapıldığında bir ritüel (kurallı-törensi davranış) haline gelir. El yıkama, kontrol, tekrarlama, düzeltme biriktirme ve birçok diğer davranış ritüel olabilir. Bazı ritüeller zihinseldir. Örneğin içinizden defalarca bir şeyi söylemek veya düşünmek gibi.	8. KOMPÜLSİF DAVRANIŞA BAĞLI RAHATSIZLIK S. Eğer kompülsiyonunuzu yapmanız engellenirse nasıl hissedersiniz? Ne kadar kaygılı-sıkıntılı hale gelirsiniz? ☐ 0-Hiç 1-Hafif Kompülsiyonlar: engellendiğinde çok az sıkıntı duyuyorum; kompulsif davranış gerçekleştirirken çok az sıkıntı duyuyorum 2-Orta Kompülsiyonlar: engellendiğinde sıkıntım artabilir ancak baş edebiliyorum; kompülsiyonu yaparken sıkıntı duyuyorum ancak baş edebiliyorum 3-Ağır Eğer kompülsiyonu yapmazsam veya engellenirse belirgin bir şekilde çok sıkıntı duyuyorum; kompülsiyonu yaparken belirgin şekilde çok sıkıntı duyuyorum 4-Çok ağır Kompülsiyonlarımı yapmazsam veya engellenirse çok şiddetli ve beni iş göremez duruma getiren bir sıkıntı duyuyorum; kompülsiyonu yaparken çok şiddetli ve beni iş göremez duruma getiren bir sıkıntı duyuyorum
6. KOMPÜLSİF DAVRANIŞI GERÇEKLEŞTİRMEK İÇİN HARCANAN ZAMAN S. Kompulsif davranışlarınızı gerçekleştirmek için ne kadar zaman harcadınız? Bu sıradan işlemleri yaparken ritüelleriniz yüzünden, insanların çoğunun harcadığı zamana kıyasla ne kadar fazla zaman harcadınız? Ne sıklıkla ritüellerinizi yapıyorsunuz? ☐ 0-Hiç 1-Hafif (günde toplam 1 saatten az) veya kompulsif davranışın nadiren gerçekleştirilmesi (günde 8 kereden az) 2-Orta (günde toplam 1-3 saat) veya kompulsif davranışın sıklıkla gerçekleştirilmesi (günde 8 kereden fazla) 3-Ağır (günde toplam 3-8 saat) veya kompulsif davranışın çok sık gerçekleştirilmesi 4-Çok ağır (günde 8 saatten fazla) veya kompulsif davranışın sürekli gerçekleştirilmesi (sayılamayacak kadar çok)	9. KOMPÜLSİYONLARA KARŞI DİRENÇ S. Kompülsiyonlara direnebilmek için ne kadar çaba sarf ediyorsunuz? ☐ 0- Her zaman direniyorum veya zaten o kadar az ki direnmeye gereksinim duymuyorum 1-Çoğu zaman direnmeye çalışıyorum 2- Direnmek için bir miktar çabalıyorum 3- Kontrol etmeye dönük hiçbir girişimde bulunmaksızın, kompülsiyonlarımın hepsine teslim olmuş durumdayım; ancak bu durumdan hoşnut değilim 4-Hiç direnmiyorum. Tam ve gönüllü olarak bütün kompülsiyonlarıma boyun eğmiş durumdayım
7. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLARA BAĞLI ENGEL S. Kompulsif davranışlarınız iş, okul, sosyal yaşam, veya yaşamınızın diğer önemli işlevsellik alanlarında sizi ne kadar engelliyor? Bunlar yüzünden yapamadığınız şeyler var mı? ☐ 0-Hiç 1-Hafif Sosyal hayatı veya işi çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan bir etki 2-Orta Sosyal hayatı veya iş hayatını etkilediği kesin olarak gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir bir durumda olan bir etki 3-Ağır Sosyal hayatı veya iş verimini belirgin olarak olumsuz etkileyen bir durum 4-Çok ağır iş görmez bir durum	10. KOMPÜLSİF DAVRANIŞ ÜZERİNE OLAN KONTROLÜN DÜZEYİ S. Kompulsif davranışı gerçekleştirme isteğiniz ne kadar güçlü? Kompülsiyonlarınız üzerinde ne kadar kontrolünüz var? ☐ 0- Tam olarak kontrol edebiliyorum 1-Davranışı yapmak için baskı hissetmeme rağmen genellikle istemli olarak kontrol edebiliyorum 2-Orta derecede kontrol edebiliyorum. Kompulsif hareketleri yapmak için kuvvetli bir baskı var ancak güçlükle kontrol edebiliyorum 3-Az miktarda kontrol edebiliyorum. Kompulsiyonları durdurmak için çok fazla çaba harcamam gerekiyor, engelleyemiyorum sadece zorlukla yapmayı geciktirebiliyorum 4-Kontrol edemiyorum. Davranışı yapmakla ilgili dürtü tamamıyla benim iradem dışında gibi geliyor ve çok güçlü, nadiren anlık olarak davranışı geciktirebiliyorum.

Toplam Skor:

EK 8

Klinik Özellikler Veri Formu

- Migren Tipi a) Auralı b) Aurasız

- Migren baş ağrısı kaç yaşında başladı?

- Kaç senedir migren baş ağrılarınız var?

- Son 1 aydaki ağrılı gün sayınız nedir?

- Son 3 aydaki migren atak sıklığınız nedir?

a) Seyrek Epizodik Migren

b) Sık Epizodik Migren

c) Kronik Migren (Ayda >15 gün)

- İlaç kötüye kullanım baş ağrısı eşlik ediyor mu?

- Fotofobi eşlik ediyor mu?

a) İktal fotofobi: (0- yok, 1- hafif, 2-orta, 3- şiddetli)

b) İnterikatal fotofobi (0- yok, 1- hafif, 2-orta, 3- şiddetli)

- Fonofobi eşlik ediyor mu?

a) İktal fonofobi: (0- yok, 1- hafif, 2-orta, 3- şiddetli)

b) İnterikatal fonofobi (0- yok, 1- hafif, 2-orta, 3- şiddetli)

- Osmofobi eşlik ediyor mu?

a) İktal osmofobi: (0- yok, 1- hafif, 2-orta, 3- şiddetli)

b) İnterikatal osmofobi (0- yok, 1- hafif, 2-orta, 3- şiddetli)

- Koruyucu tedavi için mevcut kullandığınız tedaviler nelerdir?

0. Yok, 1. Antidepresan (TCA, SSRI, SNRI), 2. Anti-HT (b blokör, Ca KB, ACEİ), 3. Anti-epileptik (Topiramat, Valproat, Lamotrujin), 4. Botulinum Toksin A, 5. Anti-CGRP mAB, 6. GON Blokajı, 7. Herbal, 8. Diğer

- Koruyucu tedavi için geçmişte kullandığınız tedaviler nelerdi?

0. Yok, 1. Antidepresan (TCA, SSRI, SNRI), 2. Anti-HT (b blokör, Ca KB, ACEİ), 3. Anti-epileptik (Topiramat, Valproat, Lamotrujin), 4. Botulinum Toksin A, 5. Anti-CGRP mAB, 6. GON Blokajı, 7. Herbal, 8. Diğer

Allodini Semptom Kontrol Listesi

Tarih:
Adı-Soyadı:
Tanısı:

En şiddetli baş ağrınız sırasında aşağıdakilerden her birini yaparken deriniz üzerinde ne sıklıkla artmış ağrı veya nahoş bir his oluşuyor?	BUNU YAPMADIM-0	HİÇBİR ZAMAN-0	NADİREN-0	YARISINDAN AZINDA-1	YARISINDAN ÇOĞUNDA-2
1. Saçınızı tarama					
2. Saçınızı toplama (at kuyruğu)					
3. Traş olma					
4. Gözlük takma					
5. Kontakt lens takma					
6. Küpe takma					
7. Kolye takma					
8. Dar giysiler giyme					
9. Duş alma (su yüzünüze çarptığı sırada)					
10. Dinlenirken başınızı ya da yüzünüzü yastığa değdirmeye					
11. Sıcığa maruziyet (yemek yaparken, sıcak suyla yüz yıkama)					
12. Soğuğa maruziyet (soğuk suyla yüz yıkama, buz torbası kullanma gibi)					
TOPLAM					

EK 10

Ses Hassasiyeti Anketi

1. İşitme ve/ veya görme ile ilgili bir sorunuz var mı?
a) Hayır b) Evet (işitme ile var, görme ile var, her ikisi ile de var)
2. Kulak çınlamanız var mı? (ara ara, sürekli)
a) Hayır b) Evet
3. Ses hassasiyetiniz (seslerden rahatsız olma durumu) kaç yaşında başladı? (Lütfen tahmini yaşınızı yazınız).
4. Ses hassasiyeti olan yakınınız (aile üyesi) var mı?
a) Hayır
b) Evet (.....)
c) Bilmiyorum
5. Ses hassasiyetinizi **kötüleştiren** durumlar var mı?
a) Hayır
b) Evet (stres, migren atağı, sigara, üzüntü, açlık, uykusuzluk, adet dönemi, kafein,)
6. Ses hassasiyetinizi **azaltan** durumlar/ ilaçlar var mı?
a) Hayır
b) Evet (migren atak tedavisi, ilaç, alkol, dikkatini başka yöne verme, aynı sesi taklit etme,)
7. Hassas olduğunuz seslere maruziyet migren atağınızı tetikler mi?
a) Hayır
b) Evet
c) Bilmiyorum
8. Ses hassasiyetine gün içinde ne kadar zaman harcamak zorunda kalıyorsunuz?
a) Hiç
b) Hafif (günde 1 saatten az)
c) Orta (günde 1-3 saat)
d) Şiddetli (günde 3-8 saat)
e) Aşırı (8 saatten fazla)
9. Ses hassasiyetiniz iş/ sosyal/ aile hayatınızı ne kadar etkiliyor? (dikkat dağınıklığı, konsantrasyon bozukluğu, odaklanamama, ortamdaki kaçınma, yer değiştirme vb.)
a) Etkilemiyor
b) Biraz etkiliyor
c) Orta derecede etkiliyor (ses hassasiyetimi yönetebiliyorum)
d) Çok etkiliyor (ses hassasiyetimi yönetmekte zorlanıyorum)
e) Aşırı çok etkiliyor (ses hassasiyetimi yönetemiyorum)
10. Ses hassasiyeti ile ilgili yardım aldınız mı?
a) Hayır
b) Evet (aile hekimi, nöroloji, kulak-burun-boğaz, psikolog, psikiyatri, diğer)

EK 11

Hiperakuzi Ölçeği

Adınız:

Soyadınız:

Cinsiyet: Erkek / Kadın

Yaş:

Meslek veya okuduğunuz bölüm:

Yaşadığınız yer:

Telefon:

Gürültüye maruz kalıyor musunuz ya da kaldınız mı?

Birkaç sene öncesine göre gürültüye tahammülünüz daha mı az?

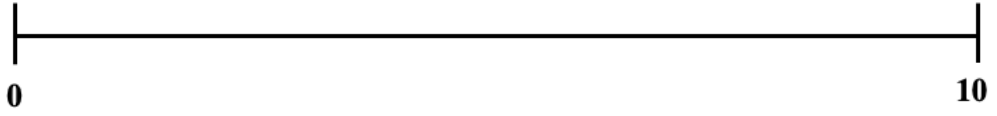
Hiç işitme sorununuz oldu mu? Eğer olduysa, ne tür bir sorundu?

Aşağıdaki ankette size en uygun olan yanıtı çarpı ile işaretleyiniz:	Hayır	Evet, biraz	Evet, oldukça	Evet, çok fazla
1. Gürültü algısını azaltmak için kulak tıkacı ya da kulaklık kullandığınız oldu mu (Anormal yüksek sese maruz kaldığınız durumlardaki kulak koruyucusu kullanımınızı dikkate almayınız)?				
2. Günlük yaşamda, etrafınızdaki seslere kayıtsız kalmakta zorlanır mısınız?				
3. Sesli veya gürültülü ortamlarda okumakta zorlanır mısınız?				
4. Gürültülü ortamlarda dikkatinizi toplamakta zorlanır mısınız?				
5. Gürültülü ortamlarda konuşmaları takip etmekte zorlanır mısınız?				
6. Tanıdığınız birinin size, gürültüye ya da belli seslere tahammül edemediğinizi söylediği hiç oldu mu?				
7. Sokak gürültüsüne karşı özellikle hassas mısınız ya da sizi rahatsız eder mi?				
8. Bazı sosyal durumlarda sesleri rahatsız edici bulur musunuz (ör. düğünler, barlar, konserler, havai fişek gösterileri)?				
9. Birisi size bir şeyler yapmayı teklif ettiğinde (dışarı çıkmak, sinemaya ya da konsere gitmek vb.) ilk aklınıza gelen katlanmak zorunda kalacağınız gürültü mü olur?				
10. Karşılaşacağınız gürültüden çekinerek, bir daveti geri çevirdiğiniz ya da dışarı çıkmaktan vazgeçtiğiniz olur mu?				
11. Sessiz olan bir ortamda karşılaştığınız gürültü ya da belli sesler, sizi nispeten sesli olan bir ortamdakinden daha mı çok rahatsız eder?				
12. Stres ve yorgunluk, gürültüde dikkatinizi toplama yeteneğinizi azaltır mı?				
13. Günün sonuna doğru gürültüde dikkatinizi toplamakta zorlanır mısınız?				
14. Gürültü ve bazı sesler sizde stres ve rahatsızlığa neden olur mu?				

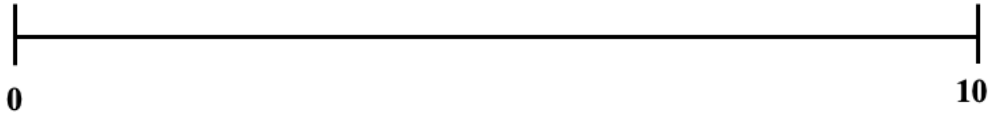
EK 12

Aşağıdaki çizginin bir ucunda “0” puan diğer ucunda “10” puan bulunmaktadır. “0” puan hiç rahatsızlık hissedilmediğini, “10” puan ise çok şiddetli rahatsızlık hissedildiğini ifade etmektedir. Size izletilen ardışık üç video-klip sırasında hissettiğiniz rahatsızlığın ortalama şiddetini aşağıdaki çizgiye “X” işareti koyarak belirtiniz.

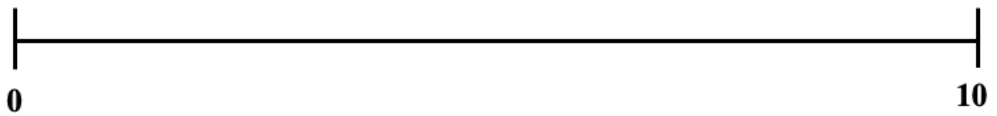
1. Set (Pozitif Video-klipler)



2. Set (Mizofonik Video-klipler)



3. Set (Rahatsız Edici Video-klipler)



EK 13



SAYI: ATADEK-2022/14

02.09.2022

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof. Dr. Pınar Yalınay Dikmen, Arş. Gör. Dr. Ayşenur Şahin,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“MİGRENLİ KİŞİLERDE MİZOFONİNİN ARAŞTIRILMASI”** başlıklı proje 02 Eylül 2022 tarih 2022/14 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup 2022-14/29 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murat Baş

ATADEK Başkanı

EK 14

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi	2024
Yüksek Lisans	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi	2017
Lise	Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.	Dr. Araştırma Görevlisi	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı	2019-2024
2.	Pratisyen Hekim	Çankırı Devlet Hastanesi	2017-2018

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi
Almanca	İyi	İyi	İyi

1. Assessing the Impact of Migraine on Benign Paroxysmal Positional Vertigo Symptoms and Recovery

Çakır S, Sahin A, Gedik-Soyuyuce O, Gence Gumus Z, Sertdemir İ, Korkut N, Yalınay Dikmen P.

BMC Neurol. 2024 May 2;24(1):148. doi: 10.1186/s12883-024-03606-2.

PMID: 38698310; PMCID: PMC11064330.

2. The Glymphatic System in Migraine and Other Headaches

Vittorini MG, Sahin A, Trojan A, Yusifli S, Alashvili T, Bonifácio GV, Paposhvili K, Tischler V, Lampl C, Sacco S;

School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS).

J Headache Pain. 2024 Mar 11;25(1):34. doi: 10.1186/s10194-024-01741-2.

PMID: 38462633; PMCID: PMC10926631

3. The REM-Sleep-Related Characteristics of Narcolepsy: A Nation-Wide Multicenter Study in Turkey, the REMCON Study

Utku Ogan Akyildiz, F Irsel Tezer, Guray Koc, Sevda Ismailogullari, Aylin Bican Demir, Aysin Kisabay Ak, Gulin Sunter, Kezban Aslan Kara, Deniz Tuncel Berktas, Aysenur Sahin, Filiz Azman, Bulent Devrim Akcay, Duygu Kurt Gok, Hikmet Yilmaz, Kadriye Agan, Yavuz Bekmezci, Sinan Yetkin, Murat Aksu, Derya Karadeniz, Gulcin Benbir Senel

Sleep Med. 2022 Jun;94:17-25. Epub 2022 Apr 2.

PMID: 35447401 DOI: 10.1016/j.sleep.2022.03.025

4. Cluster Analysis Revealed Two Hidden Phenotypes of Cluster Headache

Pinar Yalinay Dikmen, Cagla Ari, Erdi Sahin, Mustafa Ertas, Fusun Mayda Domac, Elif Ilgaz Aydinlar, Aysenur Sahin, Aynur Ozge, Hilal Ozguner, Omer Karadas, Javid Shafiyev, Doga Vuralli, Cile Aktan, Emel Oguz-Akarsu, Necdet Karli, Mehmet Zarifoglu, Hayrunisa Bolay, Esme Ekizoglu, Elif Kocasoy Orhan, Bahar Tasdelen, Betul Baykan

Front Neurol. 2022 May 20;13:898022. eCollection 2022

PMID: 35669872 PMCID: PMC9163308 DOI: 10.3389/fneur.2022.898022





