

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGREN VE KRONİK MİGREN HASTALARINDA
İNSOMNİA VE DEPRESYON

Dr. Esra ŞENGÜN

UZMANLIK TEZİ

2010

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİGREN VE KRONİK MİGREN HASTALARINDA
İNSOMNİA VE DEPRESYON

Dr. Esra ŞENGÜN

UZMANLIK TEZİ

ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF.DR. SEZER KOMSUOĞLU

TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. MACİT SELEKLER

2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
TABLOLAR DİZİNİ.....	V
1. AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MİGREN BAŞAĞRISI KLİNİĞİ VE TANI KRİTERLERİ.....	3
2.1.1. MİGREN KLİNİK.....	3
2.1.2. AURASIZ MİGREN.....	4
2.1.3. AURALI MİGREN.....	5
2.1.4. KRONİK MİGREN.....	6
2.2. MİGREN FİZYOPATOLOJİSİ.....	7
2.3. UYKU FİZYOLOJİSİ VE İNSOMNİA.....	11
2.3.1. UYKU FİZYOLOJİSİ.....	11
2.3.2. İNSOMNİA.....	12
2.4. İNSOMİADA, MİGREN VE DEPRESYON DURUMLARINDA HPA EKSEN HİPERAKTİVİTESİ.....	13
3. MATERYAL VE METOD.....	16
4. BULGULAR.....	18
4.1. HASTALARIN UYKUYA DALMA SÜRELERİ.....	18
4.2. HASTALARIN GECE UYANMA SAYILARI.....	19
4.3. HASTALARIN GECE UYANDIKTAN SONRA TEKRAR UYKUYA DALMA SÜRELERİ.....	20
4.4. HASTALARIN TOPLAM UYKU SÜRELERİ.....	21
4.5. HASTALARIN SABAH UYANMA ŞEKİLLERİ.....	22

4.6. EPİZODİK MİGREN VE KRONİK MİGREN HASTALARINDA DEPRESYON VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI.....	23
4.7. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN UYKUYA DALMA SÜRELERİ.....	24
4.8. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN GECE UYANMA SAYILARI.....	25
4.9. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN TEKRAR UYKUYA DALMA SÜRELERİ.....	26
4.10. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN TOPLAM UYKU SÜRELERİ.....	27
4.11. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN SABAH NASIL UYANDIKLARI.....	28
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ.....	39
7. ÖZET.....	42
8. ABSTRACT.....	43
9. KAYNAKLAR.....	44
10. EK-1 BECK DEPRESYON ENVANTERİ.....	53

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgisi, hoşgörü ve deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişmeme çok değerli katkılarda bulunan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Faik Budak'a,

Tezimin tasarlanmasından yazıma kadar her basamağında desteğini gördüğüm, kıymetli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Macit Selekler başta olmak üzere;

Çocuk nörolojisi rotasyonumda, beraber çalışmaktan gurur duyduğum, hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bana örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertçe paylaşan Doç. Dr. Bülent Kara'ya, psikiyatri rotasyonumda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, asla desteğini esirgemeyen, nüktedan hocam Prof. Dr. Tamer Aker'e, elektromiyografi konusunda pratik tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocamız Uzm.Dr.Serap Mülayım'a;

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerinde desteğini benden esirgemeyen asistan arkadaşım Dr. Melike Erkoç'a, birlikte çalışmayı keyifli bir deneyim olarak yaşadığım kliniğimizdeki birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tüm klinik çalışanlarına, özellikle güler yüzü ve olumlu düşünceleri ile her zaman ilgi ve alakasını esirgemeyen iş arkadaşlarım Ayla Karakaynak ve Fatime Alacalı'ya,

Her türlü sıkıntıda beni yalnız bırakmayan, bilgi ve deneyimleri ile destek olan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Yılmaz Şarlak'a ve doktor arkadaşım Resul Musaoğlu'na,

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan en büyük dayanağım aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. Esra ŞENGÜN

KISALTMALAR DİZİNİ

- TNC: trigeminal nucleus caudalis
CGRP: calcitonin gene-related peptide
SP: substans-P
NKA : nörokinin A
NO: nitrik oksit
5-HT : serotonin
VIP: vazoaktif intestinal peptit
CSD: kortikal yayılan depresyon
MMP : metalloproteinazlar
EEG: elektroensefalografi
EMG: elektromiyografi
NREM: non rapid eye movement
REM: rapid eye movement
MSS: merkezi sinir sistemi
HPA: hipofiz-pitüiter-adrenal aks
CRF: kortikotropin releasing faktör
GH : growth hormon
ACTH: adrenokortikotrop hormon
ICHD-II : International Classification of Headache Disorders-II
L-NAME : N-nitro-L-Arginine methyl ester
mRNA : messenger ribonükleik asit
IL-6: interlökin 6
TNF- α : tümör nekroz faktör alfa
ICAM-1: interselüler adhezyon molekülü 1
IL-1: interlökin 1
GTBA: gerilim tipi başağrısı
TTH: tension type headache

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Tanı kategorilerine göre uykuya dalma süreleri.....	18
Tablo 2: Tanı kategorilerine göre uykuya dalma süreleri , Ki-Kare testi.....	18
Tablo 3: Tanı kategorilerine göre gece uyanma sayıları.....	19
Tablo 4: Tanı kategorilerine göre gece uyanma sayıları, Ki-Kare testi.....	19
Tablo 5: Tanı kategorilerine göre tekrar uykuya dalma süreleri.....	20
Tablo 6: Tanı kategorilerine göre tekrar uykuya dalma süreleri, Ki-Kare testi.....	20
Tablo 7: Tanı kategorilerine göre toplam uyku süreleri.....	21
Tablo 8: Tanı kategorilerine göre toplam uyku süreleri, Ki-Kare testi.....	21
Tablo 9: Tanı kategorilerine göre sabah hastaların nasıl uyandığı.....	22
Tablo 10: Tanı kategorilerine göre sabah hastaların nasıl uyandığı, Ki-Kare testi...	22
Tablo 11: Tanı kategorilerine göre Beck Depresyon Ölçeği Skorları.....	23
Tablo 12: Tanı kategorilerine göre Beck Depresyon Ölçeği Skorları, Ki-Kare Testi.....	23
Tablo 13: Depresyon olan ve olmayan hastalarda uykuya dalma süreleri.....	24
Tablo 14: Depresyon olan ve olmayan hastalarda uykuya dalma süreleri, Ki-Kare Testi.....	24
Tablo 15: Depresyon olan ve olmayan hastalarda gece uyanma sayıları.....	25

Tablo 16: Depresyon olan ve olmayan hastalarda gece uyanma sayıları, Ki-Kare Testi.....	25
Tablo 17: Depresyon olan ve olmayan hastalarda tekrar uykuya dalma süreleri.....	26
Tablo 18: Depresyon olan ve olmayan hastalarda tekrar uykuya dalma süreleri, Ki-Kare Testi.....	26
Tablo 19: Depresyon olan ve olmayan hastalarda toplam uyku süreleri.....	27
Tablo 20: Depresyon olan ve olmayan hastalarda toplam uyku süreleri, Ki-Kare Testi.....	27
Tablo 21: Depresyonu olan ve olmayan hastaların sabah nasıl uyandığı.....	28
Tablo 22: Depresyonu olan ve olmayan hastaların sabah nasıl uyandığı ,Ki-Kare Testi.....	28

1. AMAÇ VE KAPSAM

Ağrı, organizmayı ve dokuları zedelemeye yönelik iç ve dış uyaranlara karşı, vücudun önemli savunma mekanizmalarından biridir. Başağrısı ise, başta birinci basamak sağlık hizmetleri olmak üzere, ağrı ve nöroloji polikliniklerine başvuruların önemli kısmını oluşturmaktadır (1).

Baş ağrısı, insanlık tarihi boyunca, önemli sağlık sorunlarından biri olmuştur. Öyle ki yaşamı boyunca hiç baş ağrımamış kişi çok nadirdir. Saçlı deri, baş ve boyun kasları, periost, göz, kulak, burun, boğaz, intrakranial arterlerin proksimal kısımları, meningeal arterler, venöz sinüsler ve büyük venler, V, IX, X. kranial sinirler ile ilk üç servikal spinal sinir, başlıca ağrıya duyarlı yapılardır. Bu nedenle; baş ve boyun kaslarının sürekli kasılması, meninkslerin steril ve nonsteril iltihabi patolojileri, intrakranial ve ekstrakranial arterlerin çap değişiklikleri, ağrıya duyarlı sinirlerin irritasyonuna yol açarak baş ağrısını ortaya çıkarabilir (1).

Tüm bu bilgilerden anlaşılacağı gibi baş ağrılarının pek çok sebebi vardır. Kişinin hayatını tehdit eden bir neden olabileceği gibi, organizmada iyi gitmeyen bir durumu da ifade edebilir. Baş ağrısı; prevelansı en yüksek nörolojik semptomdur. Beyin tümörü gibi ciddi bir hastalığın semptomu veya migren ya da GTBA gibi primer baş ağrılarının göstergesi olabilir (2).

Baş ağrısı kişiyi fiziksel ve psikolojik olarak kısıtlamakla kalmaz, toplumdaki yaygınlığı göz önünde bulundurulduğunda, her yıl ciddi boyutlarda iş gücü ve ekonomik kayba neden olur. Bu yüzden önde gelen halk sağlığı problemlerindedir. Tüm dünyada aktif baş ağrısı yakınması olan erişkin popülasyon, genelin yarısını oluşturmaktadır. Avrupa'da yapılan iki çalışmada (3,4); migrenli hasta başına maliyet 579 euro ve 18-65 yaş arasında 41 milyon hasta için toplam maliyet 27 milyar euro olarak bulunmuştur. Maliyetin %90 lık kısmını yine indirekt nedenlerin oluşturduğu görülmüştür. Burada önemli bir detay, hasta bazında tek tek değerlendirildiğinde; en düşük maliyetli nörolojik hastalık olan migren, en yüksek

prevalans oranıyla, stroke, parkinson hastalığı, demans ve multiple skleroza göre daha yüksek ekonomik kayba neden olmaktadır (5).

Migren özetle, toplumda iş gücü ve verimlilik azalması sonucu dolaylı olarak büyük ekonomik kayba da neden olmaktadır. Yine kişi bazında ele alındığında, meydana getirdiği disabilite nedeniyle, hayat kalitesini bozan kronik hastalıklarla eşdeğer bir öneme sahiptir.

Risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması ve eşlik eden depresyon, insomni gibi komorbid hastalıkların sebep-sonuç ilişkisi açısından irdelenmesi, tedavi stratejileri ve koruyucu tedavi ile ilgili yeni bir kılavuz belirlenmesinde önem arz ediyor gibi görünmektedir. Bu nedenle bu çalışmada insomni, depresyon ve sıklıkla komorbidite gösteren migren, kronik migren arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bu çalışmada, episodik ve kronik migrenlilerde son 1 ay içindeki, uykuya dalma, uykudan uyanma, tekrar uykuya dalma, toplam uyku süreleri ve hastaların uykularının dinlendirici olup olmadığı gibi uyku yapısına ait özellikler sorgulandı. Depresyonun da, hastaların uyku özelliklerinde benzer etkilere yol açması nedeniyle depresyon, karıştırıcı bir faktör olarak düşünüldü ve bu nedenle Beck Depresyon Ölçeği uygulanarak depresyon mevcudiyeti araştırılan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışmada yapılan istatistiksel değerlendirmeler neticesinde, depresyonun, kronik migrenli hastalarda daha sık görüldüğü tespit edildiğinden, depresyonun da uyku özelliklerine etkisi incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİGREN BAŞAĞRISI KLİNİĞİ VE TANI KRİTERLERİ

2.1.1. MİGREN KLİNİK

Migren her yaşta başlayabilmesine karşın, genellikle çocukluk veya ergenlik çağında başlar, yaş ilerledikçe sıklığı azalır. 40 yaşın üstünde yeni migren olgularının başlaması sık değildir. Çeşitli toplum çalışmalarında, migren başlangıcının çocukluk ve ergenlik döneminde arttığı ve daha sonra zamanla azaldığı gösterilmiştir. Nöbetler, erkeklerde kızlara göre daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir. Puberteden sonra migren kadınlarda daha yaygındır. Erkek çocuklarda kız çocuklarına göre biraz daha fazladır. Hastaların %90'ında aile öyküsü vardır. Migren bir kez gelişirse hastanın ömrünün büyük bir kısmında değişik sıklıklarla nüksetmeye eğilimlidir. Daha sonraki yıllarda ataklar daha az sıklıkta ve şiddette ortaya çıkma eğilimindedir. Migren atakları aura olarak bilinen fokal geçici belirtilerle birlikte olan veya olmayan tiplere ayrılmışsa da birçok hastada her iki tip atakta olabilir.

Migren başağrısı atağı, klinik görünümüne göre, dört fazdan oluşmaktadır. Başağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom fazı; başağrısının hemen öncesinde ortaya çıkan aura fazı; başağrısı fazı ve başağrısı sonrası olan postdrom fazı.

Prodrom fazı, başağrısının başlamasından saatler veya günler öncesi ortaya çıkan duygudurum ve davranış değişiklikleridir; depresyon, öfori, hiperaktivite, aşırı yeme isteği, uyku hali, fotofobi, irritasyon ve dikkat dağınıklığı bu belirtiler arasında sayılabilir. Migren hastalarının %20 ile %60 'ında gözlenir. Prodrom belirtileri, beyin sapında dopaminerjik ve serotonerjik çekirdekler (Locus seruleus), hipotalamus ve limbik korteks gibi beynin farklı yerlerinden kaynaklanan uyarılar sonucu oluşur.

Aura fazı, migren atağının genellikle 20-40 dakika öncesinde görülen, 5 ile 60 dakika süren, görsel, duyuşal, motor veya konuşma bozukluğu şeklinde ortaya çıkan geçici nörolojik bozukluklardır. Migren hastalarının yaklaşık %15-20'sinde

gözlenmektedir. Başağrısı, auranın bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkar (veya hiç ortaya çıkmayabilir).

Baş ağrısı fazı: Baş ağrısı saatler içinde veya ertesi gün ortaya çıkar. Baş ağrısı kişiyi uykudan uyandırabilir veya daha sık olarak hasta normalde uykudan uyanacağı zamana yakın uyandığında baş ağrısı başlamıştır. Bu aşamada ağrı tek taraflı olabilir ve genellikle supraorbitaldir, fakat holosefalik olabilir. Başlangıçta tek taraflı olan baş ağrısı yaygın ağrıya ilerleyebilir veya atak sırasında karşı tarafa yer değiştirebilir. Frontalden başlayan baş ağrısı arkaya doğru yayılabilir veya tersi olabilir. Migrenli hastalarda primer olarak yanak, kulak, burun veya boynu etkileyen ataklar olabilir.

Migren ağrısının kalitesi sıklıkla pulsatil olarak tanımlanır, ağrı egzersizle, valsalva manevrası sonrası veya başın aşağıda olduğu durumlarda kalp hızı ile zonklamaya eğilimlidir. Akut ataklar sırasında migrenliler genellikle mümkün olduğunca hareketsiz kalmak ister ve karanlık, sessiz bir odayı tercih ederler. Fotofobi ve fonofobi siktir ve ozmofobi (kokulara karşı duyarlılık) da olabilir. Migrende bulantı ve kusma ağrı başlar başlamaz görülebilir, fakat daha yaygın olarak ataktan bir saat veya daha uzun zaman sonra ortaya çıkabilir. Bulanık görme tüm migren tiplerinde yaygın bir yakınmadır. Atak genellikle birkaç saat veya bir gün içinde sonlanır. Daha yaygın olarak atak birgün içinde veya bir gecelik uykudan sonra yatıştır.

Postdrom Evre: Şiddetli ağrıdan sonraki gün hasta kendini yorgun ve uyuşuk hisseder. Başı hala ağırdır ve ani hareketle, eğilmekle veya bir Valsalva manevrası ile geçici ağrı oluşabilir. Ağrı sonrası evre saatler veya gün boyu sürebilir (6).

2.1.2. AURASIZ MİGREN

Aurasız migren, epizodik olarak ortaya çıkar ve fokal serebral veya beyin sapı bozukluklarına bağlı belirlenebilen herhangi bir nörolojik belirtiyi izlemez veya birlikte olmaz. Daha önce yaygın migren (common migraine), hemikraniya simpleks gibi terimlerle tanımlanan migren başağrısı ICHD-II 2004 gözden geçirilmiş tanı kriterlerine göre, 4-72 saat süren ataklar halinde kendini gösteren yineleyici başağrısı bozukluğu olarak tanımlanır. Tek yanlı yerleşim, zonklayıcı nitelik, orta veya şiddetli

yeğinlik, günlük fiziksel aktivite ile artış, bulantı ve/veya fotofobi ve fonofobi ile birliktelik baş ağrısının tipik özellikleridir.

Tanı ölçütleri:

A. B-D'yi karşılayan en az 5 atak

B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya başarısız tedavi edilmiş)

C. Baş ağrısı izleyen özelliklerden en az ikisine sahiptir:

1. tek taraflı yerleşim

2. zonklayıcı nitelik

3. orta veya şiddetli ağrı

4. günlük fiziksel aktivite (örneğin yürüme veya merdiven çıkma) ile artış ya da onlardan kaçınmaya neden olma

D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisi:

1. bulantı ve/veya kusma

2. fotofobi ve fonofobi

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

2.1.3. AURALI MİGREN

Geri dönebilen, sıklıkla yavaş yavaş 5-20 dakikanın üzerinde gelişen ve 60 dakikadan kısa sürede sonlanan fokal nörolojik belirtilerle belirlenen ataklarla kendini gösteren yineleyici bozukluk olarak tanımlanır. Aurasız migren özellikleri ile baş ağrısı sıklıkla aura belirtilerini izler. Daha seyrek olarak baş ağrısının migrenöz özellikleri olmayabilir veya baş ağrısı tümüyle yoktur.

Auralı migrende geçici görsel, duyuşal veya lisan bozuklukları veya diğerk fokal serebral veya beyin sapı belirtileri periyodik baş ağrılarında önce veya ağrı ile birlikte ortaya çıkar. Migren atağı kapsamında tek taraflı motor belirtiler gelişebilir. Ancak, bunlar bugün hemiplejik migren olarak ayrıca sınıflanmıştır. Aura migrenlilerin yaklaşık %15'inde ortaya çıkar ve genellikle her atakta olmaz. Bir atakta her bir aura tipi tek başına görülebilmesine karşın bazı kişilerde birbirini izleyebilirler. Klasik olarak görsel bozukluğu duyuşal bozukluk ve lisan belirtileri

izler. Böyle olduğunda, baş ağrısı ile daha geç oluşan bir veya daha fazla aura belirtileri iç içe geçer. Baştaki ağrı aurasız migrendekininki aynıdır, fakat hastaların büyük bir yüzdesinde tek taraflıdır. Ruhsal durum ve diğer öncü belirtilerle değişiklikler auradan önce olabilir.

Tanı ölçütleri:

A. B-D ölçütlerini karşılayan en az 2 atak

B. Aşağıdakilerden en az birisini içeren fakat motor kuvvetsizliğin olmadığı aura:

1. pozitif özellikleri (örn, yanıp sönen ışıklar, noktalar veya çizgiler) ve/veya negatif özellikleri (örn, görme yitimi) içeren tümüyle geri dönebilen görsel belirtiler

2. pozitif özellikleri (örn, iğnelenme) ve/veya negatif özellikleri (örn: uyuşukluk) içeren tümüyle geri dönebilen duyuşsal belirtiler

3. tümüyle geri dönebilen disfazik konuşma bozukluğu

C. Aşağıdakilerden en az ikisi:

1. homonim görsel belirtileri ve/veya tek yanlı duyuşsal belirtiler

2. en az bir aura semptomu 5 dakika veya daha uzun sürede yavaş yavaş gelişir ve/veya farklı aura belirtileri 5 dakika veya üzerindeki sürede art arda oluşur.

3. her bir belirti 5 dakika veya üzerinde ve 60 dakika veya daha altında devam eder.

D. 1. 1. Aurasız migrenin B-D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı, ama sırasında veya auradan sonra 60 dakika içinde başlar

E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz (7).

2.1.4. KRONİK MİGREN

Daha önceleri transforme migren olarak adlandırılan kronik migrende, ayda 15 gün ya da daha fazla olan baş ağrısı, en az 8 gün olmak üzere IHS migren kriterlerini karşılamalı ve /veya ergot ya da triptana cevaplı olmalıdır.

Kronik migren hastalarının sıklıkla 2. ya da 3. dekatta başlayan epizodik migren öyküsü mevcuttur. Çoğu hastada epizodik migrenden kronik migrene dönüşüm aşamalı olmaktadır,%30 unda ise ani bir dönüşüm olmaktadır. Kronik migrenli hastalarda, bazı günlerde baş ağrısına eşlik eden semptomlar (bulantı, fotofobi /

fonofobi) , tıpkı migrende olduğu gibi karakteristik olmasına rağmen, diğer günlerde gerilim tipi baş ağrısından ayırt edilemeyebilir.

Prospektif klinik çalışmalar ve popülasyon çalışmaları ile kronik migren gelişimi risk faktörleri, obesite, haftada 1 den fazla olmak üzere sık baş ağrısı öyküsü, kafein tüketimi, ayda 10 günden fazla olmak üzere analjezik, opioid, ergot ve triptanlar gibi akut baş ağrısı tedavisinde kullanılan ilaçların sık kullanımı olarak tanımlanmıştır.

Literatüre göre yaklaşık olarak kronik migren hastalarının ½ sinde baş ağrısına uyku problemleri, depresyon ve anksiyete eşlik ettiğinden; önemli derecede engellilik yanısıra, altta yatan baş ağrısı şikâyetinin alevlenmesine sebep olan bu bozuklukların tanımlanması önem arz etmektedir(6).

Tanı ölçütleri:

- A. 3 aydan uzun süredir ayda 15 veya daha fazla gün, migren C ve D ölçütlerini karşılayan baş ağrısı
- B. Başka bir bozukluğa bağlanamaz (7).

2.2. MİGREN FİZYOPATOLOJİSİ

Migren ve diğer primer baş ağrılarını ortaya çıkaran mekanizmaları anlamak için, ağrıyı ileten trigeminal sinir ile beynin vasküler yapısı arasındaki ilişkiyi gözden geçirmek gereklidir.

Trigeminal sinir, oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve dura materdeki küçük damarları ve büyük intrakranial damarların proksimalini innerve eder. Bu perivasküler innervasyon sebebiyle meninksler ve büyük damarlar ağrıya duyarlı iken, trigeminal duyu liflerinin olmadığı beyin parenkiminde ağrı duyusu algılanmaz (8). Küçük çaplı bir kısım trigeminal sinir dalı, hem orta serebral arteri hem de dural damarları innerve etmektedir (9). Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hattı çaprazlar, trigeminal lemniskus içinde talamusa, buradan da primer duyu merkezine (3,1,2 Brodman alanı) ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel durumdan ise, parabrakial nükleus, talamusun intralaminar

nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur (10). Yine trigeminal sinirin aktivasyonu ile ortodromik olarak ağrı duyusu, beyin sapındaki 2. sıra nöronları bulunduran TNC aracılığı trigeminal gangliondan beyine iletilir, antidromik olarak CGRP ile SP ve NKA gibi nöropeptidlerin perivasküler alana salınması gerçekleşir. Bu durum, kan damarlarında vazodilatasyon, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonu ile sonuçlanan “nörojenik enflamasyona” neden olmaktadır (8,11). Salınan nöropeptidler, endotelial hücreler, makrofajlar, mast hücreleri ve trombositleri aktive ederek, araşidonik asit metabolitleri, potasyum, NO, histamin ve 5-HT gibi nosiseptif ve vazodilatasyon moleküllerinin salınmasına yol açar. Nörojenik ödem ve sözü edilen moleküller, trigeminal sinir uçlarında bulunan nosiseptörlerin daha da fazla uyarılmasına neden olan kısır döngüyü başlatır. 5-HT_{1D} reseptörleri, başağrısında önemli rol oynamaktadır.

Dihidroergotamin, ergotamin tartarat, triptanlar gibi antimigren ilaçlar, 5-HT_{1B/D} reseptörlerini uyararak nörojenik enflamasyonu baskılar ve beyin sapındaki trigeminal nükleusun aktivitesini inhibe eder. Ağrının TNC'den ön beyin bölgelerine iletilmesi sırasında, beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle, superior salivator nükleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglion aracılığı ile parasempatik aktivasyon sonucu NO ve VIP salınmakta ve bu yolla da vazodilatasyon oluşmaktadır (8). Üst servikal köklerden gelen duyu lifleri, TNC'deki duyu lifleri ile etkileşmektedir. Böylece nosiseptif uyarılar, boyuna veya yüz ve kafadaki trigeminal reseptif alana yansımaktadır.

Trigeminovasküler nosisepsiyonun düzenlenmesinde, locus ceruleus ve dorsal raphe gibi beyin sapı çekirdekleri, hipotalamus ve korteksi de içeren çeşitli beyin yapıları rol oynamaktadır. Günümüzde, migrende görülen vasküler değişikliklerin, nöronal olaylara ikincil geliştiği kabul edilmektedir. Migren atakları sırasında fonksiyonel görüntüleme metodları ile gösterilen dorsal pons aktivasyonu, beyin sapının, atağı oluşturan bölge olabileceği hipotezini doğrulamıştır.

Migren başağrısı atağı, klinik görünümüne göre, dört fazdan oluşmaktadır. Başağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan prodrom fazı; başağrısının

hemen öncesinde ortaya çıkan aura fazı; başağrısı fazı ve başağrısı sonrası olan postdrom fazı.

Aura fazı, migren atağının genellikle 20-40 dakika öncesinde görülen, 5 ile 60 dakika süren, görsel, duyuşal, motor veya konuşma bozukluğu şeklinde ortaya çıkan geçici nörolojik bozukluklardır. Migren hastalarının yaklaşık %15-20'sinde gözlenmektedir. Başağrısı, auranın bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkar (veya hiç ortaya çıkmayabilir). Aura döneminde oluşan görsel semptomların sebebi, oksipital lobdan kaynaklanan ve yayılan nöronal ve glial inhibisyondur (12). Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile belirlenen görsel aura semptomlarının patofizyolojik mekanizması, Leao'nun CSD dalgalarıdır (13). CSD, yayılan kortikal DC potansiyelinde ani azalma, eksitatör nörotransmitterlerde geçici artış, buna eşlik eden hiperemiyi takip eden uzun süreli nöronal hipereksitabilite ve kan akımında azalma ile karakterizedir. Aura sırasında görsel semptomlar ile korele olarak, oksipital korteksten başlayan ve öne doğru yayılan hiperemi ve ardından oligeminin ortaya çıktığı gösterilmiştir (14,15). Aura sırasında kortekste gözlenen oligemi, migren ağrısı süresince devam etmekte ve bazı aurasız migren ataklarında da gözlenebilmektedir. Auranın baş ağrısına neden olabileceği 60 yıla yakın bir süredir bilinmesine karşın, aura ve migren arasındaki sebep sonuç ilişkisi, "Laser speckle" adı verilen yeni bir görüntüleme yöntemi ile kanıtlanmıştır. Bu yöntem ile serebral korteks ve dura materdeki kan akımı aynı anda görüntülenebilmiş ve yayılan kortikal depresyonun, meningeal trigeminal sinir uçlarını aktive edebildiği gösterilmiştir (8). Yayılan kortikal depresyon sonrası korteks oligemi fazında iken, ağrıya hassas dura materde, 45 dk süren kan akımı artışı ve vasodilatasyon gözlenmiş; bu cevabın trigeminal sinir inervasyonuna bağlı geliştiği ve beyin sapındaki ağrıya duyarlı trigeminal çekirdekleri aktive ettiği gösterilmiştir. Ayrıca CSD, trigeminal sinir aktivasyonu ile durada nörojenik enflamasyona neden olmaktadır. MMP'yi aktif hale getirerek, kan beyin bariyerinde geçici bozulmaya yol açmakta ve damar çevresindeki trigeminal sinir uçlarını uyarabilmektedir.

Genetik ve nörofizyolojik incelemeler ile migrenin otozomal dominant bir alt grubunda, nörotransmitter salınımında kritik rol alan, iyon kanalı mutasyonları saptanmıştır. Migren fizyopatolojisi teorileri arasında, aşırı uyarılabilir bir serebral

korteks varlığı ve birçok gen üzerindeki etkilerin yanı sıra, özellikle kalsiyum iyon kanalları olmak üzere, nöronal iyon kanallarında bozukluklar yer alır. Serebral korteksin aşırı uyarılabilirliği ile birlikte iç veya dış etkenlerle tetiklenen nöronal depolarizasyon ve sonuçta oluşan CSD dalgası, migrendeki aura ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonuna neden olur.

Migren oluşumunda öne sürülen diğer bir teori de, nörojenik enflamasyon teorisidir. Nörojenik enflamasyon teorisine göre; kan damarlarını innerve eden trigeminal duysal liflerden salınan nöropeptidler (CGRP, SP, NKA, VIP) dura mater ve kan damarlarında vazodilatasyon, ödem ve protein ekstrevasyonu sonucu, enflamasyon ve ağrı oluşturmaktadır (16).

Migren genetik olarak, multifaktoriyel bir hastalıktır. Migrenli kişilerin beyinlerinin, birçok yönden migrenli olmayanlarınkinden farklı olduğu düşünülmektedir. Migrenli hastalarda transkranyal manyetik stimülasyonla yapılan çalışmalarda, beynin uyarılma eşiğinin daha düşük olduğu ve valproat ile bunun normale çevrildiği gösterilmiştir. Diğer anti-epileptik ilaçların da klinikte etkin kullanımı, aurasız migren hastalarında da eksitabilite artışı yönünde benzer mekanizmalar varlığını düşündürmektedir. Sonuç olarak genetik yatkınlığı olan kişilerde, iç ve dış uyaranların tetiklemesi ve duysal girdileri düzenleyen beyin sapı mekanizmalarının bozulması ile birlikte ağrının ortaya çıktığı ve migren ataklarının başladığı düşünülmektedir.

2.3. UYKU FİZYOLOJİSİ VE İNSOMNİA

2.3.1. UYKU FİZYOLOJİSİ

Modern araştırmacılar, uykuyu hem davranışsal ve hem fizyolojik ölçütler temelinde dayanarak tanımlarlar(17). Davranışsal ölçütler; hareketliliğın olmaması ya da çok hafif düzeyde bulunması, kapalı gözler, karakteristik uyku postürü, dış uyarılara azalmış yanıt, uzamış reaksiyon zamanı, yükselmiş uyarılma eşiği, azalmış bilişsel işlev ve geri dönüşümlü bilinçsizlik durumunu içerir. Fizyolojik ölçüt; EEG, elektrookülografi, EMG bulguları ve aynı zamanda solunum ve dolaşımla ilgili fizyolojik değişikliklere dayanmaktadır.

Uykunun başlangıç anı, çeşitli ritimleri bilişsel ve mental işlemleri içeren birçok davranışsal ve fizyolojik özellikte kademeli değişimlerle belirlenir. Uyku, kişi evre 1 NREM uykuya girmeden önce başlar. Uyku başlangıcında gözkapaklarının ağırlaşması ve düşmesi, duyumsamanın gölgelenmesi ve görme, işitme ve mantıklı bir biçimde çevreyi idrak edebilme yeteneklerinde azalma izlenir. Uykunun başlangıcına benzer şekilde uykudan uyanma da kademeli bir biçimde gerçekteşir.

Fizyolojik ölçütlere göre uyku, NREM ve REM olmak üzere iki bağımsız evreye ayrılır. NREM uykusu, elektroensefalografik ölçütlere göre kendi içinde dört evreye bölünür. NREM ve REM uykuları dönüşümlüdür ve 90-100 dakika süren döngüler içinde birbirlerini takip ederler. Normal uyku süresi içinde bu döngüler 4-6 kez tekrarlar. İlk iki döngüde yavaş dalga uykusu (evre3-4 NREM uykusu) baskındır. Ancak sonraki diğer döngülerde bu evreler daha kısa sürelerle izlenir, bazen de hiç izlenemezler. Buna karşın, REM uyku süresi ilk döngüden son döngüye doğru giderek artar ve gecenin sonuna doğru son döngüde en uzun REM süresi bir saate kadar uzayabilir. Bu yüzden, normal uykunun ilk 1/3 lük bölümünde yavaş dalga uykusu, son 1/3 lük bölümünde ise REM uykusu baskındır.

Her evrenin kendine özgü nöroanatomik, nörofizyolojik ve nörofarmakolojik özellikleri vardır. Bu evreler için bilinen spesifik bölgeler yoktur. Uyanıklık, jeneratör olarak beyin sapında, retiküler aktive edici sistemde lokalize iken (17,18,19), NREM uykusunun bulbus ve önbeyin bölgesinde (18,19,20) ve REM

uykusunun da ponsta lokalize olduğu söylenebilir. Ponsta vestibüler çekirdeklerin REM uykusunun oluşumunu ve ‘perilocus coeruleus’un ise atoniyi sağladığı bildirilmektedir (19,20). Ancak, yukarıda belirtilen bölgeler, bu evrelerin fonksiyonlarını tam açıklamaya yetmemektedir. Uyku sırasında MSS’de, yaygın reorganizasyon devam eder. Aynı anatomik bölgenin stimülasyonu ile uyanıklık ve REM uykusu dönemlerinde, motor aktivite üzerine, birbirinden farklı etkiler oluşturur.

REM uykusundaki en çarpıcı bulgulardan biri, duruma bağılı olarak, diyafram ve ekstraoküler kaslar hariç tüm kasların aktif paralizisidir (19,21). Beyinsapı inhibitör sistemleri, hem motor eksitator sistemi baskılar, hem de direkt olarak spinal motor nöronları inhibe eder. Duysal deaferentasyon, uykuda sıklıkla önkoşul olarak düşünülür.

NREM uykuda talamus, ‘relay’ modundan (duysal uyarının hemisferlere ulaşmasına izin verilme dönemi) ‘osilatör’ moduna (duysal uyarının geçişini önleme dönemi) çevrilir (18,22). NREM’de talamik retiküler çekirdek, uyku içcüklerinin oluşumundan sorumludur. NREM evre 3-4’deki yavaş dalgalar, hem talamus, hem de korteks tarafından oluşturulur. Ancak, REM uykusunda talamus, tekrar ‘osilatör’ moddan ‘relay’ moda döner. REM uykusunda, aynen uyanıklıktaki gibi, duysal uyarınların geçişi vardır, ancak korteks bu uyarınları değerlendirmeye almaz. Nörofizyolojik bulgular açısından da bakılınca, REM uykusu ile uyanıklık arasında çok benzerlik vardır. Asendan retiküler aktive edici sistem her iki dönemde de, hem talamusun, hem de korteksin etkinliğini potansiyelize eder (19).

2.3.2. İNSOMNİA

Bir yetişkin için kültürel ve çevresel koşullara bakılmaksızın ortalama uyku gereksinimi 7,5-8 saat kadardır (22). İnsomnia, nüfusu etkileyen en yaygın uyku bozukluğu ve uyku tıbbi pratiğinde en yaygın karşılaşılan hastalıktır (23). Yetişkinlerde yapılan çeşitli nüfus çalışmaları, genel toplumun yaklaşık %35’inin insomnia şikâyetinin olduğunu ve nüfusun %10’unda ise bunun inatçı bir sorun olduğunu ortaya koymuştur (24,25,26).

İnsomnia, gün içinde normal işlevselliğin sürdürülebildiği, sabah yenilenmiş ve canlı hissettiren yeterli miktarda uykuyu alamamak olarak tanımlanmaktadır (27). Başlıca yakınma, en az 1 ay süreyle uykuya dalmada ya da uykuyu sürdürmede güçlük olması ya da dinlendirici bir uyku olmamasıdır. Uykusuzluk şikâyeti, toplam uyku saatine bağımlı değildir. Uyku gereksiniminde büyük bireysel farklılıklar vardır. Ortalama uyku gereksinimi 7,5- 8 saat iken, bazı insanlar 4 saat ya da daha azına, bazı insanlar da 9-10 saat ve daha fazlasına ihtiyaç duyarlar. İnsomnili hastalar, gündüz işlevlerinde bozulma ile birlikte, dinlendirici olmayan uyku ve sabah normalden erken uyanmalarını da içeren, uykuya dalma ve uykuyu sürdürmekte zorluktan şikâyetçidirler. İnsomnia ile yaş, cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, boşanma, dul kalma ya da ayrılık, yakın zamanda stres ve depresyon ve ilaç- alkol kötüye kullanımı arasında, insomniada artış şeklinde görülen bir ilişki vardır (28).

2.4. İNSOMİADA, MİĞREN VE DEPRESYON DURUMLARINDA HPA EKSEN HİPERAKTİVİTESİ

Primer insomnia hastalarında HPA aktivite düzeyi artmıştır. Kronik insomnili hastalar, sempatik sistem aşırı uyarılmışlığına işaret eden çeşitli fizyolojik değişiklikler göstermektedir. Bu fizyolojik değişiklikler; artmış serum katekolamin düzeyleri, artmış bazal metabolizma hızı ve vücut ısısı, artmış kalp hızı, sinüs aritmisi, EEG de artmış kortikal aktivasyon ile beta dalga hâkimiyetini içermektedir. Primer insomina hastalarında üriner serbest kortizol düzeylerinin artış gösterdiği, bu durumun gece uyanıklık artışı ile korele olduğu belirlenmiştir (29,30,31).

Bu bulgular temelinde;

- 1- Genetik eğilim ve yaşamın erken dönemlerinde karşılaşılan stresörlere bağlı gelişen CRF hiperaktivitesi, stres durumlarında aşırı CRF cevabına neden olmakta,
- 2- Takip eden, tekrarlayıcı stresör etkene maruz kalma, anormal stres yanıtının artışına, belki de hipokampüste patolojik değişikliklere yol açmakta,

- 3- Bu olaylar dizisinin, stresli durumlarda belirgin uyku güçlüğüne, stresi takip eden dönemde ise artmış ve uzamış uyku bozukluğuna neden olduğu ve sonuçta, kronik primer insomnianın geliştiği söylenebilir.

Primer insomniada HPA aksı patofizyolojisini destekleyen normal, sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda iki bulgu saptanmıştır:

- 1) Sağlıklı erkek bireylerde kortizol ve adrenokortikotrop hormon infüzyonunun, REM uykusunu azalttığı (32),
- 2) İntravenöz CRF infüzyonunun GH sekresyonunu azalttığı ve sağlıklı erkek bireylerde yavaş dalga uykusunda azalmaya neden olduğu görülmüştür (33).

Önemli olarak, bu etkiler, hiperkortizolemik depresyonda ortaya çıkan etkilerle benzer olduğundan, depresyon ve insomnia arasındaki bağlantıyı destekleyen hipotezlere öncül olmuştur (34). Sağlıklı kontrollerden elde edilen bu veriler, deneysel olarak ACTH ve CRH düzeylerinin artışının uyku bozukluğuna sebep olduğunu işaret etmektedir.

Yakın zamanda elde edilen veriler, insomnianın, affektif bozukluklar ile bağlantılı olabileceğini, her iki bozukluk arasında bazı nöroendokrin ve klinik benzerlikler bulunduğunu desteklemektedir. Mevcut çalışmalar, HPA eksen hiperaktivitesi, CRF, ACTH ve kortizolün aşırı salınımının, her iki bozuklukta altta yatan ortak neden olabileceğini, major depresyonda görülen anormal CRF aktivitesinin, insomniada da uyanıklık durumunun artışı ile ilgili olduğu kanısını güçlendirmiştir (29).

Glukokortikoidlerin depresyonda işe karışmış olabileceğinin ilk delilleri, Cushing hastalığında ve dışardan verilen sentetik glukokortikoidlerle ortaya çıkan mental bozukluklardı (34). Bunun yanısıra yüzlerce çalışma, depresyonlu hastalarda HPA sistemin hiperaktif olduğunu ortaya koymuştur (35). Major depresyonlu hastaların çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu yükselmiştir, kortizol metabolitleri artmıştır ve 24 saatlik idrar serbest kortizol konsantrasyonu yükselmiştir. Depresyon sırasındaki bu artmış kortizol üretimi, depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir; yani bir durum belirleyicisi (state marker)

niteliğindedir (35). Ayrıca depresyonlu bireylerde, kortizolün bazal düzeylerinde artış dışında, normal sirkadiyen ritm de bozulmuştur ve genellikle bu HPA eksen değişiklikleri, depresyonu daha şiddetli olanlarda ve yaşlı depresyonlularda daha belirgindir (36).

3. MATERYAL ve METOD

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Başağrısı Polikliniği'ne 2001 Ocak - 2003 Ağustos ayları arasında başvuran 460 hasta, çalışma için değerlendirildi. Hastalar ICHD-II kriterlerine göre, yarı-yapılandırılmış görüşme tekniği ile sınıflandırıldı. 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, Episodik Gerilim-tipi Başağrısı, Kronik Gerilim-tipi Başağrısı, Kombine tipte Başağrısı olan hastalar (migren ve gerilim-tipi başağrısı birlikte bulunan hastalar) ve başağrısı sınıflandırılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan hastalar içinde Beck Depresyon Ölçeği (Ek-1) uygulanmış olanlar çalışmaya alındı.

Çalışma için değerlendirilen 460 hastadan, 18 yaş altındaki 42, 65 yaş üzerindeki 9 hasta, Episodik gerilim-tipi başağrılı 28, Kronik gerilim-tipi başağrılı 21, Kombine başağrılı 17 ve başağrısı sınıflandırılmayan 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dosyalarında eksik bilgi bulunan 19 ve çalışma için gerekli bilgiler net sağlanamayan 10 hasta daha çalışmaya alınmadı. Başağrısı paterni son iki hafta içinde belirgin bir değişiklik gösteren 23 hasta da, uyku paternlerinin de yakın zamanda değişebileceği ve sonuçları yanlış pozitif veya yanlış negatif olarak etkileyebileceği düşüncesi ile çalışma dışı bırakıldı.

Önceki paragrafta bahsedilen dışlamalar neticesinde toplam 286 hasta içinden, Beck Depresyon ölçeği uygulanan 131 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 120'si kadın, 11'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 36.34 ± 11.64 (min:18, max:65) idi. 66 hasta episodik migren, 65 hasta kronik migren olarak sınıflandırıldı.

Basağrılarını, episodik migren ve kronik migren olarak sınıflandırılan hastalar çalışmaya alındı. Episodik migren ve kronik migren tanısı alan hastaların, son 1 ay içindeki gece uykusu özellikleri sorgulandı. Sorgulanan uyku özellikleri şöyle idi:

1. Yattıktan sonra uykuya dalmalarının ne kadar zaman aldığı,
2. Gece uyanıp uyanmadıkları, uyanıyorlarsa gece boyunca kaç defa uyandıkları,
3. Uyandıklarında tekrar uykuya dalmalarının ne kadar zaman aldığı,
4. Gece toplam kaç saat uydukları,

5. Sabah dinç mi, yorgun mu uyandıkları.

Görüşme sırasında yarı-yapılandırılmış görüşme tekniği uygulandı. Uykuya dalma süreleri; 0-10 dakika, 11-30 dakika, 31 dakika ve üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gece uyanma sayıları; 0- yani hiç, 1-2 defa, 3-4 defa ve üzeri olmak üzere 3 sınıfa bölündü. Tekrar uykuya dalma süreleri için; 0-10 dakika, 11-30 dakika, 31 dakika ve üstü olmak üzere 3 küme oluşturuldu. Toplam uyku süreleri; 1-4 saat, 5-6 saat, 7 saat ve üzeri olmak üzere 3 gruba kategorize edildi. Hastaların sabah nasıl uyandıkları ise, “dinç” ve “yorgun” olarak kayıt edildi.

Episodik migren ve kronik migren tanısına dâhil olan hastalar, önceki paragrafta kategorize edilen uykuya dalma süreleri, gece uyanma sayıları, tekrar uykuya dalma süreleri, toplam uyku süreleri açısından ve sabah nasıl uyandıkları hakkında birbirleri ile karşılaştırıldı. İstatistiklerde, *SPSS 16.0 for Windows* yazılımı kullanıldı. Veriler istatistik paket programında girilmiş ve tasnif edilmiştir. İstatistik analizler aynı paket programında yürütülmüştür. Tanımlayıcı istatistikler için basit frekans analizleri, karşılaştırmalar için ki-kare testi uygulanmıştır.

Kategorize edilen gruplar için anlamlılık derecesi, 0.05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN UYKUYA DALMA SÜRELERİ

Tanı kategorilerine göre hastaların uykuya dalma süreleri karşılaştırıldığında (Tablo 1), migrenli hastalar ile kronik migrenli hastaların arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 2; p=0.108).

Tablo 1: Tanı kategorilerine göre uykuya dalma süreleri

Tanı	Uykuya Dalma Süreleri			Toplam
	0-10 dk	11-30 dk	31 dk ve üstü	
Episodik Migren	24	16	26	66
	36,4%	24,2%	39,4%	100,0%
Kronik Migren	19	9	37	65
	29,2%	13,8%	56,9%	100,0%

Tablo 2: Ki-Kare testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	4,455	2	0,108
Benzerlik Oranı	4,492	2	0,106
Geçerli vaka sayısı	131		

4.2. HASTALARIN GECE UYANMA SAYILARI

Tanı kategorilerine göre gece uyanma sayıları göz önüne alındığında (Tablo 3), “Episodik migren” hastalarında gece uykusu bölünmeyenler, “Kronik Migren” grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla; %57,6, %27,7). Gece uykusundan 1-2 defa uyanma, Episodik Migrenlilerde az olup, Kronik Migren hastalarında fazlaydı (sırasıyla; %31,8 ve %53,8). Geceleyin 3 ve üzeri uyanma oranı ise, Episodik Migrenlilerde daha az olup, Kronik Migrenli hastalarda fazla idi (sırasıyla; %10,6 ve %18,5). Gruplar arasındaki farklar anlamlı olarak tespit edildi (Tablo 4; p=0.03).

Tablo 3: Tanı kategorilerine göre gece uyanma sayıları

Tanı	Gece Uyanma Sayıları			Toplam
	0 - Hiç	1-2	3 ve üstü	
Episodik Migren	38	21	7	66
	57,6%	31,8%	10,6%	100,0%
Kronik Migren	18	35	12	65
	27,7%	53,8%	18,5%	100,0%
Toplam	56	56	19	131
	42,7%	42,7%	14,5%	100,0%

Tablo 4: Ki-Kare testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	11,952	2	0,003
Benzerlik Oranı	12,164	2	0,002
Geçerli vaka sayısı	131		

4.3. HASTALARIN GECE UYANDIKTAN SONRA TEKRAR UYKUYA DALMA SÜRELERİ

Hastaların uyandıktan sonra uykuya tekrar dalmalarında (Tablo 5), tanı grupları arasında belirgin bir eğilim vardı. Uyandıktan sonra, Episodik Migren hastaları arasında 0-10 dk'da tekrar uykuya dalanların oranı %69,7 iken, bu oran Kronik Migren grubunda %32,3 idi. Episodik Migren grubu ile Kronik Migren grubu arasında tekrar uykuya dalma süreleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunuyordu (Tablo 6; p=0.000).

Tablo 5: Tanı kategorilerine göre tekrar uykuya dalma süreleri

Tanı	Tekrar Uykuya Dalma Süreleri			Toplam
	0-10 dk	11-30 dk	31 dk ve üstü	
Episodik Migren	46	4	16	66
	69,7%	6,1%	24,2%	100,0%
Kronik Migren	21	13	31	65
	32,3%	20,0%	47,7%	100,0%

Tablo 6: Ki-Kare testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	18,874	2	0,000
Benzerlik Oranı	19,439	2	0,000
Geçerli vaka sayısı	131		

4.4. HASTALARIN TOPLAM UYKU SÜRELERİ

Toplam uyku süreleri göz önüne alındığında (Tablo 7), 1-4 saat arasında uyuyan hastalar Kronik Migren grubunda, Episodik Migren grubuna göre 5 kat daha fazlaydı (sırasıyla; %15,4, %3). Toplam 5-6 saat uyuyan hastaların oranı her iki grupta benzerdi (sırasıyla; %30,8, %31,8). Episodik Migren grubunda 7 saat ve üstü uyuyan hastaların oranı % 65,2 iken Kronik Migren grubunda bu oran %53,8 idi. Tanı grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 8; p=0.046).

Tablo 7: Tanı kategorilerine göre toplam uyku süreleri

Tanı	Toplam Uyku Süreleri			Toplam
	1-4 saat	5-6 saat	7 saat ve üstü	
Episodik Migren	2	21	43	66
	3,0%	31,8%	65,2%	100,0%
Kronik Migren	10	20	35	65
	15,4%	30,8%	53,8%	100,0%

Tablo 8: Ki-Kare testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	6,171	2	0,046
Benzerlik Oranı	6,661	2	0,036
Geçerli vaka sayısı	131		

4.5. HASTALARIN SABAH UYANMA ŞEKİLLERİ

Tanı kategorilerine göre hastaların sabah nasıl uyanıldığı incelendiğinde (Tablo 9), Episodik Migrenli hastaların %43,9'u dinç uyanırken, bu oran Kronik Migrenli hastalarda %13,8 idi. Tanı grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi. (Tablo 10; p=0.000).

Tablo 9: Tanı kategorilerine göre sabah hastaların nasıl uyanıldığı

Tanı	Sabah Nasıl Uyanıyor		Toplam
	Dinç	Yorgun	
Episodik Migren	29 43,9%	37 56,1%	66 100,0%
Kronik Migren	9 13,8%	56 86,2%	65 100,0%

Tablo 10: Ki-Kare testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	14,401	1	0,000
Benzerlik Oranı	14,977	1	0,000
Geçerli vaka sayısı	131		

4.6. EPİZODİK MİGREN VE KRONİK MİGREN HASTALARINDA DEPRESYON VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Tanı kategorilerinde, Beck Depresyon Ölçeği ile elde edilen skorlar incelendiğinde (Tablo 11); Kronik Migrenli hastalarda depresyona, Episodik Migrenli kişilere göre 2 kat daha fazla oranda rastlandı (sırasıyla; %40,0 ve %20,3). Tanı grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 12, $p=0.015$).

Tablo 11: Tanı kategorilerine göre Beck Depresyon Ölçeği Skorları

Tanı	Beck Depresyon Ölçeği Skorları		Toplam
	0-17	18 ve üstü	
Episodik Migren	51 79,7%	13 20,3%	64 100,0%
Kronik Migren	39 60,0%	26 40,0%	65 100,0%

Tablo 12: Ki-Kare Testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	5,926	1	0,015
Benzerlik Oranı	6,014	1	0,014
Geçerli vaka sayısı	129		

4.7. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN UYKUYA DALMA SÜRELERİ

Depresyon mevcudiyetine göre hastaların uykuya dalma süreleri karşılaştırıldığında (Tablo 13), gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14; $p= 0.051$). 0-10 dakikada uykuya dalanların oranı, depresyonu olmayan hastalarda, depresyonlulara göre yaklaşık iki kat daha fazla olarak bulundu (sırasıyla; %37,8 ve %20,5). Depresyonlu hastalarda 31 dakika ve üstü sürede uykuya dalma oranı %64,1 iken, bu oran depresyonu olmayan hastalarda %41,1 olarak saptandı.

Tablo 13: Depresyon olan ve olmayan hastalarda uykuya dalma süreleri

	Uykuya Dalma Süreleri			Toplam
	0-10 dk	11-30 dk	31 dk ve üstü	
Depresyon Yok	34	19	37	90
	37,8%	21,1%	41,1%	100,0%
Depresyon Var	8	6	25	39
	20,5%	15,4%	64,1%	100,0%

Tablo 14: Ki-Kare Testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	5,944 ^a	2	0,051
Benzerlik Oranı	6,040	2	0,049
Geçerli vaka sayısı	129		

4.8. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN GECE UYANMA SAYILARI

Depresyon varlığına göre gece uyanma sayıları göz önüne alındığında (Tablo 15), depresyonu olan hastalar ile depresyonu olmayan hastalar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo 16; p=0.653).

Tablo 15: Depresyon olan ve olmayan hastalarda gece uyanma sayıları

	Gece Uyanma Sayıları			Toplam
	0	1-2	3 ve üstü	
Depresyon Yok	40	37	13	90
	44,4%	41,1%	14,4%	100,0%
Depresyon Var	14	19	6	39
	35,9%	48,7%	15,4%	100,0%

Tablo 16: Ki-Kare Testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	0,854	2	0,653
Benzerlik Oranı	0,860	2	0,650
Geçerli vaka sayısı	129		

4.9. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN TEKRAR UYKUYA DALMA SÜRELERİ

Hastaların uyandıktan sonra uykuya tekrar dalma süreleri incelendiğinde (Tablo 17), depresyonu olmayanların yaklaşık %60'ının ilk 10 dakika içinde uyuduğu, depresyonlu hastalarda ise bu süre içinde uyuyanların oranının yaklaşık %31 olduğu tespit edildi. Bunun tersine, 31 dakika ve üstünde uykuya dalanların oranı; depresyonlularda %51,3 iken, depresyonu olmayanlarda ise %30 idi. Aradaki fark anlamlı olarak tespit edildi (Tablo 18; p=0.013).

Tablo 17: Depresyon olan ve olmayan hastalarda tekrar uykuya dalma süreleri

	Tekrar Uykuya Dalma Süreleri			Toplam
	0-10 dk	11-30 dk	31 dk ve üstü	
Depresyon Yok	53	10	27	90
	58,9%	11,1%	30,0%	100,0%
Depresyon Var	12	7	20	39
	30,8%	17,9%	51,3%	100,0%

Tablo 18: Ki-Kare Testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	8,618	2	0,013
Benzerlik Oranı	8,782	2	0,012
Geçerli vaka sayısı	129		

4.10. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN TOPLAM UYKU SÜRELERİ

Toplam uyku süreleri göz önüne alındığında (Tablo 19), depresyonu olanlar ile depresyonu olmayanlar arasında herhangi bir fark gözlenmedi (Tablo 20; $p= 0.085$).

Tablo 19: Depresyon olan ve olmayan hastalarda toplam uyku süreleri

	Toplam Uyku Süreleri			Toplam
	0-4 saat	5-6 saat	7 saat ve üstü	
Depresyon Yok	6 6,7%	25 27,8%	59 65,6%	90 100,0%
Depresyon Var	6 15,4%	15 38,5%	18 46,2%	39 100,0%

Tablo 20: Ki-Kare Testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	4,941 ^a	2	0,085
Benzerlik Oranı	4,804	2	0,091
Geçerli vaka sayısı	129		

4.11. DEPRESYON MEVCUDİYETİNE GÖRE HASTALARIN SABAH NASIL UYANDIKLARI

Depresyon varlığına göre hastaların sabah nasıl uyandığı incelendiğinde (Tablo 21), depresyonu olmayan hastaların %34,4'ü dinç uyanırken, bu oran depresyonlu hastalarda %12,8 idi. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 22; $p=0.012$).

Tablo 21: Depresyonu olan ve olmayan hastaların sabah nasıl uyandığı

	Sabah Nasıl Uyanıyor		Toplam
	Dinç	Yorgun	
Depresyon Yok	31 34,4%	59 65,6%	90 100,0%
Depresyon Var	5 12,8%	34 87,2%	39 100,0%

Tablo 22: Ki-Kare Testi

	Değer	df	Anlamlılık
Pearson Ki-Kare	6,324	1	0,012
Benzerlik Oranı	6,975	1	0,008
Geçerli vaka sayısı	129		

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, episodik ve kronik migrenlilerde son 1 ay içindeki, uykuya dalma, uykudan uyanma, tekrar uykuya dalma, toplam uyku süreleri ve hastaların uykularının dinlendirici olup olmadığı sorgulandı. Depresyonun da, hastaların uyku özelliklerinde benzer etkilere yol açması nedeniyle depresyon, karıştırıcı bir faktör olarak düşünüldü ve bu nedenle hastalara Beck Depresyon Ölçeği uygulanarak depresyon mevcudiyeti araştırıldı. Yapılan istatistiksel analiz neticesinde, kronik migrenli hastalarda depresyon, episodik migrenli hastalara göre daha fazla orandaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Episodik migrenlilere göre, kronik migrenlilerin uyku özellikleri farklı idi. Depresyonun da kronik migrenli hastalarda daha sık görülmesi nedeniyle, depresyonun uyku özelliklerine etkisi incelendi.

Kronik migrenli hastalar, episodik migrenli hastalar ile karşılaştırıldığında, kronik migrenli hastaların uykusunun bölünmesi episodik migrenlilere göre daha fazlaydı ($p<0.05$). Kronik migrenlilerin gece uyandıktan sonra tekrar uykuya dalmaları, episodik migrenlilere oranla daha fazla vakit alıyordu ($p<0.05$) ve uyku süreleri de episodik migrenlilere göre daha kısa idi ($p<0.05$). Episodik migrenlilerin sabah %44'ü dinç uyanırken, kronik migrenlilerde bu oran %14 idi ($p<0.05$).

Depresyonun uyku özelliklerine etkisi incelendiğinde ise, depresyonun uykuya dalma süresi ($p>0.05$), gece uyanma sayısı ($p>0.05$) ve toplam uyku süresine ($p>0.05$) etkisi mevcut değildi. Ancak, depresyonlu hastaların gece uyandıklarında tekrar uykuya dalmaları, depresyonu olmayanlara göre daha zordu ($p<0.05$). Ek olarak, depresyonlu hastaların %13'ü sabah dinç uyanırken, depresyonu olmayanlarda bu oran %34 olarak saptandı ($p<0.05$).

Özetlenecek olursa, hem depresyonun, hem de migrenin kronikleşmesinin uykuya dalma süresine etkisi yoktu. Hem depresyonlu hastaların, hem de kronik migrenli hastaların gece uyandıktan sonra uykuya dalmaları daha güçlü ve her iki gruptaki hastalarda sabah yorgun olarak uyanma oranı fazlaydı. Gece uyanınca tekrar uykuya dalma ve sabah yorgun uyanma gibi uyku yapısına ait özelliklerin her iki

grupta da bulunması nedeniyle bu çalışmada; migrenin kronikleşmesinin mi, yoksa depresyonun mu bu uyku özelliklerine yol açtığı hakkında fikir sahibi olunamadı. Başka bir deyişle, ne depresyon, ne de migrenin kronikleşmesi, tek başına bu iki özellik üzerine etkin değildi.

Bu çalışmadan elde edilen net bulgu, migrenin kronikleşmesi gece uyanmaların sayısını artırıyor ve toplam uyku süresini kısaltıyordu.

Uyku ve migren ilişkisi hakkında yapılmış çalışmaların sayısı hayli azdır. Ancak genel ağrı literatüründe uyku - ağrı etkileşimi ve depresyon - ağrı ilişkisi hakkında çok çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, öncelikle uyku ve diğer ağrılı sendromlar ilişkisini inceleyen diğer klinik ve deneysel çalışmalardan faydalanacağız.

Uyku-uyanıklık siklusunun ağrı üzerine etkisi, farklı hayvan modellerinde araştırılmıştır. Andersen ve Tufik'in çalışmasında (38), arka ayaklara Freund adjuvanı (mineral yağı içinde denatüre edilmiş Mycobacterium Butyricum süspansiyonu) injekte edilerek oluşturulan artrit modelinde, uyku etkinliğinin azaldığı, REM ve NREM evrelerinin kısaldığı, uykuya geçiş süresinin uzadığı ve uyanmaların arttığı görülmüştür. Landis ve ark. (39) ise, artritlik sıçanların, uyanıklık sürelerinin arttığını, NREM ve REM sürelerinin azaldığını, uykularının sık bölündüğünü tespit etmiştir.

Andersen ve Tufik'in (40) diğer bir çalışmasında, siyatik sinirin bağlanması ile erkek sıçanlarda yaratılan nöropatik ağrı modelinde, NREM uykusunun azaldığı, uyanma sayıları ve REM uyku süresinin arttığı, uykuya dalma süresinin uzadığı tespit edilmiştir. Bu değişikliklere, özellikle siyatik sinir lezyonunu izleyen ilk hafta içinde rastlanmıştır. Bunlara ek olarak, diğer çalışmalarda, hayvanlarda uyanıklık sürelerinin uzadığı da tespit edilmiştir (41,42).

Migren ve uyku hakkında yapılan çalışmaların bulguları; hem birbirleri, hem de genel ağrılı sendromların bulguları ile benzerlik göstermektedir. Spierings ve ark. nın, aynı yaş ve aynı cinsten sağlıklı kontrollere göre kronik başağrılı hastaların uyku özelliklerini değerlendirdiği çalışmasında, 113 kronik başağrılı hasta (59 erkek ve 54 kadın) ve 110 sağlıklı kontrol (56 erkek ve 54 kadın) dahil edilmiş ve katılımcıların

bir anketle değerlendirilmesi ile kronik başağrılı hastalarda uyku karakteri sorgulanmıştır. Uyku parametreleri incelendiğinde kontrollere gore (7.0 saat) başağrılı hastaların belirgin olarak (6.7 saat) uyku sureleri kısalımıştı. Başağrısı grubunun uyku latansı uzamıştı. (31.4 dakikaya karşın kontrollerde bu sure 21.1 dakika olarak saptanmıştır.) Gece uyandıktan sonra tekrar uykuya dalma suresi (28.5 dakika),sağlıklı kontrollere gore yine uzun (14.4 dakika)saptanmış olup; tum bu bulgular her iki cinste ayrı ayrı ele alındığında uyku ozelliklerindeki bu farklılığın her iki grup için ozellikle erkeklerde belirgin olduğu gorlmuştur.(43).

Kelman ve Rains, 1283 migrenli hastayı(%84 kadın, ort.yaş 37.4) incelemiş ve bu hastaların ortalama gece uykusu paternlerine gore kısa(<6 saat) ,normal (6-8 saat) ve uzun(>8saat) sure uyuyanlar olmak uzere guruplamıştır. %38 hastada kısa sureli (<6 saat) uyku mevcuttu. Bu hastalarda, uyku suresi daha uzun olan diğer 2 guruba gore daha sık ve şiddetli başağrısı bulunmaktaydı ve daha sık sabahları başağrısı ile uyanma mevcuttu. Bu hastaların yarısından fazlasında başlıca uykuyu başlatma ve surdurme gibi uyku problemleri saptamışlardır. Uyku problemi bulunan hastaların %71'i ya başağrısı ile uyanmaktaydı ya da başağrısı hastayı uykudan uyandırmaktaydı. Çalışmada, kronik migrenlilerde, episodik migrenlilere gore uykuya dalma ve uykuyu surdurme surdurme guluğu daha fazla orandadır. Bu hastaların aynı zamanda, uyku sureleri de kısalımıştır. (44).

Kelman ve Rains'in çalışmasında kronik migrenlilerde, episodik migrenlilere gore uykuya dalma guluğu bulunması, mevcut çalışmamızla çelişmektedir. Uykuyu surdurme ve toplam uyku suresinde azalma gibi uyku paternlerinin sorgulanmasından elde edilen sonuçlar ise mevcut çalışma bulgularıyla paraleldir.

Bu bilgilere ek olarak, ağrılı uyaran uyku ve uyanıklık halinde verildiğinde, değişik reaksiyonlara neden olur. Uyku sırasında ağrılı uyaran uygulandığında, hayvanın NREM uykusu sırasında verdiği motor cevabın, uyanıklık haline gore çok daha canlı olduğu gozlenmiştir. Mason ve ark.'na gore, NREM uykusu sırasında izlenen bu artmış cevaplılık hali, spinal somatomotor yolların, NREM uykusu esnasında supraspinal inhibisyondan kurtulması nedeniyledir (45). Ortaya çıkan bu fenomenin sebebi muhtemelen ağrılı uyaranın hayvanın uyanıklık haline geçerek korunma ve hayatiyetini surdurme gudusu ile ilişkilidir.

Ağrı ve uyku fenomeni arasındaki bu karşılıklı iletişim, nucleus raphe magnusta lokalize “pain-on” ve “pain-off” n6ronlarının aktivitesi ile açıklanabilir. Bu n6ronlar, uyku-uyanıklık siklusuna g6re oluşan sinaptik varyasyonların, kortiko-talamik nosiseptif impulsları fasilitasyonu veya inhibisyonu ile ilişkilidir. Pain-off inhibit6r n6ronlar NREM uykusu sırasında tam aktif, uyanıklık sırasında sporadik olarak aktif ve REM uykusu sırasında hemen hemen sessizdir. Buna karşın, eksitator pain-on n6ronlar uyanıklık halinde aktif, NREM sırasında kısmen inaktif ve REM sırasında ise tamamıyla aktif haldedir (46,47).

Bu çalışmada, kronik migrenli hastaların gece uykusundan uyanma sıklıkları, episodik migrenlilere g6re daha fazla bulundu. Kronik migrenlilerde ağrı kesilmeden g6nlerce devam edebilir ve hasta ağrı ile uyuyup, ağrı ile uyanır. Kronik migrenli hastaların tam olarak uykunun hangi evresinde uyandıkları bilinmemekle beraber, spinal somatomotor yolların NREM uykusu esnasında supraspinal inhibisyondan kurtulması üzerine olan teorinin, trigeminal ağrı yolakları üzerinde de geçerli olabileceği d6şnlrse, ağrı eşiğinin, uykunun NREM evresinde d6şmesi ile sık uyanmalar açıklanabilir.

Orofasial ağrılı hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada, orofasial ağrının, sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında, uykunun daha fazla b6lnmesine yol açtığı g6rlmştr. Bu b6lnme, uyku sırasında sık aktivasyonlar (kortikal, kardiyak ve musküler aktivasyon), uyanmalar (tam şuurluluk hali dâhil, 10-15 saniye gibi daha uzun süreli aktivasyonlar), uyku evreleri arasında kaymalar (derin uykudan hafif uykuya geçiş), g6vde pozisyonunda değişmeler veya bu tip 6zelliklerin kombinasyonundan oluşan olaylar ile karakterizedir. Orofasial ağrının en sık karşılaşılan tipi kas-iskelet sistemi ağrısı olup, en dikkate değer 6rnekleri ise temporomandibuler eklem disfonksiyonu ve gerilim başağrılarıdır. Birçok alışma, bu tip ağrılara genellikle, d6şk uyku kalitesi ve kronik yorgunluğun eşlik ettiğini g6stermiştir (48,49,50).

Temporomandibuler eklem disfonksiyonu ve ağrı, hipotalamik-hipofizer-adrenal aks fonksiyon bozukluğu ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu nedeniyle birbirleri ile ilişkilidir (51).

Nöroendokrin mekanizmalar ve otonomik sinir sistemi, ağrı ve uykudan hem etkilenir, hem de bunları doğrudan etkiler. Kronik ağrı sendromlarında, uyku bozukluğu ve nosiseptif afferentlerin, sempatik aktivasyon artışında önemli rol oynadığı geniş kabul görmektedir. Ağrı ve uyku bozukluklarının ikisi de bir afferent devrenin komponentlerini paylaştıkları için (parabrakial-serebellar tonsil ve parabrakial hipotalamik yollar gibi), motivasyonel-emosyonel ve kognitif değişimlere yol açarak veya devamlılığını sağlayarak, nosiseptif işlemeyi ve uyanıklığı arttırmaları (52).

Akut ve kronik ağrı hakkındaki klinik ve deneysel çalışmalar, ağrı ve kalitesiz uyku arasında çift taraflı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kalitesiz bir gece uykusunun, ertesi gün kişinin ağrıya hassasiyetini arttıracak ve ağrılı bir günün ise, izleyen akşam tekrar kalitesiz bir uykuya yol açacağı ve bunun bir kısır döngü şeklinde tekrarlayacağı düşünülebilir (53,54).

Bunun tersine ağrılı hastalık tedavi edilirse, uyku bozukluğunun da düzelebileceği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Temporomandibuler eklem içine Freund adjuvanı injekte edilerek oluşturulan orofasial ağrı modelinde, genel olarak uyku etkinliğinin azaldığı ve uykuya dalış süresinin uzadığı gözlenmiştir. Bu modelde, bazı terapötik ajanların etkinliği denendiğinde, anti-inflamatuar özelliği bulunan indometazin'in (55), nitrik oksit inhibitörü L-NAME (56) veya siklo-oksijenaz-2 inhibitörü (57) ile tedavi edilen sıçanlarda tekrar normal uyku paterninin oluştuğu görülmüştür.

Bu nedenle, ağrıya uyku bozukluğu eşlik ettiği takdirde, ağrının tedavi edilmesinin, uyku bozukluğunu da düzeltereceği anlaşılmaktadır. Ağrının henüz kronikleşme aşamasında tedavi edilmesi de, benzer şekilde uyku bozukluğunun ortaya çıkmasını engelleyecektir. Başka bir açıdan bakıldığında, ağrılı sendroma uyku bozukluğunun eşlik etmesi, mevcut patolojinin daha da derinleştiği anlamına gelmektedir. Çünkü her iki bozukluk birbirinin etkilerini arttırmakta ve tedavi için sadece ağrılı sendrom değil, aynı zamanda uyku bozukluğu da hesaba katılarak bir yöntem seçilmelidir. Bu, tedavinin daha da karmaşıklaştığı ve zorlaştığı anlamına gelmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, insomninin kendisinin, depresyon için bir risk olduğunu göstermiştir (58,59,60).

Yıllar içinde uyku ve depresyon arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu gözlenmiş, ancak yine de, insomninin, depresyonun bir öncüsü ya da depresyon için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tam olarak anlaşılamamıştır (61,62).

Depresyonlu hastalar sıklıkla, uykuya dalma güçlüğü, sık uyanma, sabahları erken uyanma ve dinlendirici olmayan uykudan Őikyetirdirler (63,64).

Epidemiyolojik alışmalar, duygu durum bozukluğu olan kişilerde uykuya ilişkin Őikyetlerin, genel poplsyona göre daha sık olduğunu ve uyku bozukluğunun, hastalığın remisyona girmesi halinde dahi devam edebileceğini göstermektedir (65).

Ford ve Kamerow (66), ısrarcı insomnililerin %14'nde eř zamanlı depresyon geliştiğini, uyku Őikyeti olmayanlarda ise bu oranın %1 olduğunu göstermiştir. Bunun da ötesinde, çeşitli psikiyatrik hastalıklar, insomnili hastalarda, normal uyku düzenine sahip kişilere göre belirgin derecede fazladır.

Ohayon ve Roth'un, 15,000 Avrupalıyı içeren bir popülasyon çalışmasında, ciddi insomnisi olanlarda, hiç insomni yaşamamışlara göre 6 kat daha fazla psikiyatrik hastalık hikayesi tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, orta dereceli insomnisi olanlarda bu oran, 1,4 olarak bulunmuştur (67).

Depresyon ile insomni arasındaki korelasyon, iki hastalığın da altında yatan patofizyolojinin, ortak elementleri olabileceğini düşündürmektedir. Depresyonlu hastaların uyku alışkanlıklarındaki farklılaşma birçok biyolojik mekanizma ile açıklanabilir. Monoaminerjik nöronal iletide bozulma, sirkadien genlerde anormallik, hipotalamik-hipofizer-adrenal aksa aktivite artışı ve plastisite ile ilişkili gen kaskatında fonksiyon bozukluğu, bahsedilen biyolojik mekanizmalardan birkaçıdır (68).

Normal uyku sırasında EEG aktivitesi tipik olarak, hafif uyku, orta safha ve derin uyku paternini gösterir; gece boyunca NREM uykusunu, REM uykusu takip

eder. REM uykusu serotonerjik ve noradrenerjik aktivitenin azalması ve kolinerjik aktivitenin artması ile başlar, monoaminlerin aktivitesinin artması ve kolinerjik aktivitenin azalması ile sonlanır. Depresyonlu hastalarda REM uykusuna eğilim artar, REM uykusuna geçiş latansı kısalır, REM uykusu oranı ve yoğunluğunda artış olurken, NREM uykusunda geçen zaman kısalır. Monoaminerjik nörotransmitterlerin azalması, depresyonun derinleşmesine yol açar ve bu durum, serotonerjik iletinin artışı sağlayan antidepresanların kullanılması ile REM uykusu latansının ve yoğunluğunun azaltılması sağlanarak tedavi edilebilir (69).

Sirkadien etkilere ek olarak hipotalamus, hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın anormal aktivitesi ile uyku ve depresyon arasındaki karşılıklı ilişkiyi de etkiler. Hipotalamik-hipofizer-adrenal aks, depresif semptomatolojinin son ortak yolu olarak kabul edilir ve bu aksın aşırı aktivitesinin, duygu durum bozukluklarında anahtar rolü oynadığı düşünülür (70).

Hipotalamik-hipofizer-adrenal aks önemli oranda, hipotalamusun paraventricüler nükleusundaki corticotrophin-releasing hormonun çalışma şekline bağlıdır. Birçok bilimsel delil, corticotrophin-releasing hormonun depresyonda işe karıştığını göstermektedir. Örneğin, corticotrophin-releasing hormon nöronlarının aktivitesi depresyonda yükselmektedir; corticotrophin-releasing hormon mRNA'sı, paraventricüler nükleusta artmıştır (71,70).

Depresyon ve insomni gibi kronik migrende de, hipotalamik-hipofizer-adrenal aksta aşırı aktivitenin bulunduğu, Peres ve ark. (72) tarafından gösterilmiştir. Toplam 338 kan örneğinde, melatonin, prolaktin, büyüme hormonu ve kortizol sekresyonu, sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, kronik migrenlilerde, hipotalamik hormon sekresyonunun bozulduğu saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, noktürnal prolaktin ve melatonin sekresyonu pikinde düşme, kortizol sekresyonunda artma saptanmıştır. İnsomnisi bulunan kronik migrenli hastalarda ise, kontrollere göre, melatonin konsantrasyonunda azalma görülmüştür.

İnsomni ile diğer komorbiditeler arasındaki bağ, muhtemelen azalmış immun fonksiyon ve artmış proinflamatuvar aktivite ile de ilişkilidir. Normal uyku paternine sahip insanlarda uyku deprivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol

açmaktadır. Vgontas ve ark. (73,74), gündüz salgılanan IL-6'nın, bir önceki gece uykusundan etkilendiğini tespit etmişlerdir.

Burgos ve ark. tarafından da, insomnili hastalarda gece salgılanan IL-6 seviyesinin arttığı gösterilmiştir (75).

Migren atakları sırasında bazı immunolojik değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Sitokinler, nörovasküler inflamasyonda olası ağrı mediatörleri olarak kabul edilirler ve meningeal kan damarlarında steril inflamasyona yol açarak migren ağrısının tetiklenmesine neden olurlar. Fidan ve ark. (76), migren atağı sırasında ve atak dışında, 25 migrenli hastanın serumunda, sitokinler, kemokinler ve NO seviyelerini çalışmışlardır. Migrenlilerde IL-6 seviyeleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem atak sırasında, hem de atak dışında yüksek bulunmuştur.

Sarchielli ve ark (77), 7 aurasız migren hastasının internal juguler kan örneğinde, proinflamatuvar sitokinler, adhezyon molekülleri ve lenfosit integrin ekspresyonunu araştırmışlardır. Kan örnekleri, atak başlangıcından sonraki 1, 2 ve 4. saatlerde ve atağın sonlanmasından 2 saat sonraki zaman diliminde alınmış; atak başlangıcından sonraki ilk saat ve ikinci saatte TNF- α , IL-6 ve ICAM-1 seviyelerinde geçici bir yükselme tespit edilmiştir. TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin kandaki seviyelerinin yükselmesi ve takiben ICAM-1 lenfosit ekspresyonunda artış, migren atağı sırasında, trigeminovasküler uyarılmayı takiben salınan sensorial nöropeptid CGRP salınımını akla getirmektedir.

Major depresyonlu hastaların periferik kanında, inflamatuvar sitokinler ve bunların çözünebilir reseptörleri dâhil, inflamasyonun önde gelen özellikleri ile karşılaşmak olasıdır. Ek olarak, akut faz proteinleri, kemokinler, adhezyon molekülleri ve prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörlerin seviyeleri de, periferik kanda artmıştır. İnflamatuvar belirteçler ile yorgunluk, kognitif disfonksiyon ve uyku bozukluğu gibi belli depresif semptomlar arasında ilişki mevcuttur (78).

Örneğin depresyonlu hastalarda, hem uyku düzeni bozukluğu, hem de uyku deprivasyonuna, IL-6 artışı ve inflamatuvar cevabın başlamasında primer transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B aktivasyonu eşlik eder (79,80).

IL-1, TNF α ve IL-6, major depresyonun en güvenilir periferik belirteci olan sitokinler olmakla beraber, deprese hastalarda artan T hücre aktivasyonunun belirteçleri (ör; çözünebilir IL-2 reseptörü), hem edinsel (ör; T ve B hücreleri), hem de kalıtsal (ör; makrofajlar) immun cevapların işe karıştığını düşündürmektedir (81,82)

Bazı çalışmalarda, inflamatuvar belirteçlerin arttığı deprese hastalarda tedaviye direncin daha fazla olduğu saptanmış ve antidepresan tedavi ile inflamatuvar yanıtlarda azalma görülmüştür. Preliminer çalışmalar, medikal açıdan sağlıklı olan şahıslar da dâhil olmak üzere, proinflamatuvar sitokinlerin veya onların belli yollarının inhibisyonu ile klasik antidepresan tedaviye alınan cevabın arttırıldığını göstermektedir (83).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan anlaşılacağı üzere birçok komponent, ağrı, depresyon ve uykuda hem anatomik, hem hormonal, hem de immunolojik olarak ortaktır. Ağrı ve depresyon, ağrı ve uyku arasındaki ilişki, tavuk ve yumurta örneğini andırır şekilde çift taraflıdır. Ağrılı hastalıkta alevlenme veya sıklaşma -kronikleşme-, uyku düzenini de bozacak ve bozulan uyku da ağrıyı daha da arttırarak kısır bir döngünün ortaya çıkmasına neden olacaktır. Benzer şekilde, ağrı, hastanın duygu durumunu bozacak ve ortaya çıkan depresyon, ağrının daha da artması yönünde etki göstererek yine bir kısır döngüye yol açacaktır. Mevcut çalışmada da, migreni kronikleşmiş şahıslarda, episodik migrenlilere göre daha sık depresyona rastlandığı görülmektedir. Benzer şekilde, kronik migrenlilerin uyku düzeninin daha da bozulduğu ve uykunun dinlendirici özelliğini yitirdiğini görmekteyiz.

Yukarıdaki bilgilerden, migrene uyku bozukluğu ve depresyonun eşlik etmesi halinde, tedavinin biraz daha zorlaşacağı anlaşılmaktadır. Çünkü migren tedavi edilirken, hedefin sadece baş ağrısı olarak görülmesi halinde, tedaviden tam verim alınamaması olasıdır. Örneğin, migren tedavisinde en etkin olan ve en sık kullanılan propranolol ve metoprolol gibi beta-blokerler'in yan etkileri arasında depresyon ve insomni bulunmaktadır. Migren koruyucu tedavisinde kullanılan ve bilimsel olarak etkinliği hakkında sağlam deliller bulunan flunarizin, depresyon mevcudiyetinde kullanımı kontrendikedir. Migren koruyucu tedavisinde beta-blokerler kadar etkin

olan diğer bir ilaç topiramet olup, yan etkileri arasında uyku ve duygu durum bozuklukları mevcuttur.

Bu nedenle, depresyon ve insomninin eşlik ettiği bir kronik migren hastası için, en uygun ilaç amitriptilin olabilir. Diğer bir seçenek ise, böyle bir hastaya metoprolol başlanırken, depresyon ve insomnisini de tedavi edecek trazodon gibi bir trisiklik antidepresan başlanması, tek başına metoprolol başlanmasından daha uygun olacaktır.

Bu çalışmada, migrenli hastaların uykuya ait problemleri, hastaların bildirdiği özelliklerle göz önüne alınmıştır. Ancak, polisomnografi gibi objektif bir inceleme yönteminin kullanılması ile daha objektif ve ayrıntılı bilgiler elde edilmesi mümkündür. Diğer taraftan, depresyon tanısı, Beck Depresyon leği kullanarak konulmuştur. Bu lek zaman kazandırıcı olmakla beraber, hastanın kendisine uyguladığı anket benzeri bir formdur. İdeal olarak depresyon tanısı için, Hamilton gibi yarı-yapılandırılmış bir test uygulanması, tanının daha güvenilir bir şekilde konulmasını sağlayabilir. Diğer taraftan, bu çalışmada, sayıca kısıtlı klinik bir grubun incelenmiş olması nedeniyle, elde edilen sonuçların tüm popülasyona genellenmesi doğru olmayabilir. Nitekim bu çalışmada, depresyonlu ve kronik migrenli hastalarda uykuya dalma sürelerinin uzamamış olarak bulunması ve bunun yapılmış diğer çalışmalardan farklılık göstermesi, grubun küçüklüğünden kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇ

Çalışma için değerlendirilen 460 hastadan, dışlamalar neticesinde kalan toplam 286 hasta içinden, Beck Depresyon Ölçeği uygulanan 131 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 120'si kadın, 11'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 36.34 ± 11.64 (min:18, max:65) idi. 66 hasta episodik migren, 65 hasta kronik migren olarak sınıflandırıldı. Episodik migren ve kronik migren tanısı alan hastaların, son 1 ay içindeki gece uykusu özellikleri (uykuya dalma süreleri, gece uyanma sayıları, tekrar uykuya dalma süreleri, toplam uyku süreleri açısından ve sabah nasıl uyandıkları hakkında) sorgulandı, cevaplar kategorize edildi, hasta sonuçları birbirleri ile karşılaştırıldı.

Hastaların gece uyanma sayıları değerlendirildiğinde, Episodik migren hastalarında gece uykusu bölünmeyenler, Kronik Migren grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla; %57,6, %27,7). Gece uykusundan 1-2 defa uyanma, Episodik Migrenlilerde az olup, Kronik Migren hastalarında fazlaydı (sırasıyla; %31,8 ve %53,8). Geceleyin 3 ve üzeri uyanma oranı ise, Episodik Migrenlilerde daha az olup, Kronik Migrenli hastalarda fazla idi (sırasıyla; %10,6 ve %18,5). Gruplar arasındaki farklar anlamlı olarak tespit edildi ($p=0.03$).

Hastaların uyandıktan sonra uykuya tekrar dalmaları ele alındığında, Episodik Migren hastaları arasında 0-10 dk'da uykuya dalanların oranı %69,7 iken, bu oran Kronik Migren grubunda %32,3 idi. Episodik Migren grubu ile Kronik Migren grubu arasında tekrar uykuya dalma süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunuyordu ($p=0.000$).

Toplam uyku süreleri göz önüne alındığında, 1-4 saat arasında uyuyan hastaların oranları, Episodik Migren grubunda düşük iken, Kronik Migren grubunda 5 kat fazlaydı (sırasıyla; %3, %15,4). Toplam 5-6 saat uyuyan hastaların oranı her iki grupta benzerdi (sırasıyla; %31,8, %30,8). Episodik Migren grubunda 7 saat ve üstü uyuyan hastaların oranı % 65,2 iken, Kronik Migren grubunda bu oran %53,8 idi. Tanı grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.046$).

Hastaların sabah nasıl uyandığı incelendiğinde, Episodik Migrenli hastaların %43,9'u dinç uyanırken, bu oran Kronik Migrenli hastalarda %13,8 idi. Tanı grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.000$).

Tanı kategorilerinde, Beck Depresyon Ölçeği ile elde edilen skorlar incelendiğinde Kronik Migrenli hastalarda depresyona, Episodik Migrenli kişilere göre 2 kat daha fazla oranda rastlandı (sırasıyla; %40,0 ve %20,3). Tanı grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.015$).

Hastaların uyandıktan sonra uykuya tekrar dalma süreleri incelendiğinde, depresyonu olmayanların yaklaşık %60'ının ilk 10 dakika içinde uyuduğu, depresyonlu hastalarda ise bu süre içinde uyuyanların oranının yaklaşık %31 olduğu tespit edildi. Bunun tersine, 31 dakika ve üstünde uykuya dalan hastaların oranı depresyonlularda %51,3 iken, depresyonu olmayanlarda ise %30 idi. Aradaki fark anlamlı olarak tespit edildi ($p=0.013$).

Depresyonu olan ve depresyonu olmayan hastalar arasında toplam uyku sürelerinde fark gözlenmedi ($p= 0.085$).

Depresyon varlığına göre hastaların sabah nasıl uyandığı incelendiğinde, depresyonu olmayan hastaların %34,4'ü dinç uyanırken, bu oran depresyonlu hastalarda %12,8 idi. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.012$).

Kronik migrenli hastalarda depresyon, episodik migrenli hastalara göre daha fazla orandaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.015$).

Kronik migrenli hastalar, episodik migrenli hastalar ile karşılaştırıldığında, kronik migrenli hastaların uykusunun bölünmesi, episodik migrenlilere göre daha fazlaydı ($p<0.05$). Kronik migren hastalarının gece uyandıktan sonra tekrar uykuya dalmaları, episodik migrenlilere oranla daha fazla vakit alıyordu ($p<0.05$) ve uyku süreleri de episodik migrenlilere göre daha kısa idi ($p<0.05$). Episodik migren hastalarının %44'ü sabah dinç uyanırken, kronik migren hastalarında bu oran %14 idi ($p<0.05$).

Episodik migren hastalarının, kronik migren hastalarıyla kıyaslandığında uyku özellikleri farklılık göstermekteydi. Kronik migren hastalarında depresyonun da daha sık görülmesi nedeniyle, depresyonun uyku özelliklerine etkisi incelendi.

Uyku özelliklerine depresyonun etkisi incelendiğinde ise, depresyonun, uykuya dalma süresi, gece uyanma sayısı ve toplam uyku süresine etkisi mevcut değildi. Ancak, gece uyandıklarında tekrar uykuya dalmaları, depresyonlu hastalarda, depresyonu olmayanlara göre daha zordu ($p<0.05$). Ek olarak, depresyonu olan hastaların %13'ü sabah dinç uyanırken, depresyonu olmayanlarda bu oran %34 olarak saptandı ($p<0.05$).

Hem depresyonun hem de migrenin kronikleşmesinin, uykuya dalma süresine etkisi yoktu. Ek olarak, hem depresyonlu hastaların, hem de kronik migrenli hastaların gece uyandıktan sonra uykuya dalmaları daha güçlü ve her iki gruptaki hastalarda sabah yorgun olarak uyanma oranı fazlaydı. Gece uyanınca tekrar uykuya dalma ve sabah yorgun uyanma gibi uyku yapısına ait özelliklerin her iki grupta da bulunması nedeniyle bu çalışmada; migrenin kronikleşmesinin mi, yoksa depresyonun mu bu uyku özelliklerine yol açtığı hakkında fikir sahibi olunamadı.

7. ÖZET

Migren, kronik migren, depresyon ve insomnia gibi durumlarla sıklıkla komorbid olarak bulunmaktadır. Uyku ve migren ilişkisi hakkında yapılmış oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, insomnia, depresyon ve migren, kronik migren arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Başağrısı Polikliniği'ne 2001 Ocak- 2003 Ağustos ayları arasında başvuran 460 hasta çalışma için değerlendirildi. Hastalar ICHD-II kriterlerine göre, yarı-yapılandırılmış görüşme tekniği ile sınıflandırıldı. 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, Episodik GTBA, Kronik GTBA, Kombine tipte Başağrısı olan hastalar (migren ve GTBA birlikte bulunan hastalar) ve başağrısı sınıflandırılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dışlamalar neticesinde kalan toplam 286 hasta içinden, Beck Depresyon Ölçeği uygulanan 131 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 120'si kadın, 11'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 36.34 ± 11.64 (min:18, max:65) idi. Başağrıları, episodik migren (66 hasta) ve kronik migren (65 hasta) olarak sınıflandırılan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların son 1 ay içindeki gece uykusu özellikleri sorgulanarak; hastalar uykuya dalma süreleri, gece uyanma sayıları, tekrar uykuya dalma süreleri, toplam uyku süreleri ve sabah nasıl uyandıkları (dinç, yorgun) gibi uyku özellikleri ile ilgili kategorize edildi. İstatistiklerde, *SPSS 16,0 for Windows* yazılımı kullanıldı.

Hem depresyonun, hem de migrenin kronikleşmesinin uykuya dalma süresine etkisi yoktu. Hem depresyonlu, hem de kronik migrenli hastaların, gece uyandıktan sonra uykuya dalmaları daha güçlü ve her iki gruptaki hastalarda, sabah yorgun olarak uyanma oranı fazlaydı. Migreni kronikleşmiş şahıslarda, episodik migrenlilere göre daha sık depresyona rastlanılmıştır. Benzer şekilde, kronik migrenlilerin uyku düzeninin daha da bozulduğu ve uykunun dinlendirici özelliğini yitirdiğini görülmektedir. Depresyonlu ve kronik migrenli hastalarda uykuya dalma süreleri uzamamış olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Migren, kronik migren, depresyon, insomnia, uyku

8. ABSTRACT

Migraine and chronic migraine are often comorbid with depression and insomnia. There are very few studies which have investigated the association between sleep difficulties and migraine. This study aims to investigate relationship among insomnia, depression and migraine.

Between January 2001-August 2003 a total of 460 subjects were evaluated at the Headache outpatient of the Neurology Department in University of Kocaeli Medical School. Patients were classified according to ICHD-II criteria with semi-structured interview. Subjects under 18 years and over 65 years of age and which have Episodic TTH, Chronic TTH, Combined Type (migraine and TTH co-exists together) Headache, and Unclassified Headache were excluded. Of the remaining 286 subjects, 131 patients who filled in the Beck Depression Scale were included in the study. The group comprised of 120 females and 11 males with a mean age of 36.34 ± 11.64 (min:18, max:65). Participants, classified as episodic migraine (66 subjects) and chronic migraine (65 subjects) were included. The night-time sleep of the last one month period were questioned. They were categorized by questioning sleep characteristics like; time to fall asleep, number of waking up during the night, time to fall back asleep after waking up at night, total sleep time and how they feel in the morning. Data were evaluated by *SPSS 16,0 for Windows*.

Inveteracy of both depression and migraine have not had any effect on time to fall asleep. Both, subjects with depression and chronic migraine, had more difficulties on falling back asleep after waking up at night and both groups were feeling tired when awake in the morning. Compared to those who have episodic migraine, depression is more common in chronic migraine sufferers. Chronic migraine sufferers were seemed to have more sleep problems and sleep has lost its recreative feature. Sleep latencies were normal in patients with depression and chronic migraine.

Key words: Migraine, Chronic migraine, depression, insomnia, sleep

10. KAYNAKLAR

1. Zenbilci N. *Sinir sistemi hastalıkları* (3. Baskı) : İstanbul, İstanbul Üniversitesi Basımevi, 1995, 471
2. R Jensen and BK Rasmussen, Burden of headache, *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2004; 4: 353–359.
3. J Berg and LJ Stovner, Cost of migraine and other headaches in Europe, *Eur J Neurol* 2005; 12 (supply 1): 59–62.
4. J Berg, Economic evidence in migraine and other headaches: a review, *Eur J Health Econom* 2004; 5: 43–54.
5. P Andlin-Sobocki, B Jönsson, HU Wittchen and J Olesen, Cost of disorders of the brain in Europe, *Eur J Neurol* 2005; 12: 1–27
6. Christopher J. Boes, David J. Capobianco, F. Michael Cutrer et al. Headache and Other Craniofacial Pain. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald Fenichel, Joseph Jankovic. *Neurology in Clinical Practice*, Fifth Edition, Volume 2, Chapter 73. 2008; 2026-2045
7. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1) : 16-151.
8. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8: 136-14
9. Mayberg, M., Langer, R.S., Ivers, N.T. & Moskowitz, MA Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science* 1981; 213: 228-230

10. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension type headache: a review of epidemiological and experimental study. *Cephalalgia* 1999; 19(6): 602-21.
11. Johnson K, Bolay H. Neurogenic inflammatory mechanisms in migraine. In *'The Headaches*, 3rd Edition Edited By: alesen J, Goadsby P, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, and Welch KA. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 309-19.
12. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161(6-7): 655
13. Leao, A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, 1944; 7: 32
14. Hadjikhani N et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687-92
15. Lauritzen M, alesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447-61
16. Yalçınkaya D, Bolay H. Primer başağrısı mekanizmaları. *Clinic Medicine, Başağrısı özel sayısı*. 2008: 9-13
17. Chokroverty S. An overview of normal sleep. Edited by Chokroverty S., Hening W., Walters A., ed. *Sleep and Movement Disorders*, Philadelphia: Butterworth/Heinemann-Elsevier Science; 2003: 23-43.
18. Steriade M., McCarley R.W.: *Brain Control of Wakefulness and Sleep*, 2nd ed.. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers.
19. Gürses C. Uyku hastalıkları. *İTF Nöroloji*. E-kitap. Güncelleme tarihi 25.12.2009
20. McCarley, R. W. *Neurobiology of REM and NREM sleep, in Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, 3rd ed., edited by S. Chokroverty, Butterworth/Elsevier, Philadelphia, 2008.

21. Chokroverty S. Physiological changes in sleep. In Bazil C. Sammaritano M. Malow B. ed. *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*, Amsterdam: Elsevier Science; 2002: 45-63.
22. Sudhansu Chokroverty Sleep and its disorders Bradley, Daroff, Fenichel, Jankovich, *Neurology in Clinical Practice*, Fifth Edition, Volume 2, Chapter 72. 2008
23. Morin, C. M. & Benca, R. M. Nature and treatment of insomnia, in *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects*, 3rd ed. edited by S. Chokroverty, Elsevier/Butterworth, Philadelphia, 2008
24. Chokroverty S. Insomnia. In: Rose S., ed. *UpToDate Medicine*, Wellesley, 2006.
25. Leger D., Guilleminault C., Dreyfus J.P., et al: Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res* 2000; 9: 35-42.
26. Ohayon, M. M., & Guilleminault, C., *Epidemiology of sleep disorders*, in *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, edited by S. Chokroverty, Butterworth-Heinemann, Philadelphia, 2008.
27. American Academy of Sleep Medicine : *The International Classification of Sleep Disorders (ICHD-2): Diagnostic and Coding Manual*, 2nd ed.. Westchester, IL, AASM, 2005
28. Martikainen K., Partinen M., Joel H., et al: The impact of somatic health problems on insomnia in middle age. *Sleep Med* 2003; 4: 201-206.
29. Thomas Roth, Timothy Roehrs. Insomnia: Pathophysiology and implications for treatment, Theoretical review. *Ron Pies Sleep Medicine Reviews* 2007; 11: 71-79

30. Richardson GS, Roth T. Future directions in the management of insomnia. *J Clin Psychiat* 2001; 62(Suppl 10): 39–45.
31. Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, Stratakis CA, Zachman K, Kales A, et al. Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *J Psychosom Res* 1998; 45 (1 Spec No): 21–31.
32. Born J, Spath-Schwalbe E, Schwakenhofer H, Kern W, Fehm HL. Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(5): 904–11.
33. Holsboer F, von Bardeleben U, Steiger A. Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 1988; 48(1): 32-8.
34. Kelly WF, Checkley JA, Bender DA ve ark. Cushing's syndrome and depression: a prospective study of 20 patients. *Br J Psychiatry*. 1983; 142: 16-19.
35. Musselman DL, Nemeroff CB Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry*, 1996; 168 (Suppl 30): 123-128.
36. Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M ve ark. Melatonin, cortisol, and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy human with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 1985; 10: 173-186.
37. M F P Peres; M Sanchez del Rio; M L V Seabra; S Tufik Hypothalamic involvement in chronic migraine; *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; Dec 2001; 71, 6;
38. Andersen ML, Tufik S. Altered sleep and behavioral patterns of arthritic rats. *Sleep Research Online* 2000; 3: 161–7.

39. Landis CA, Levine JD, Robinson CR. Decreased slow-wave and paradoxical sleep in the rat chronic pain model. *Sleep* 1989; 12: 167–77.
40. Andersen ML, Tufik S. Sleep patterns over 21-day period in rats with chronic constriction of sciatic nerve. *Brain Res* 2003; 984: 84–92.
41. Monassi CR, Bandler R, Keay KA. A subpopulation of rats show social and sleepwaking changes typical of chronic neuropathic pain following peripheral nerve injury. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1907–20.
42. Keay KA, Monassi CR, Levison DB, Bandler R. Peripheral nerve injury evokes disabilities and sensory dysfunction in a subpopulation of rats: a closer model to human chronic neuropathic pain? *Neurosci Lett* 2004; 361: 188–91.
43. Spierings ELH, van Hoof MJ. Fatigue and sleep in chronic headache sufferers: an age- and sexcontrolled questionnaire study. *Headache*. 1997; 37: 549–552.
44. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2000; 45(7): 904-10.
45. Mason P, Escobedo I, Burgin C, Bergan J, Lee JH, Last EJ, et al. Nociceptive responsiveness during slow-wave sleep and waking in the rat. *Sleep* 2001; 24: 32–8.
46. Leung CG, Mason P. Physiological properties of medullary raphe neurons during sleep and waking. *J Neurophysiol* 1999; 81: 584–95.
47. Foo H, Mason P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 145–54.
48. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997; 70: 41–51.

49. Washington LL, Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain* 2000; 89: 89–96.
50. Edwards RR, Fillingim RB. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain* 2001; 2: 307–17
51. Balasubramaniam R, Leeuw R, Zhu H, Nickerson RB, Okeson JP, Carlson CR. Prevalence of temporomandibular disorders in fibromyalgia and failed back syndrome patients: a blinded prospective comparison study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 204–16.
52. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI. Neuroendocrine deficiency-mediated development and persistence of pain in fibromyalgia: a promising paradigm? *Pain* 2000; 86: 213–5.
53. Onen SH, Alloui A, Eschalier A, Dubray C. Vocalization thresholds related to noxious paw pressure are decreased by paradoxical sleep deprivation and increased after sleep recovery in rat. *Neurosci Lett* 2000; 291: 25–8.
54. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschalier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 2001; 10: 35–42.
55. Schütz TCB, Andersen ML, Tufik S. Sleep alterations in an experimental orofacial pain model in rats. *Brain Res* 2003; 993: 164–71.
56. Schütz TCB, Andersen ML, Tufik S. Influence of temporomandibular joint pain in sleep pattern: role of nitric oxide. *J Dental Res* 2004; 83: 693–7.
57. Schütz TCB, Andersen ML, Tufik S. Effects of COX-2 inhibitor in temporomandibular joint acute inflammation. *J Dental Res* 2007; 86: 475–9.

58. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996; 39(6): 411–8.
59. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 1997; 146(2): 105–14.
60. Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA, Strawbridge WJ. Sleep complaints and depression in an aging cohort: A prospective perspective. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1): 81–8.
61. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression—results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol* 2001; 57(1–3): 67–103.
62. Riemann D. Insomnia and comorbid psychiatric disorders. *Sleep Med* 2007; 8(Suppl 4): 15–20.
63. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6(2): 97–111.
64. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med* 2005; 165(1): 35–41.
65. Peterson MJ, Benca RM. Sleep in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29(4): 1009–32
66. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *J Am Med Assoc* 1989; 262(11): 1479–84.
67. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 2003; 37(1): 9–15.
68. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(8): 591–605

69. Argyropoulos SV, Wilson SJ. Sleep disturbances in depression and the effects of antidepressants. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17(4): 237–45.
70. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev* 2008; 57(2): 531–53.
71. Steiger A. Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res* 2007; 41(7): 537–52.
72. Peres MF, Sanchez del Rio M, Seabra ML, Tufik S, Abucham J, Cipolla-Neto J, Silberstein SD, Zukerman E. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(6): 747-51.
73. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(8): 2603-7.
74. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(5): 1313-6.
75. Burgos I, Richter L, Klein T, Fiebich B, Feige B, Lieb K, Voderholzer U, Riemann D. Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study. *Brain Behav Immun*. 2006; 20(3): 246-53.
76. Fidan I, Yüksel S, Ymir T, Irkeç C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *J Neuroimmunol*. 2006; 171(1-2): 184-8.
77. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, Floridi A, Calabresi P. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache*. 2006; 46(2): 200-7.

78. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* (2002); 64: 604–611.
79. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med*(2005); 67: 187–194.
80. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 538–540.
81. Zorilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 199 –226.
82. Mossner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehlis AC, Muller N, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 141–174
83. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: A pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 227–231.

10. EK-1 BECK DEPRESYON ENVANTERİ

Ölçeğin özellikleri: Denekte depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini, şiddet değişimini ölçmek

Ölçek türü: Kendini değerlendirme ölçeği.

Kapsamı: Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içermektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır.

Puanlama: Her madde 0-3 arası puanlanır. Toplam puan 0-63 arasında değişir.

Yorumlama: Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik makalesinde kesme puanı 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir.

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir, çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o maddenin yanındaki harfin üzerine (x) işareti koyunuz.

1. (a)Kendimi üzgün hissetmiyorum.
(b)Kendimi üzgün hissediyorum.
(c)Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
(d)Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. (a)Gelecekte umutsuz değilim.
(b)Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.
(c)Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(d)Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
3. (a)Kendimi başarısız görmüyorum.
(b)Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
(c)Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum.
(d)Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4. (a)Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
(b)Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
(c)Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
(d)Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı.
5. (a)Kendimi suçlu hissetmiyorum.

- (b)Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
- (c)Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
- (d)Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6. (a)Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
- (b)Bazı şeyler için cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
- (c)Cezalandırılmayı bekliyorum.
- (d)Cezalandırıldığımı hissediyorum.
7. (a)Kendimden hoşnudum.
- (b)Kendimden pek hoşnut değilim.
- (c)Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
- (d)Kendimden nefret ediyorum.
8. (a)Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.
- (b)Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
- (c)Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.
- (d)Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. (a)Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- (b)Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam.
- (c)Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
- (d) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10.(a)Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
- (b)Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
- (c)Şu sıralarda her an ağlıyorum.
- (d)Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.
- 11.(a)Her zamankinden daha sinirli değilim.
- (b)Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.
- (c)Çoğu zaman sinirliyim.
- (d)Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.
- 12.(a)Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
- (b)Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
- (c)Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
- (d)Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- 13.(a)Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.

- (b)Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum.
- (c)Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
- (d)Artık hiç karar veremiyorum.
- 14.(a)Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.
- (b)Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.
- (c)Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.
- (d)Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
- 15.(a)Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- (b)Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.
- (c)Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
- (d)Hiçbir iş yapamıyorum.
- 16.(a)Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.
- (b)Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.
- (c)Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.
- (d)Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17.(a)Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
- (b)Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.
- (c)Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.
- (d)Öyle yorgunum ki hiç bir şey yapamıyorum.
- 18.(a)İştahım eskisinden pek farklı değil.
- (b)İştahım eskisi kadar iyi değil.
- (c)Şu sıralarda iştahım epey kötü.
- (d)Artık hiç iştahım yok.
- 19.(a)Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
- (b)Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.
- (c)Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim.
- (d)Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim.
- 20.(a)Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
- (b)Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.

(c)Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.

(d)Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21.(a)Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.

(b)Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.

(c)Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.

(d)Artık, cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.