

**T.C.
GAZIOSMANPAŐA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİGREN HASTALARINDA HUZURSUZ BACAK SENDROMU
DEPRESİF BELİRTİ VE FİBROMİYALJİ BİRLİKTELİĞİ**

Dr. Zehra AKDAĞ UZUN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2010

**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİGREN HASTALARINDA HUZURSUZ BACAK SENDROMU
DEPRESİF BELİRTİ VE FİBROMİYALJİ BİRLİKTELİĞİ**

Dr. Zehra AKDAĞ UZUN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr. Semiha Gülsüm KURT

TOKAT

2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Nöroloji AD Başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Semiha Gülsüm KURT'a, Doç. Dr. Yüksel KAPLAN ve Yrd. Doç. Dr. Hatice KARAER ÜNALDI'ya, rotasyonlarım süresince eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, tezimin istatistiksel analizini yapan Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ'a, tezimin hazırlanması aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarımdan Dr. İbrahim MUMCUOĞLU ve Dr. Gülay AYDAR'a, 5 yıllık eğitim süresi içerisinde birlikte çalıŐtıđım tüm öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personeline, beni sevgiyle, özveriyle yetiŐtiren, her zaman desteklerini hissettiğim kıymetli büyüklerime, sevgili eŐim Ümit UZUN'a ve varlığıyla destek olan kızıma teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada migren hastalarında Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), depres, fibromiyalji sıklığı, bu sıklığın olası nedenleri ve bu birlikteliklerin migrenin prodrom, aura, ağrı ve postdrom semptomlarıyla ilişkisinin araştırması amaçlanmıştır. Çalışmaya IHS sınıflaması kriterlerine göre daha önceden veya ilk kez kesin migren tanısı alan iki yüz migren hastası ve iki yüz sağlıklı katılımcı alındı. Tüm katılımcılara HBS, fibromiyalji sorgulaması yapıldı ve Beck depresyon ölçeği, anksiyete ölçeği, HBS şiddet ölçeği uygulandı.

Migren hastalarında HBS, depresif belirti ve fibromiyalji sıklığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. HBS olan migren hastalarının yaş ortalaması daha yüksekti ve daha uzun süredir migren baş ağrıları vardı. HBS olan ve olmayan migrenli hastalar arasında baş ağrısına ait özelliklerden sadece iç sıkıntısı ve seyahat etme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Kranial MRI'da nonspesifik lezyonu olan migrenlilerde ve auralı migrenlilerde HBS daha sıklı.

Migren, HBS, depresyon ve fibromiyalji gibi toplumda sık görülen hastalıkların her birinin etyolojisine yönelik olarak pek çok hipotez öne sürülmüştür. Bu artışın dopaminerjik sistemle ilgili olması olasıdır. Bizim çalışmamızda migren hastalarında HBS, depresif belirti ve fibromiyalji sıklığının artmış olması bu hastalıkların ortak noktası olan dopaminin rolünü desteklemektedir. Migren hastalarının HBS, depresif belirti ve fibromiyalji semptomlarının varlığı açısından sorgulanması uygun tedavi seçiminde de yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: migren, huzursuz bacak sendromu, depresyon, depresif belirti, fibromiyalji, dopamin

SUMMARY

In this study, we aimed to investigate frequency of restless legs syndrome, depressive symptoms, fibromyalgia, possible reason of these frequencies, and the relationships among these synergies and the symptoms of prodrom, aura, pain and postdrom in the patients with migraine. The study was included 200 patients with diagnosed definite migraine previously and recently regarding to IHS criteria and 200 healthy volunteers. The each subject was questionaired for RLS and fibromyalgia, and carried out Beck Depression and Anxiety Inventory, Severity of RLS inventory.

The frequency of depressive symptoms and fibromyalgia in the patients with migraine was higher significant statistically than control group. Mean age of the migraine patients with RLS was higher and this group had migraine headache for longer time. There was statistically significant difference regard to only anxiety and travelling which was features of the migraine between migraine patints with RLS and without RLS. RLS was more frequently in the patient with migraine with and without aura that had nonspecific lesion on the cranial MRI.

Several hypothesis were suggested on aetiologies of common diseases such as migraine, RLS, depression and fibtomyalgia in the population. This increase is possible related to dopaminergic system. In our study, increased frequency of RLS, depressive symptoms and fibromyalgia in the patients with migraine is supported dopamine role which is common point (pathway) of these disease. Questioneering of the patients with migrain related to the symptoms of RLS, depressive symptoms and fibromyalgia may help for choosing available treatment.

Key words: migraine, restless legs syndrome, depression, depressive symptoms, fibromyalgia, dopamine

İÇİNDEKİLER

Sayfa	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Migren	3
2.1.a. Tanım	3
2.1.b. Epidemiyoloji	3
2.1.c. Klinik Özellikler	4
2.1.d. Migren Genetiği	8
2.1.e. Patofizyoloji	9
2.1.f. Dopamin ve Migren	10
2.1.f.a. Uyarıcı Belirtiler	11
2.1.f.b. Endokrinolojik Değişiklikler	11
2.1.f.c. Dopamin Genetiği	12
2.1.f.d. Dopaminerjik Tedaviler	13
2.2. Huzursuz Bacak Sendromu	14
2.2.a. Tanım	14
2.2.b. Epidemiyoloji	14
2.2.c. Patofizyoloji	15
2.2.d. Klinik Formlar	15
2.2.e. Tanı	17
2.2.f. Ayırıcı Tanı	18
2.3. Depresyon	19
2.4. Fibromyalji	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24

4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34
EKLER	
Ek 1: Baş Ağrısı Anket Formu	40
Ek 2: Beck Depresyon Ölçeği	43
Ek 3: Anksiyete Duyarlılığı Ölçeği	45
Ek 4: IRLSSG Değerlendirme Örneği	46

KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CPZ	: Klorpromazine
DA	: Dopamin
DAT	: Dopamin Transporter
FHM	: Familial Hemiplejik Migren
FMS	: Fibromiyalji sendromu
GOUTFH	: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
HBS	: Huzursuz Bacak Sendromu
IHS	: Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyeti
IRLSSG	: International Restless Legs Syndrome Study Group
KGB	: Kronik Günlük Baş ağrısı
KYD	: Kortikal yayılıcı depresyon
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
PCZ	: Proklorperazine
PLMS	: Uykuda periyodik kol ve bacak hareketleri
RLS	: Restless Legs Syndrome
5-HT	: 5- Hidroksitriptamin
5-HIAA	: 5-hidroksi indol asetik asit

TABLULAR

Tablo

1. IHS Migren Sınıflaması (2004)	4
2. Auralı Migren Tanı Kriterleri	7
3. Aurasız Migren Tanı Kriterleri	7
4. HBS Tanı Kriterleri	17
5. Akatiziyi HBS'den Ayırt Ettirici Özellikler	18
6. Semptomatik ya da Komorbid HBS nedenleri	19
7. DSM-IV'de Tanımlanmış Depresyon Alt Tipleri	20
8. Major Depresif Epizod Tanı Kriterleri	20
9. Migren ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	27
10. Baş Ağrısı Özellikleri	27

1. GİRİS VE AMAÇ

Migren, toplumda sık görülen bir baş ağrısıdır. Buna rağmen patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Migren ağrısı ve aura gibi eşlik eden belirtileri açıklayabilecek pek çok mekanizma ileri sürülmüştür. Son yıllarda nörovasküler ağrı sendromu olarak değerlendirilmeye başlanan migrenin patofizyolojisinden serebral korteksteki anormal nöronal eksitabilite, kortikal yayılıcı depresyon (KYD) ve trigeminovasküler sistemin sensitizasyonu sorumlu tutulmuştur (1, 2).

Migrende görülen prodromal, ağrı ve postdromal belirtiler ile DA sistemin aktivasyonu arasında bir ilişki olduğu varsayılır. En son farmakolojik bulgular bu teoriyi desteklemektedir ve merkezi dopaminerjik ve periferel reseptörlerin artmış hassasiyeti spesifik bir migren özelliğidir. Sonuç olarak migrenlilerde lenfositik D5 reseptörleri yüksek bir yoğunlukta bulunmaktadır (3-5).

HBS, bacakları istemsiz hareket ettirme, huzursuzluk hissi gibi anormal duyularla karakterize bir durumdur. Genellikle bacaklarda, nadiren de kollarda, simetrik olarak ortaya çıkar. Çoğunlukla geceleri oluşur. Uzun süreli hareketsizlik durumlarında kötüleşip, hareketle düzelen kronik ilerleyici bir bozukluktur. En sık rastlanılan hareket bozukluğu olup yaşam boyu süren duysal motor nörolojik bir hastalıktır. HBS'nun patogenezi halen belirsiz olmasına rağmen, hastalığın etyolojisinde dopaminerjik transmitter disfonksiyonunun önemli bir rol oynadığı düşünülür. HBS semptomları, Parkinson hastalığını benzer şekilde dopaminerjik ajanlarla azalır, antidopaminerjik ajanlarla alevlenir.

Fibromiyalji sendromu (FMS), etiyolojisi belli olmayan, yaygın vücut ağrılarının bulunduğu, Amerikan Romatizma Birliği (ACR) tarafından tanımlanmış noktalarda palpasyonla hassasiyetin olduğu, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve affektif bozukluklarla karakterize kas iskelet sistemi hastalığıdır (6). Etyopatogeneze genetik ve çevresel faktörler ile periferel ve santral mekanizmalar sorumlu tutulmakla birlikte patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. FMS'nun etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Uyku bozuklukları, kas mikrotravmaları, nöroendokrin, metabolik ve immunolojik anormallikler gibi hipotezler ileri sürülmüştür. Santral sinir sisteminde dopaminerjik disfonksiyonda FMS etyolojisinde yer alan olası mekanizmalardan biridir (7).

Migren ve HBS'nun her ikisi birden, fibromiyalji ile bir ilişkiye sahiptir.

Migren serotonerjik ve adrenerjik sistemlerdeki bir dengesizlik sonucu oluşabilir. Fibromiyaljili hastalar genellikle azalmış 5-HT aktivitesine sahiptir. Fibromiyalji HBS ile koreledir (7, 8). Hem migrende hem de fibromiyaljide artmış depresyon sıklığından da bahsedilmektedir (9)

Migrenli hastalarda HBS sıklığını araştıran çok az sayıda araştırma vardır. Rhode ve ark.'nın yaptığı tek vaka kontrol çalışmasında, migrenli hastalarda HBS sıklığının kontrol grubuna göre artmış olduğu bildirilmiştir (10).

Biz bu çalışmada migren hastalarında HBS, fibromiyalji, depresif belirti sıklığını, bu sıklığın olası nedenlerini ve bu birlikteliklerin migrenin prodrom, aura, ağrı ve postdrom semptomlarıyla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Migren

Baş ağrısı, toplumda oldukça sık görülen bir yakınmadır. Kişi yaşamın önemli bir bölümünde ağrı ve onun dolaylı etkileri ile uğraşmaktadır. Baş ağrısı ile başvuran hastaların çoğunu migren ve gerilim tipi baş ağrıları oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından dünya çapında özürülük yapan hastalıklar arasında 19. sırada olduğu belirtilmektedir (11).

2.1.a.Tanım

Migren ataklarla seyreden ve ataklar arasında semptom göstermeyen paroksizmal bir bozukluktur. Ataklar birbirine benzer, geçici nörolojik semptomlar, baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlardan oluşur. Fokal nörolojik semptomlar genellikle görsel ve bazen somatosensoryaldır. Geçici fokal nörolojik defisitler hemen daima baş ağrısı başlamadan önce veya baş ağrısının başladığı ilk dönemlerde görülür. Baş ağrısı oldukça şiddetli, çoğunlukla tek taraflı zonklayıcı karakterdedir. Gastrointestinal semptomlar iştah kesilmesi, bulantı-kusma şeklinde olur. Tam baş ağrısı özellikleri ve diğer eşlik eden semptomların geriye doğru değerlendirilmesi ile konulur. Fizik ve nörolojik muayene ve laboratuvar incelemesi genellikle normal olup, olası diğer baş ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılır.

Migren yaşlı hastalarda ilk kez ortaya çıktığında kuşku ile karşılanmalıdır. Çünkü bu yaşlarda primer baş ağrılarını taklit eden önemli intrakranial bozuklukların insidansı fazladır. Puberteden sonra migren kadınlarda daha yaygındır. Çocuklarda, erkeklerde biraz daha fazladır. Hastaların % 90'ında aile öyküsü vardır. Toplumlar arasında bazı değişkenlikler olmasına karşın, Avrupa ve Birleşik Devletlerde yapılan toplum temelli çalışmada migrenin prevalansının kadınlarda yaklaşık % 18, erkeklerde % 6 olduğu gösterilmiştir. Migren bir kez geliştiğinde hastaların büyük bir kısmında da değişik sıklıklarla nüksetmeye eğilimlidir. Daha sonraki yıllarda ataklar daha az sıklıkta ve şiddette ortaya çıkma eğilimindedir (11).

2.1.b.Epidemiyoloji

Avrupa ve Amerika'da yapılan prevalans çalışmalarında erkeklerin % 6–8,

kadınların % 15-18'nin migren baş ağrısı yaşadığı gösterilmiştir. Ülkemizde ise 15–55 yaş grubunda migren prevalansı % 16,4 olarak bulunmuş olup bu oran kadınlarda % 21,8, erkekler için % 10,9 olarak saptanmıştır (8). Kadın ve erkekler arasındaki prevalans farkı olasılıkla kadınlarda mensturasyonun başlamasına bağlı olarak ikinci dekatta ortaya çıkar. Çalışmalar ikinci dekatta migren prevalansının arttığını göstermiş ve bu artışın 4. ve 5. dekata sonra azaldığı dikkati çekmiştir. Toplumumuzda migrenin en sık görüldüğü yaş grubu 30–39 olarak bulunmuştur. Çocukluk migren prevalansı % 3–4 bulunmuştur (1, 12).

2.1.c.Klinik Özellikler

Migren tanısı, baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanır. Fizik ve nörolojik muayeneler ve laboratuvar bulguları genellikle normal sonuçlanır ve daha çok diğer nedenlerden kaynaklanan baş ağrılarını dışlamak için kullanılır. Migren ve diğer baş ağrısı bozukluklarında kullanılan tanı kriterleri ilk olarak 1988 yılında Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyeti (IHS) tarafından yayınlanmıştır. İlk yayınlanmasını takiben söz konusu kriterler birkaç kez elden geçirilmiştir. Temelde bu kriterler daha çok kılavuz niteliğindedir ve yalancı negatif değerlendirmeye yol açabileceği bilinmektedir. IHS'nin 2004 yılında yayınlanmış olan ikinci sınıflamasında migrenin alt tipleri için kriterler önermektedir (1, 2).

IHS migren sınıflaması tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: IHS Migren Sınıflaması (2004)

Migren
1.1. Aurasız migren
1.2. Auralı migren
1.2.1. Tipik aura ile giden migren
1.2.2. Tipik auralı nonmigren baş ağrısı
1.2.3. Baş ağrısız tipik aura
1.2.4. Familial hemiplejik migren (FHM)
1.2.5. Sporadik hemiplejik migren
1.2.6. Baziler migren
1.3. Çocukluk dönemi periyodik sendromları
1.3.1. Periyodik kusma
1.3.2. Abdominal migren

-
- 1.3.3. Çocukluk döneminin benign paroksizmal vertigosu
 - 1.4. Retinal migren
 - 1.5. Migren komplikasyonları
 - 1.5.1. Kronik migren
 - 1.5.2. Migren statusu
 - 1.5.3. Enfarktsız ısrarlı aura
 - 1.5.4. Migrene bağlı enfarkt
 - 1.5.5. Epilepsi nöbetini tetikleyen migren
 - 1.6. Olası migren
 - 1.6.1. Olası aurasız migren
 - 1.6.2. Olası auralı migren
 - 1.6.3. Olası kronik migren
-

Tipik migren atağı, çoğunlukla yalnızca baş ağrısı ile sınırlı değildir. Atakta 4 evre bulunabilir: "Prodrom evresi", "aura evresi", "baş ağrısı evresi" ve "postdrom evresi"

Prodrom evresi: Baş ağrısından saatler, hatta bazen günler önce başlayabilen, semptomlarından hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülen bu evre migrenlilerin yarısından fazlasında bildirilmektedir. Başlangıç hasta tarafından net fark edilmeyen bu dönemde iştah değişikliği (acıkma, susama), duyu durum değişikliği (depresyon, öfori, huzursuzluk), kognitif bozukluk belirtileri ortaya çıkabilir. Bu dönemde baş ağrısı başlamamış olduğu için hasta bu değişiklikleri baş ağrısıyla yanlış ilişkilendirebilir. Örneğin çikolata yemesinin ardından baş ağrısının gelmesini hasta "çikolata ile baş ağrısının tetiklendiği" şeklinde yorumlayabilir (12).

Aura evresi: Migrenlilerin % 10 kadarında, auralı migren atakları bulunmaktadır. Baş ağrısından sıklıkla önce olan bu evre hasta tarafından prodrom evresine göre çok daha net olarak ifade edilir. 4 dakikadan uzun ve 60 dakikadan daha kısa süren bu evreyi takiben hemen veya en çok 60 dakika içinde baş ağrısı baslar. Ender olarak baş ağrısıyla birlikte de başlayabilir ve yine seyrek olarak aura evresi 60 dakikadan uzun sürebilir. Aurayı bazen baş ağrısı takip etmeyebilir. Aura bulguları çoğunlukla görsel bulgulardır. Görsel aura bulguları yan alanı görememe (hemianopsi), yan alanda ve bazen tüm görme alanında parlak ışıklar veya karanlık noktalar görme, zig zag çizgiler görme seklindedir. Nadir olarak aura bulguları duyuşsal (hemihipoestezi veya parestezi), motor (hemiparezi veya pleji), afazi, oftalmopleji, beyin sapı disfonksiyonu (baziler semptomlar: çift görme, bulantı, kusma, bas dönmesi, motor ve duyuşsal kusurlar, dizartri gibi bulguların tümü veya

birkaçı) şeklinde olabilir ve bunlara vizüel bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir (12).

Baş ağrısı evresi: Baş ağrısının karakteri, süresi, şiddeti, eşlik eden bulgular kişiden kişiye veya ataktan atağa değişebilir. Bununla birlikte genel karakter olarak ağrı başlangıçta tek yanlı olup ilerleyen saatlerde diğer yana da yayılabilir ya da aynı yanda devam eder. Ağrı zonklayıcı karakterde olup şakak ve göze yayılım gösterir, çoğu kez ensede de ağrı hissedilir. Migren ağrısının şiddeti daha çok orta veya ileri derecede olup hafif şiddette ağrılar daha seyrek görülür. Migren ağrısı tipik olarak fiziksel aktiviteyle artış gösterir. Ağrı sırasında çoklukla ışığa duyarlılık (fotofobi) ve sese duyarlılık (fonofobi) vardır ve loş ve sessiz bir ortam arayışı içinde olur. Sıklıkla kokuya da artmış duyarlılık (osmofobi) bulunur. Ağrı başladıktan genellikle bir süre sonra bulantı hissi ve bazen kusma olur. Ağrı genellikle 4 saatten daha uzun ve 72 saatten daha kısa sürelidir (atak ilacı kullanılmadığında). Nadir olarak 4 saatten daha kısa ya da 72 saatten daha uzun atakları olan migrenliler de olabilmektedir. Uyku çoğunlukla ağrıyı dindiricidir (12).

Postdrom evresi: Ağrıyı takip eden dönemdir. Ağrının bitişiyle birlikte çoğu kez atak sonlanmaz. Postdrom evrede hasta yorgunluk, bitkinlik, tedirginlik hisseder. Bazen de aşırı iyilik hissi de oluşabilir. Bu evre saatler veya gün boyu sürebilir. Migren atağı sırasında baş ağrısının neden olduğu yetersizlikler hesaplanırken ağrıdan sonraki bu dönem de göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü baş ağrısının olmadığı bu evrede hasta postdrom belirtileri nedeniyle hala normal günlük fonksiyonlarına dönemeyebilir (12).

Auralı Migren

Prodromal belirtilerden sonra nörolojik semptomların görüldüğü aura dönemini izleyerek ortaya çıkan baş ağrısı ile karakterizedir. Sıklıkla ailevi bir sendrom olup çocukluk veya erken erişkin dönemde başlar, kadınlarda menapozla birlikte azalır. Toplumdaki sıklığı yaklaşık % 1'dir. Aura döneminde, fokal serebral ve/veya beyin sapı fonksiyon bozukluğunu gösteren geri dönüşümlü belirtiler görülebilir. Bulantı ve kusma genellikle baş ağrısı ile birlikte başlar. Bu sendromda tüm dönemler 6–48 saatte tamamlanır (9, 10). Aura semptom olarak geçici hemipleji ve ailesel özellik taşıyorsa familial hemiplejik migren olarak adlandırılır. Beyin sapı ve oksipital kortekse ait semptomların oluşturduğu auralı migren ise “baziler migren”

olarak adlandırılır ve nadir görülür. “Retinal migren”, bir saatten kısa süren retinal körlük ve skotom atakları ile karakterizedir. “Baş ağrısız migren aurasında ise belirtiler 5–60 dakika devam eder ve baş ağrısı bu aurayı takip etmez.

Auralı migren tanı kriterleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Auralı Migren Tanı Kriterleri

-
- A. B-D kriterlerini dolduran en az 2 atak geçirmiş olmalı
- B. Motor güçsüzlük olmaksızın, aura semptomu olarak aşağıdakilerden birisinin varlığı
1. Tam düzelen pozitif ve/veya negatif görsel semptomlar
 2. Tam düzelen pozitif ve/veya negatif duyuşal semptomlar
 3. Tam düzelen disfazik konuşma bozukluğu
- C. Aşağıdakilerden ikisinin varlığı
1. Homonim görsel semptomlar ve/veya ünilateral duyuşal semptomlar
 2. Bu aura semptomunun 5 dakika veya daha uzun sürede gelişmesi
 3. Söz konusu semptomun 5 ile 60 dakika arası sürmesi
- D. Aurasız migren tanı kriterlerini dolduran baş ağrısının aura sırasında veya auradan sonraki 60 dakika içerisinde başlaması
- E. Altta yatan başka bir sistemik veya nörolojik hastalığın olmaması.
-

Aurasız Migren

Migren hastalarının % 80-85’i bu grupta yer almaktadır. Prodromal dönem belirtileri görülmesine karşın aura belirtileri yoktur. Baş ağrısı tek taraflı zonklayıcı, bazen de sızlayıcı nitelikte olabilir. Fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma eşlik edebilir (Tablo 3). Auralı migrene göre baş ağrısı dönemi daha uzun sürer.

Tablo 3: Aurasız Migren Tanı Kriterleri

-
- A. B ve D kriterlerini dolduran en az 5 atak geçirmiş olmak
- B. Baş ağrısı ataklarının 4–72 saat sürmesi (tedavisiz ya da başarısız tedavi girişimi)
- C. Baş ağrısının, aşağıdaki özelliklerden en az iki veya daha fazlasını içermesi;
1. Tek taraflı yerleşim
 2. Zonklayıcı karakterde
 3. Orta veya şiddetli ağrı
 4. Rutin fizik aktivitelerle ağrının şiddetlenmesi ve aktivitelerden kaçınma
- D. Ağrıya aşağıdaki semptomlardan bir ya da daha fazlasının eşlik etmesi;
1. Bulantı ve/veya kusma
 2. Fotofobi ve fonofobi
- C. Altta yatan başka bir durum ya da hastalığın olmaması (11, 12)
-

Kronik Günlük Baş Ağrısı

Kronik günlük baş ağrısı (KGB) ayda 15 günden fazla olan, 3 aydan fazla süren baş ağrısı olarak tanımlanır. Klinisyenler, IHS (2004) ve konvansiyonel klinik standartlara uyararak, ayda 15 den fazla baş ağrısı ile kendini gösteren primer ve sekonder bozuklukları mutlaka ayırt etmelidirler. Sekonder KGB olarak kendini gösteren bozukluklar çok sayıdadır.

Bir spesifik primer KGB bozukluğu tanısı koymada ilk adım, arada baş ağrısının olmadığı dönemler olan belirgin bir baş ağrısı epizodunun belirlenmesidir. Belirgin baş ağrısı epizodları olduğunda, epizodların olağan süresi ve sıklığı ve zamanlaması mutlaka belirlenmelidir.

2.1.d.Migren Genetiği

Migrenli hastalardaki ailevi özellik 17. yüzyıldan beri bilinmektedir. Kalıtım paterni poligenik, multifaktöryel karakterdedir. Bu konudaki bilgilerin büyük kısmı FHM üzerine yapılan çalışmalar ile kazanılmıştır. FHM, otozomal dominant kalıtılan nadir bir auralı migren tipidir. Esasen, hemipleji dışında tipik migren atakları söz konusudur. Bu hastalarda hemiparezi, auralı migren için tanımlanan bir saatten daha uzun sürmektedir. FHM bünyesinde ataksi, nistagmus, ve hatta koma hali bile tanımlanmıştır. Joutel tarafından 1993 yılında FHM'nin 19. kromozom ile ilişkisi gösterilmiştir (19p13). Test edilen ailelerin yaklaşık yarısı kadarında CACNA1A geninde mutasyon saptanmıştır. 19p13 lokusundaki bu gen, beyne spesifik P/Q tipi kalsiyum kanalının alfa-1 subünitini kodlamaktadır (13, 14). Gardner ve ark. 1997 yılında FHM için 1. kromozomda farklı bir lokus tanımlamışlardır (1q31). Bu lokus, nöronal kalsiyum kanalının alfa-1 subünitinin bulunduğu yerdir (15). Son yayınlarda CACNA1A'nın sadece FHM hastalarında değil, hemiplejisiz migren hastalarında da sorumlu gen olabileceği bildirilmektedir (16). FHM, auralı migrenin nadir bir genetik alt tipi olsa da auralı ya da aurasız migren ile klinik benzerlikler göstermektedir. Buradan hareketle her iki durumun da ortak bir patofizyolojiye sahip oldukları varsayılabilir. FHM migrenin genetik temeline dair ipuçları saptandıkça, migrenin daha sık karşılaşılan formları için de benzer çalışmalar gündeme gelmiş; ancak 19p13 lokusu için çelişkili sonuçlar alınmıştır. Nyholt ve ark. tarafından 1998 yılında yayınlanan bir çalışmada, 19. kromozomun CACNA1A4 genindeki

mutasyonun bazı ailelerde sorumlu defekt olduğu bildirilmiştir (17). Bu bilgiye dayanarak FHM hastalığının de genetik olarak heterojen tabiatta olduğu söylenebilir. Auralı migren hastalarında yapılan çalışmada 4. kromozomdaki lokusa (4q24) bağlantı gösterilmiştir (18). Migrenin DRD2 geninin ilişkili olduğu da gösterilmiştir. DRD2 geni aynı zamanda şizofreni, posttravmatik stres bozukluğu ve hareket bozuklukları ile de ilişkilidir (19).

2.1.e.Patofizyoloji

Bugüne değin, migren patofizyolojisini izah eder nitelikte tek bir birleştirici hipotez oluşmamıştır. Migren tipi baş ağrısının temelinde genetik bir yatkınlık bulunduğu, migrenli hastaların beyin kimyasının kalitatif ve kantitatif olarak migren tipi baş ağrısı yaşamayanlardan farklı olduğu bilinmektedir. Bu farklılıklar, nöronal hipereksitabiliteyi artırıp ve spontan depolarizasyonlara yol açarak migren atağı geçirme eşiğini düşürmektedirler (1, 3, 12). Bu faktörler arasında; mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yolağında bozukluk, nöronal voltaj-kapılı kalsiyum kanal fonksiyonunda farklı şekillenme, intrasellüler kalsiyum miktarındaki eksiklik ya da bunların kombinasyonu sayılabilir. Nöronal eksitabilite artışı yayılan aktivasyon ve depresyondan sorumlu bir fenomendir ve bu eksitabilite değişikliğini bölgesel serebral kan akımındaki değişiklik izlemektedir. Hayvan deneyleri ile periakuaduktal gri maddedeki P/Q tipi kalsiyum kanallarının fonksiyonel blokajının trigeminal nükleus kaudaliste aktivite artışına yol açtığı gösterilmiştir. Daha da önemlisi, KYD'un direkt olarak trigeminal nükleus kaudalis nosiseptif afferentlerini aktive ettiği saptanmıştır. Bu bulgular; intrinsek bir beyinsapı disfonksiyonunun veya kortikal biyoelektriksel olayın nasıl trigeminal aktivasyona yol açtığına dair anatomik ve fizyolojik kanıtlar olarak karşımıza çıkmaktadır (2, 12). Trigeminal nosiseptif afferentler bir kere aktiflendiklerinde meningeal damarları innerve eden nosiseptif trigeminal liflerin akson terminallerinin antidromik nöropeptid salınımı ile nörojenik inflamasyonu oluşturabilmektedirler. Trigeminal nükleus kaudatus aynı zamanda perivasküler nörojenik inflamasyon ile uyartılan trigeminal vasküler afferentlerden de uyarılar almaktadır. Anlaşılacağı gibi bu, migren atağını tetikleyebilecek iki yönlü bir sistemdir. Atak, vasküler sistem tarafından (vazodilatör maddeler aracılığı ile) ya da KYD gibi santral mekanizmalarla veya beyinsapı ağrı

düzenleyici merkezlerinin aktivasyonu ile oluşturulabilir (2).

2.1.g. Dopamin ve Migren

Sicuteri, ataklar esnasında bulunan bulantı, kusma ve kan basıncı değişikliklerinde DA'in önemli olduğunu vurgulamıştır (20). Son zamanlarda migrenin patogenezinde esas nörotransmitter olarak DA'in çalışılma hızı biraz yavaşlasa da hastaların genetiğini gösterme yeteneği ilgiyi yeniden canlandırmıştır. Genetik çalışmalar DA'in bazı D2 alıcı allellerinin (DRD2) auralı migrenle ilgili olabileceğini göstermiştir (20, 21). Dahası, DA'in bazı parçalarının en azından hayvanlarda trigeminovaskülerin modülasyonunun iletiminde ilgisi olabileceğini gösteren yeni kanıtlar vardır. Bundan dolayı DA migrende bir kez daha önemli bir monoaminerjik iletilici olarak dikkatleri çekmiştir (21).

DA ilk kez Carlsson ve ark tarafından tanımlanan katekolaminler olarak adlandırılan nörotransmitter grubuna aittir (22). Tirozinden elde edilirler ve de nöradrenalin ve adrenalin içermektedir. Sentezleri fenilalanin hidrosilaz yoluyla fenilalaninin tirozine dönüşümü ile başlar. Sonra tirozin hidrosilaz oksidaz, tirozini L-dihidroksifenilalanine (L-DOPA) dönüştürür ki bu beyinde DA, nöradrenalin ve adrenalinin üretiminde hız belirleyici basamaktır. 1970'lerden beri tirozin hidrosilaz immunohistokimya (IHC) DA için marker olarak kullanıldı. Monoaminlerin beyindeki dağılımı ile ilgili bir çalışmada (23) beyinde dokuz major dopaminerjik hücre grubu belirlendi. Bunlar nigrostriatal, mesolimbik ve mesokortikal, ve tubero-infundibular DA sistemini içerir ve hareket, kavrama ve ruhsal süreçlerle ilgilidirler ve prolaktin ve büyüme hormonunun hipofiz bezinden salgılanması ile kontrol edilirler (24). Muhtemelen migrenin baş ağrısı evresi, sinirle donatılmış iç kısım ve kafatası dışında bulunan damar sistemindeki trigeminal afferentlerin, dural ve serebral kan damarlarını da içeren aktivasyonu ile ilişkilidir (25). Fare ve ratlardaki DA reseptörlerinin trigeminal ganglion ve spinal trigeminal çekirdekte olduğu bilinir ve çok yakın geçmişte ratların trigeminoservikal kompleksinin hücre gövdelerinde D1 ve D2 reseptörleri spesifik antikolar çok özel reseptörler kullanılarak bulundu. DA'in mikroiontoforetik uygulaması, trigeminoservikal kompleksinde statik aktive olmuş nöronların nöronal ateşlemenin oranını tersinebilir şekilde inhibe edebilir (26). Benzer şekilde DA L-glutamata cevap olarak trigeminal ateşlemeyi inhibe edebilir.

Bunun anlamı, trigeminoservikal kompleksindeki dopaminerjik cevap genellikle D2 reseptörlerine aracılık etmesi ile birleştirilmiş anatomik bilgileri verir. Trigeminal afferenti aktif hale getirmesi için dura materin elektrik uyarımını kullanan nörojenik dural vasodilatasyon, damar çapında değişikliklerle bu yanıtı gözlemek için izin verir. DA hidroklorürün ve bir D1 reseptör agonistinin nörojenik dural vasodilatasyonu inhibe edebildiği bulundu fakat bu cevap kısmen her iki alfa2-adrenoreseptör ve bir D1 reseptör agonisti tarafından inhibe edildi (27).

Kafatası içinde yer alan büyük kan damarı değişimleri alfa2- adrenoreseptör aracılığıyla D1 reseptör aktivasyonunun küçük bir bileşeniyle beraber kan basıncı değişiklikleriyle ilişkili olabilir.

2.1.f.a. Uyarıcı Belirtiler

Migren çoğu kez atak öncesi günlerde ve saatlerde esneme, uyuşukluk, ruh hali değişiklikleri, sinirlilik ve aşırı faaliyet ile tanımlanır (28, 29). Yas olarak eşlenmiş kontrollerle kıyaslandığında düşük doz DA agonisti apomorfine verilmesi (0.25 mg/kg dilaltı, 0,02–0,1 mg/kg deri altı) esnemelerin toplam sayısında bir artışa sebep olur. Bu cümleden hiçbir şey anlaşılmıyor. Bu migrenlilerin DA agonistlerine aşırı duyarlı olduğunu gösterir. Ayrıca DA agonistlerin artan dozu hayvanlarda sinirlilik ve hiperaktiviteye neden olmaktadır (30). Bulantı ve kusmalar Uluslararası Başağrısı Grubu (IHS) kriterlerine göre migrenle ilgili diğer belirtilerdir, her ikisi uyarıcı ve baş ağrısı fazları esnasında meydana gelir (31). Migrende yer alan DA D2 antagonistleri klasik kusma önleyici ilaçlardır ve apomorfine ve pibedil migrende kusturucu tepkilerin artmasına neden olur (32). Bu örnekler, migrenlilerin DA'ye karşı özellikle uyarıcı belirtilere göre, aşırı duyarlı olduklarını göstermektedir. Domperidone çevresel bir etki göstererek düşük tansiyon ve bulantı etkilerini tersine çevirebildi. Bu çalışma DA'nin migrenin biyolojisindeki rolü için tutarlıdır.

2.1.f.b. Endokrinolojik Değişiklikler

Hipofiz bezinden prolaktinin salgısını kontrol eden Tuberoinfundibular dopaminerjik sistemi migrende değiştirebilir. Bir monoamin oksidaz-B inhibitörü migrenli bireylerde prolaktin seviyelerini azaltmakta kontrollerden daha etkiliydi (33). Çevresel DA'yi azaltan Monoamin depletörler, migrenlilerde kontrollere göre

prolaktinin daha uzun süre salınmasına neden olur (34). Migrenli kadınlarda prolaktin seviyeleri DA agonistlerine ve antagonistlerine tepki menstrual döngüdeki folikuler faz süresince kontrollerden önemli şekilde farklıdır (35). Her ne kadar bu dopaminerjik metabolik yolları ve ilişkili sistemleri dikkate alınan migrenliler ve kontroller arasındaki farklılığı belirtse de, DA ile migrenin nedeni hatta migrene sebep olması arasında bir direk bağlantıyı şart koşmaz.

Migren ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi pek az yazar çalışmıştır. Lorentz Parkinson hastalığına sahip olan erkek hastaların kontrollere nazaran daha yüksek bir orta-şiddetli migren nöbetleri yaygınlığına sahip olduğunu bildirmiştir. Parkinson hastalığına yakalandıktan sonra migrenlilerin nöbetlerin sıklığı ve şiddetinde bir azalma olduğunu dikkati çekmişlerdir. Migrenden muzdarip olan Parkinson hastalarında nöbetler deri altı apomorfine verilmesiyle tetiklenebilir (36).

5HT ve DA arasında mesolimbik sistemde (37, 38), prefrontal kortekste, substansia nigra fonksiyonel interaksiyonlar mevcuttur. Buna göre 5HT DA salınımını düzenliyor olabilir (39, 40). Benzer şekilde migren deneklerinde düşük santral 5HT faaliyeti DA aktivitesini ikincil olarak azaltabilir.

2.1.f.c. Dopamin Genetiği

Moleküler genetik; migren çalışmaları için migrenin kanaloopatiler ile ilgili bir genetik bileşene sahip olabileceğinin keşfinden beri yeni bir yaklaşım sunar. Kanaloopatiler şu ana kadar migrenin nadir bir formu olan ailesel hemiplejik migrene dâhil edilmekteydi. Fakat migrenin daha yaygın formlarının genetik bir bileşene sahip olma ihtimali görüşülmeye başlanmıştır. Peroutka ve ark. 1997 yılında ilk olarak bir migren genini DA biyolojisine dâhil etmeyi önerdi. DRD2 yi kodlayan *Ncol* genindeki bir polimorfizm, aurasız migrenliler veya kontroller ile karşılaştırıldığında auralı migrenlilerde artmıştı. Bu verilere göre araştırmacılar DRD2'yi kodlayan gendeki modifikasyonun migren patofizyolojisi ile ilgili olabileceğini önerdi. Diğer bir çalışmada aurasız migrenlilerde DRD3 ve DRD4 polimorfizimleri arasında bağlantı bulunamadı. Fakat baş ağrısı fazından önceki ya da bas ağrısı fazındaki esneme ve kusma görülen hastaların bir alt gurubu bir DRD2 polimorfizmine sahipti. Bu durum bütün örneklerde tekrarlanamadı (41).

Diğer çalışmalar DA genetiğe muhtemel farklı varyasyonları vurguladı kronik

baş ağrısında belirtilerin altında DA transporter (DAT) polimorfizmi aurasız migrenle karşılaştırıldı (42) fakat kontrollerle karşılaştırıldığında auralı veya aurasız migrende DAT'ın allelik dağılımında fark yoktu (42, 43). Aynı bir çalışmada DRD4, DAT ve çeşitli sayıda ardı ardına tekrarlar üzerinde DA genlerindeki 119 fonksiyonel polimorfizm incelendi. Çalışma çocuk migrenliler üzerine yoğunlaştı ve IHS sınıflandırma kriterlerine tam olarak bağlı kaldı (44). Migrende DA genetiğinde birikmiş verilerde değişmeler olsa da, görüntü hala çok karanlıktır. Farklı DA genetiği ve migren arasında yapılmış olanlardan ilişki olmadığını gösteren çok fazla çalışmalar vardır. Bu nedenle bu alanda kesin yargıya varmadan önce ilave çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

2.1.f.d. Dopaminerjik Tedaviler

DA DRD2 reseptor antagonistleri klinikte başlıca kusma önleyici olarak sıkça kullanılmaktadır ve bazıları migrendeki diğer semptomlara karşı daha geniş tesire sahiptirler. Bir teoriye göre DA antagonistleri ataklara eşlik eden bulantıyı önlemekte ve beyindeki DA'ye karşı muhtemel aşırı hassasiyeti düzeltmektedir. Periferal DRD2 antagonisti Domperidone (20/30 mg) sadece parasetamol ile bir araya geldiğinde atakların süresi % 30 azalmaktadır (39). Domperidonun, yalnız başına migrende herhangi bir etkiye sahip olmaktan ziyade baş ağrısını hafifletmesi için parasetamolün (Asetaminofen) absorpsiyonunu geliştiriyor olması muhtemeldir. Domperidone/parasetamol 2–4 saat üzerinde postdose periyodunda sumatriptan ile benzer şekilde etkili olduğu gösterildi (40). Klorpromazine (CPZ, başka bir DRD2 antagonisti) genellikle, acil durum odasında kullanılır ve kas içine şırınga edilmesi, plasebodan daha etkili oldu (45). Plasebo ile kıyaslandığında auralı ve aurasız migrenli hastalarda, bulantı, fonofobi ve fotofobi gibi, birçok diğer bulguyu hafifletmekte de etkilidir. Karşılaştırılmalı çalışmalarda dihidroergotamine (1 mg, i.v.) ve lidocaine (50–150 mg, i.v.) ile CPZ (12,5–37,5 mg, i.v.) baş ağrısını rahatlatmak için en çok etkili ilaçlar sayıldı. (43). CPZ (0.1 mg, i.v), metoklorpramide ile karşılaştırıldığında (aynı doz) (44), veya sumatriptanla (6 mg, i.m.) kıyaslanan CPZ (12,5–37,5 mg, i.v.) eşit etkili olduğu kanıtlandı. Ayrıca Proklorperazine (PCZ), migren kliniklerinde kullanılan kuvvetli bir DRD2 antagonistidir.

2.2.Huzursuz Bacak Sendromu (HBS)

2.2.a.Tanım

HBS'nun anahtar tanısal özellikleri kollarda ve bacaklarda iyi tanımlanamayan bir rahatsızlık ya da alışılmadık algılardır. Genellikle bacaklarda, nadiren de kollarda, simetrik olarak ortaya çıkar. Çoğunlukla geceleri oluşur. Uzun süreli hareketsizlik durumlarında kötüleşip, hareketle düzelen kronik ilerleyici bir bozukluktur (46). En sık rastlanılan hareket bozukluğu olup yaşam boyu süren duysal motor nörolojik bir hastalıktır (47).

HBS uyku, kognitif fonksiyonlar, yaşam kalitesi ve mental durum üzerine negatif etkiye sahiptir. % 70–80 primer uyku bozukluğu olarak karşımıza çıkar (48).

HBS ilk kez 17. yy'da Sir Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır, ancak Ekbohm tarafından klasifiye edilmiştir (48).

2.2.b.Epidemiyoloji

HBS erişkin popülasyonun % 10'undan fazlasını etkiler (49). Bu özellikle kuzey Amerika ve Avrupa için geçerlidir. HBS prevalansı etnik ve ırk farklılıklarını düşündürecek şekilde Asya da yapılan bazı çalışmalarda daha düşük bulunmuştur. Prevalansa dair ilk çalışmada İsveç popülasyonunda prevalans % 5 olarak saptanmıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da metodoloji veya seçilen popülasyonun yaş ve cinsiyet farkı olmasına karşın prevalans değerleri oldukça benzerdir ve % 5 ile % 15 arasında değişmektedir. Ülkemizde bu oran % 3,2'dir.

Çocukluk çağında daha az oranda tanı konulması, dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi hastalıklarla karıştırılmasına ve yanlış tanı almasına bağlanmaktadır. Ancak çoğunlukla orta ve ileri yaşlarda başlar ve yaşam boyu devam eder (47). Prevalansı yaşla artar ve kadınlar arasında daha sık görülür (12). Özellikle yaşlılarda (>65) daha sık görülmektedir (46).

Ailesel geçiş % 25–50 oranında bildirilmiştir ve otozomal dominant geçiş şeklindedir. Bu ailelerde hastalığın semptomlarının izleyen nesillerde daha erken yaşta başladığı belirtilmiştir (30).

Kuzey Amerikan ailesinde 9p24–22 lokusu, Fransız Kanada ailesinde 12q lokusu ve İtalyan ailesinde 14p lokusu olmak üzere üç kromozomal lokus rapor

edilmiştir (50).

HBS ile ilgili aile çalışmaları idiopatik olguların birinci derece akrabalarında insidansın (% 40–50) arttığını ileri sürer (47).

2.2.c. Patofizyoloji

HBS'nun patogenezi halen belirsiz olmasına rağmen, hastalığın etyolojisinde dopaminerjik transmitter disfonksiyonunun önemli bir rol oynadığı düşünülür. Aslında HBS semptomları, Parkinson hastalığını benzer şekilde dopaminerjik ajanlarla azalır, antidopaminerjik ajanlarla alevlenir. DA sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilazın koenzimi demirin kanda düşüklüğü ile seyreden hiposideremi durumlarında semptomlar ortaya çıkabilir ve kan DA seviyesinin en düşük seviyede olduğu gece vaktinde semptomlar kötüleşir. Bu disfonksiyonun nöroanatomik temeli hala bilinmiyor, ancak spinal gri maddeye inen inhibitör supraspinal lokomotor nöronların yıkımına bağlı olarak spinal lokomotor ekstabilitenin bu duruma sebep olduğu varsayılmaktadır (51).

Ayrıca ek olarak demir eksikliği DA D2 bağlayan reseptör bölgelerin sayısını azaltabilir (47). Patofizyolojisinde en önemli etkenin demir metabolizması ve dopaminerjik sistem bozuklukları olduğu saptanmıştır (46).

En son olarak istemli ve tekrarlayan ayak hareketlerinin olumlu etkisinin geçiş kontrolü yapan ağrı dışı düşük eşikli proprioseptörleri aktivasyonuna bağlı olarak arka kökte eksitator ve inhibitör impulslar arasındaki dengeyi sağlayabileceği fizyopatolojik hipotez olarak ileri sürülmüştür. Rahatlamayı sağlamak için bacakları harekete zorlama aktivasyonunun sebebi büyük ihtimalle budur. Dopaminerjik aktivitenin fluktuasyonu (akşamın geç gecenin erken saatinde düşük) HBS modelinin sirkadiyan ritmiyle ilişkilidir (48).

Bazı deliller levodopa duyarlılığının geceleri en fazla olduğunu göstermektedir. Sendromun subjektif belirtilerinin açık bir sirkadyen ritmi vardır ve melatonin sekresyonundaki değişiklikler, sirkadyen ritmin belirleyicisi olarak, HBS hastalarındaki duysal ve motor semptomların artışında önde gelen tek değişikliktir (39). Semptomların akşamları ve gece kötüleşmesinde melatoninin santral dopamin sekresyonunda yaptığı inhibitör etki rol oynar (32).

2.2.d Klinik Formlar

1. İdiopatik (primer) HBS
2. Semptomatik (sekonder) HBS

Hastaların büyük çoğunluğu otozomal dominant geçiş gösterebilen idiyopatik HBS formudur (51). HBS semptomlarının gelişimini artırdığı bilinen üremi, hiposiderinemi, romatoid artrit gibi bazı patolojik veya gebelik gibi spesifik durumlar ile ilişkili bütün HBS formları “Sekonder HBS” olarak adlandırılır. Hatta periferik nöropati, spinoserebellar ataksi, Parkinson hastalığı ve miyelopati gibi bazı nörolojik hastalıkları da içerebilir (51). HBS, özellikle demir eksikliği başta olmak üzere birçok hastalığa sekonder görülebilir. İlaçlar da sebep olabilir. HBS şu hastalıklarla ilişkilidir: anemi (% 20–30), gebelik (% 11–27), üremi (% 20–30), nöropati (% 28,6), romatoid artrit (% 25–30), Parkinson hastalığı (% 7,9), Tip 3 serebellar ataksi ve dikkat eksikliği hastalığı (% 13). HBS'nun tüm formları anormal serebral demir metabolizması içermektedir (50). Dopaminerjik tedavinin dramatik cevabı bazal ganglion fonksiyon bozukluğu hipotezini desteklemektedir (50).

2.2.e.Tanı

HBS için tek bir tanı testi yoktur. Tanı klinik özelliklere ve ilk kez 1995 yılında yayınlanan ve 2003 yılında küçük bir değişiklik geçiren The International Restless Legs Syndrome Study Group (IHBSSG) ölçütlerine dayanılarak konur. Bu ölçütler temel, destekleyici ve ilgili özellikleri içerir (Tablo 4). HBS tanısı koymak için destekleyen ve birlikte bulunan özellikler var olsun ya da olmasın IHBSSG'deki dört gerekli tanısal ölçütün mutlaka bulunması zorunludur.

Hemen hemen bütün HBS hastaları her iki bacakta hoş olmayan ve içten gelen duyular tarif ederler. Nadir olmakla birlikte HBS şiddetinin artmasıyla kalça, gövde, kol ve yüz gibi diğer vücut segmentlerini de içerebilir. Tipik olarak HBS semptomları istirahat sırasında başlar ya da kötüleşir. Bu özellik immobilizasyon testinin standardizasyonu yoluyla geliştirilerek tanıda kullanılır. Hastalarda HBS semptomlarından istemli hareketlerle kurtulma yaygındır. Harekete zorlanma bacaklarda fleksiyon ve ekstansiyon ya da germe manevraları ya da hastaya yatağından kalkma ihtiyacı vererek yatak odasında dolaştırarak ya da daha az sıklıkla kollarını soğuk suyla yıkama şeklinde ortaya çıkabilir. Akşamın geç veya gecenin

erken döneminde uykuya gidildiği zaman HBS semptomlarıyla hastaların rahatsız olması tipiktir. İlginç olarak; HBS sadece fiziksel dinlenme sırasında değil, aynı zamanda santral sinir sisteminin aktivitesinin azaldığı durumlarda da ortaya çıkar (48).

Hastaların % 15-20'si var olan ağrıdan şikâyetçidir. HBS hastalarının en az % 80'ninde uykuda periyodik kol ve bacak hareketleri (PLMS) vardır. Ayrıca birçoğunda uyanıklık döneminde de periyodik kol bacak hareketleri bulunur (47). Bu durum HBS'lu hastalarında verimsiz uyku görülmesinden sorumlu tutulmuştur (48). Polisomnografi ile kolaylıkla tanımlanabilir (11). Hastalık aralıklı olarak alevlenir ve uzun süreli asemptomatik dönemleri olabilir. Genellikle semptomlar hafiftir (46).

HBS'de laboratuvar testleri sendromun sekonder nedenlerini belirlemeye yöneliktir. Demir çalışmaları ve ferritin düzeyleri en önemli testlerdir. Demir dopamin sentezi için hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Demir eksikliğinde normal dopamin sentezi bozulur. Demir ve dopaminin her ikisi de sirkadiyen bir ritim gösterirler ve HBS semptomlarının kötüleştiği gece vakti seviyeleri en düşük düzeydedir. Ayrıca HBS hastalarının genelde yaşlı olmaları, bu kişilerin düşük demir depoları ve düşük ferritin seviyelerine sahip olması, HBS'ye predispozisyon oluşturan üremi ve gebelik gibi durumların azalmış demir depolarıyla seyretmesi, demirin etyopatogenezdeki önemini destekleyen bulgulardır. İlave testler arasında rutin biyokimya yer alır. Periferik sinir işlev bozukluğuna ait belirti ve bulguları olan hastalarda elektrotanısalsal testler yapılmalıdır.

Tablo 4: HBS Tanı Kriterleri (51)

-
1. Bacakta harekete zorlamanın eşlik ettiği hoş olmayan huzursuzluk hissi
 2. Dinlenme sırasında semptomların kötüleşmesi
 3. Hareketle semptomların azalması
 4. Akşamları ve geceleri semptomların artması
- Destekleyici Özellikler (47)**
1. Dopaminerjik yanıt olması
 2. Uykuda veya uyanıklıkta periyodik kol-bacak hareketlerinin olması
 3. Aile öyküsünün olması
- İlgili Özellikler (47)**
1. Genellikle ilerleyici klinik gidiş
 2. İdiyopatik şekilde normal nörolojik muayene bulguları
 3. Uyku rahatsızlığı
-

2.2.e.Ayırıcı Tanı

Öykü ve fizik muayene doğru tanı konulmasına yardımcı olur (52). Birkaç durumda HBS benzeri sensori-motor yakınmalar bulunabilir; dikkatli uyku öyküsü, yanlış tanı konmaması için gereklidir (48). Öykü duyuşsal motor şikâyetlerin süresi ve yapısını içerecek şekilde ayrıntılı tanımını, aynı zamanda özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri ile psikiyatrik hastalık ve ilaç öykülerini de içermelidir. HBS ile birlikte olan veya HBS'yi taklit eden durumların tanısı için karakteristik klinik özellikler doğru tanının konmasına yardımcı olur (47). HBS hastalarının rahatsız edici duyulan tanımlamaları çoğu kez zordur, eğer hekim hastalık öyküsünü dikkatli toplamazsa yanlış teşhise sebep olabilir. Şüpheli vakalarda nöropsikolojik sorgulama, polisomnografi ve/veya immobilizasyon testi HBS'nun klinik şüphesini doğrulamak amacıyla uygulanabilir (48). HBS'lu çoğu hasta harekete zorlayan hoş olmayan duyular söylerler, ancak aynı zamanda polinöropatinin klinik ya da nörofizyolojik bulgular varsa HBS'nun primer komponenti olarak ağrı tanımlayabilirler (48). HBS ile eş zamanlı görülen ve ayırıcı tanısı zor ve önemli olan bir durum akatizidir (47). Ayırt edici özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Akatiziyi HBS'den Ayırt Ettirici Özellikler (47)

Akatizi:
1. İç huzursuzluk, sınırlı hareketlerle yerinde duramama veya genel yaygın huzursuzluk halidir.
2. Nöroleptik ilaçların sık görülen bir yan etkisidir.
3. Akut, kronik veya tardiv nitelikte olabilir.
4. Karakteristik motor huzursuzluk; vücudun sallanması veya eğilmesi şeklinde hareketleri, yerde yürüme, bacakları çaprazlayıp açma, sandalyede kaymış şekilde vücut pozisyonu, oturur şekilde durma güçlüğü, ritmik veya nonritmik, simetrik veya asimetrik ekstremite hareketlerini kapsar. Bu istemli hareketlerden çok koreadaki hareketlere benzer hareketleri içerir.
5. Motor huzursuzluk sıklıkla gün içinde görülür, ancak bir yerde oturmak veya ayakta durmakla kötüleşebilir.
6. Polisomnografi belirgin bir özellik göstermez. Nadiren ılımlı uyku bozukluğu ve PLMS bulgu verebilir.
7. Aile öyküsü yoktur.
8. Nörolojik muayenede akatizi bulgular ve bazen ilaçlara bağlı ekstrapiramidal bulgular saptanabilir.
9. İstemsiz hareketler (miyoklonik jerk vs.) nadirdir ve önemli bir özellik değildir.
10. Antikolinergikler ve alfa-adrenergik antagonistlere yanıt iyidir.

HBS'yi taklit eden durumlar arasında (47);

1. Ağrılı bacaklar, hareket eden ayak parmakları sendromu
2. Kas ağrısı fasikülasyon sendromu
3. Miyokimi
4. Ağrılı nokturnal bacak kası krampları
5. Uykuda periyodik kol-bacak hareketleri (PLMS)
6. Anksiyete depresyon
7. Büyüme ağrıları
8. Dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu sayılabilir

Tablo 6: Semptomatik ya da Komorbid HBS Nedenleri (47)

Nörolojik Bozukluklar	Polinöropatiler Lumbosakral Radikülopatiler Amiyotrofik Lateral Skleroz Multipl Skleroz Hiperekpleksi (startle hastalığı) Parkinson hastalığı Poliomiyelit Isaacs Sendromu Miyelopatiler
Tıbbi Bozukluklar	Anemi; demir veya folat eksikliği Diyabetes mellitus Kanser Üremi Periferik vasküler (arteriyel veya venöz) bozukluk Kronik obstrüktif akciğer Hastalığı Amiloidoz Romatoid artrit Gastrektomi Hipotiroidizm
İlaçlar ve Kimyasallar	Kafein Nöroleptikler Lityum Sedatif ve narkotiklerin kesilmesi Kalsiyum kanal antagonistleri (nifedipin)

2.3. Depresyon

Endüstrileşmiş batı ülkelerinde prevalansı erkekler için % 2.3-3.2 ve kadınlar için % 4.5-9.2'dir. Yaşam boyu erkekler için % 7-12, kadınlar için % 20-25'dir.

Birincil sağlık hizmetlerinde hastaların % 6-10'nu yeni depresyondur. Bu birincil sağlık hizmetlerinde major depresyonun üst solunum yolu enfeksiyonu ya da hipertansiyon kadar yaygın olduğu tablosunu çizmektedir.

Tablo 7'de DSM-IV'de tanımlanmış depresyon alt tipleri gösterilmiştir. Bu alt tiplerinden major depresif hastalık özellikle rekürren olduğunda en şiddetlisidir.

Tablo 7: DSM-IV'de Tanımlanmış Depresyon Alt Tipleri:

-
- Major depresif hastalık, tek epizod
 - Major depresif hastalık, rekürren
 - Distimik hastalık
 - Başka türlü adlandırılmayan depresif hastalık
 - Genel medikal durumdan kaynaklanan duygudurum bozukluğu
 - Maddenin indüklediği duygudurum bozukluğu
-

Major depresif epizod tanı kriterleri ise tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8: Major Depresif Epizod Tanı Kriterleri

-
- 2 haftalık bir süre içinde aşağıdaki semptomlardan en azından 5 tanesi olmalıdır
 - * Depresif duygudurum
 - * Yorgunluk, enerji kaybı
 - * İlgı kaybı, zevk alamama
 - * Kendini değersiz bulma
 - * Belirgin kilo verme ya da alma
 - * Konsantrasyon azalması
 - * İnsomni, hipresomni
 - * Rekürren ölüm düşünceleri
 - * Ajitasyon, retardasyon
 - Medikal hastalık madde kullanımından kaynaklanmamalı
 - Tedaviye ya da genel medical duruma bağlı değil
 - "Yas"la daha iyi açıklanamaz
 - Belirgin stress ve fonksiyon bozukluğu
-

Bunlar hastanın verilen kriterleri karşılayıp karşılamadığını belirlemek üzere en iyi soruları içerir ve hastanın verdiği bilgi belirsiz anlamlı ya da yetersizse hastanın yanıtlarının nasıl ölçüleceğini gösterir.

Major depresyonun önemli alt tipleri :

Psikotik özellikler: Genellikle major depresyonun çok şiddetli bir formunu gösterir ve agresif tedavi ve önlem gerektirir.

Mevsimsel şekil: Ardışık yıllardaki aynı mevsimlerde en azından iki epizod gerekir.

Melankoli: Anerjinin şiddetli vejetatif belirtileri, insomni ve anoreksi sabahları diurnal kötüleşmeyle birlikte.

Atipik özellikler: Melankolinin tersine bu alt tipin özellikleri aşırı yeme, aşırı uyuma, kilo alma ve çok aktif duygu-durumdur.

Postpartum başlangıç: Doğumdan sonar 6 ay içindeki prevalansı % 10-15'dir. Önceden depresyon ya da bipolar hastalık olanlarda sonraki doğum zamanında koruyucu tedavi verilebilir.

BECK depresyon ölçeği 21 soruluk bir kendi kendine sorgulama ölçeğidir. Hastalar genellikle kolay anlaşılır ve yanıtlanır bulurlar ve 5 dakika içinde tamamlayabilirler. Puanlama ve tartışmalar basittir. Tanı ve progresyonun monitorizasyonu için bir düzenek sağlar.

Öykü, fizik muayene, mental durum muayenesi ya da bir tanı ölçümüne yanıtla depresif hastalık şüphesi doğduktan sonra, klinisyen hastayla dikkatlice görüşerek, hastanın kriterlerini karşıladığı depresif hastalığı kesinleştirmelidir. Her semptomun süre, persistans ve şiddetini sormalıdır. Hastaların yanıtları bozuk, yetersiz ya da depresyon nedeniyle saptırılmış olduğunda akrabalar ve geçmiş kayıtlar gibi kaynaklar yardımcı olur. Hastanın enerji düzeyi, ajitasyonu, konsantrasyonu ve umutsuzluğunu değerlendirirken doktor kendi gözlemlerini de katmalıdır.

2.4. Fibromiyalji

Fibromiyalji çocuk ve yaşlılarda görülmekle birlikte daha çok orta yaşlı kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Hastaların % 73-88'i kadındır. Ortalama yaş 34-57 arasında değişmektedir. Beyaz ırkta daha çok görülürken siyah ırkta nadiren görülmektedir. Hastaların çoğu orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahiptir.

Fibromiyaljinin kardinal belirtisi kronik ve yaygın ağrıdır. Ağrı genellikle bir bölgeden (sıklıkla boyun ve omuz) başlamasına rağmen daha sonraları yaygın hale gelir. Hastalar genellikle eklem ve eklem dışı dokulardan kaynaklanan ağrıyı lokalize etmekte güçlük çökmekle birlikte, daha çok üst (paraservikal ve trapez kası) ve alt (paralomber ve gluteal kaslar) vücut bölgelerine lokalize olduğunu bildirmektedir.

Fibromiyaljideki ağrının tabiatı yaygın olmakla birlikte, hastalar çok sayıdaki anatomic bölgelere yapılan basınca karşı ağrı veya hassasiyet şeklinde cevap verirler.

18 tane hassas nokta tanımı yapılmıştır. Bu noktalar bilateral olmak üzere:

- a) Oksiput, supoksipital kas, insersiyosu
- b) Alt servikal, C5-C6 intertransvers boşluğun önü
- c) Trapezius, trapez kası üst kenar orta noktası
- d) Supraspinatus, spina scapula üzerinde medial kenara yakın supraspişnatus kas origosu
- e) İkinci kosta, ikinci kosta-kondral eklem
- f) Gluteal, kalça üst dış kadranı
- g) Lateral epikondil, lateral epikondil 2 cm distali
- h) Büyük trokanter, trokanterik çıkıntının arkası
- i) Diz, artiküler hattın proksimalinde medial yağ yastıkçığı

Hassas noktalardan başka fibromiyaljili hastalarda, deri kıvrırma hassasiyeti, kas spazmı veya kaslarda taut bantlar, fibrotik nodüller, dermatografizm veya reaktif hiperemi fizik muayenede gözlenebilir.

Etiyopatogeneizde genetik faktörler, periferik ve santral mekanizmalar, dinlendirici olmayan uyku, immunolojik parametreler, fiziksel travma, psikolojik sıkıntı ve psikiyatrik morbidite, nöroendokrin bozukluklar sorumlu tutılmaktadır. Nöroendokrin sistemin rolünün araştırılması için serotonin ve substans P seviyeleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Fibromiyaljili hastalarda serotonin ve metaboliti olan 5-hidroksiindol asetikasitin (5-HIAA) beyin omirilik sıvısında düşük olduğu gösterilmiştir (53). Serotonin derin uyku ve ağrı algılanmasından sorumlu nörotransmitterdir. Bu nedenle plazmada serotonin, BOS'da 5-HIAA düzeylerinin düşük olması bu hastalardaki uyku bozukluğunun nedeni olabilir. Fibromiyaljili hastalarda substans P düzeyleri 3-4 kez daha yüksek bulunmuştur (54). Serotonin eksikliği ile birlikte yüksek substans P düzeyleri kombinasyonu düşük yoğunluktaki sensorinöral uyaranlara cevap olarak ağrı algılanması şeklinde ortaya çıkabilir.

Fibromiyalji tanısı kardinal özellikleri kronik ve yaygın ağrı, fizik muayenede hassas noktalar ve karakteristik özellikleri (yorgunluk, uyku bozuklukları, tutukluk, pareteziler, baş ağrısı, irritabl kolon, Raynaud fenomeni, depresyon, anksiyete) ile konur.

Tanı için, ağrının 3 aydan daha fazla süre ile vücudun üst veya alt, sağ ve sol yarısında birlikte aksiyal iskelet ağrısının olması ve fizik muayenede 18 hassas

noktadan 11'inde ağrı olması ile konulur.

Ayırıcı tanıda romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, polimiyalji romatika, myozit, hipotroidi, nöropatiler düşünülür. Fibromiyalji bu hastalıklar ile birlikte de olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (GOUTFH) Nöroloji Kliniği'ne Ekim 2008 ila Aralık 2009 tarihleri arasında başvuran, IHS sınıflaması kriterlerine göre daha önceden veya ilk kez kesin migren tanısı alan iki yüz migren hastası ve GOUTFH'de çalışan doktor, hemşire, sağlık memuru, yardımcı personel ve hasta yakınlarından oluşan iki yüz sağlıklı katılımcı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Tüm olgulardan onam alındı ve çalışmada uygulanacak prosedürlerle ilgili ayrıntılı açıklama yapıldı. Hastaların ve sağlıklı katılımcı grubun cinsiyeti, yaşı, dominant eli, doğum yeri kayıt formuna kaydedildi. Ayrıca tüm migren hastalarının yakınmalarının başlangıç zamanı, ilk yakınması, tanı konulma zamanı, aylık, haftalık atak sıklığı, migren aile öyküsü, diğer hastalıkları kayıt formuna kaydedildi. Hastalar prodrom, ağrı ve postdrom döneminde eşlik eden semptomlar açısından ayrıntılı olarak sorgulandı.

Tüm hastaların nörolojik muayeneleri yapıldı. Hasta ve sağlıklı katılımcı grubun tümüne Beck depresyon ölçeği (BDÖ), anksiyete ölçeği uygulandı ve fibromiyalji varlığı açısından sorgulanıp, muayeneleri yapıldı. BDÖ'de 18 puan ve üzeri kesme puanı kabul edildi (55). FMS tanısı 1990 American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre konuldu. Hassas noktalara muayene eden kişinin başparmak tırnağını beyazlatmaya yetecek kadar basınç uygulandı (yaklaşık 4 kg/cm²) (56). Hastaların mevcut kranyal MRI'ları incelendi ve sonuçlar not edildi.

Hasta ve sağlıklı katılımcı grubun tümü HBS varlığı açısından Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından belirlenen ölçütlerine dayanılarak sorgulandı (57). Tüm katılımcılarda HBS şiddeti değerlendirildi (58).

Risk faktörleri (polinöropati, demir eksikliği anemisi, diyabetes mellitus, hipotiroidizm, üremi, gastrektomi, kanser, folat eksikliği, KOAH, Parkinson hastalığı, lumbosakral radikülopati, periferik vasküler hastalıklar, romatoid artrit hastaları ve kafein, nöroleptikler, sedatifler, narkotikler, lityum, kalsiyum antagonist kullanımı), aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tedavi alıp almadığı sorgulandı.

İstatistiksel Analizler: Çalışmada kullanılan kategorik değişiklikler

yönünden yapılan karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı (2x2 tipindeki tablolarda beklenen değişikliklerin 5'in altında olması durumunda Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı). Kategorik değişiklikler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Çalışmada kullanılan sürekli değişiklikler Shapiro-Wilks normallik testine göre normal değişiklikler gösterdiğinden dolayı sürekli değişiklikler yönünden 2 grup arasındaki karşılaştırmada da bağımsız 2 örneklem t testi kullanıldı. Sürekli değişiklikler ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) biçiminde ifade edildi. p değeri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılım ile yapıldı. (PASW 18.0, SPSS Inc, Chicago, IL)

4. BULGULAR

Migren grubu yaş ortalaması 33.41 ± 9.23 yıl olan, 182'si kadın (% 91), 18'i erkek (% 9) toplam 200 hastadan; kontrol grubu yaş ortalaması 34.80 ± 7.42 yıl olan 180'i kadın (% 90), 20'si erkek (% 10) toplam 200 sağlıklı bireyden oluşuyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Migren hasta grubunda 66 (% 33), kontrol grubunda 19 (% 9,5) kişi HBS tanı kriterlerini karşılıyordu. Hasta ve kontrol grubu arasında HBS sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,0001$).

Basit migrenli hastaların 44 tanesinin (% 28), auralı migrenli hastaların 21 tanesinin (% 58) HBS vardı. HBS auralı migrenli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sıklığı ($p=0.001$)

Migrenli HBS hastalarının 16'sında (% 24,2), kontrol grubundaki HBS hastalarının 4 tanesinde (% 21,1) HBS aile öyküsü vardı. Hasta ve kontrol grubu arasında HBS aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.773$).

Migrenli ve kontrol grubunda birer HBS'lu hasta yakınmalarına yönelik ilaç tedavisi almaktaydı.

Migren ve kontrol grubunun ana demografik ve klinik özellikleri Tablo 9'de gösterildiği şekildeydi.

103 hastanın kranial MRI'ı mevcuttu. Bunların 23'ünde (% 22,3) nonspesifik lezyonlar vardı.

2 Migren hastasında (% 1) ve kontrol grubunda 3 kişide (% 1,5) sol el dominanttı. Hasta ve kontrol grubu arasında sol el dominansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.686$)

66 HBS'lu migren hastasının 14'ünde (% 21,2), 19 HBS'lu kontrol grubunun 5'inde (% 26,3) HBS risk faktörlerinden en az bir tanesi mevcuttu. HBS risk faktörleri açısından migren ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.638$).

Migrenli (15.44 ± 4.08) ve kontrol grubundaki (14.89 ± 4.36) HBS hastalarının şiddet skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.615$).

HBS olan ve olmayan migren hastalarında baş ağrısı özellikleri ve diğer eşlik eden belirtiler Tablo 10'de gösterildiği şekildeydi.

Migrenli hastaların 122'sinde (% 61), kontrol grubunun 20'sinde (% 10) fibromiyalji vardı. Fibromiyalji sıklığı istatistiksel açıdan migrenli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,0001). HBS olan ve olmayan migren hastaları arasında fibromiyalji sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

Migren hastalarının 78 tanesinde (% 39), kontrol grubunun 27 tanesinde (% 13,5) depresif belirti vardı. Migren hastalarında depresif belirti oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,0001). HBS olan ve olmayan migren hastaları arasında depresif belirti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

Migren hastalarının anksiyete duyarlılığı ölçeğinden aldıkları puan (33.83), kontrol grubunun aldıkları puandan (23.93) istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,0001). HBS olan migren hastaların anksiyete puanları (36.23), HBS olmayan migren hastalarından (32.80) yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10).

Tablo 9: Migren ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

	Migren	Kontrol	p
Yaş (yıl±SS)	33.41 ± 9.23	34.80 ± 7.42	0.652
Cins (Kadın/ Erkek)	182/18	180/20	0.865
RLS sıklığı (%)	%33.2	%9.5	0.0001
RLS risk faktörü varlığı (%)	%21.2	%26.3	0.638
RLS aile öyküsü varlığı (%)	%24.2	%21.1	0.773
RLS şiddet skoru (±SS)	15.44 ± 4.08	14.89 ± 4.36	0.615

Tablo 10: Baş Ağrısı Özellikleri

		HBS(+) migren (n=66)	HBS(-) migren (n=134)	P
Yaş ortalaması (yıl±SS)		37.36 ±9.39	31.51 ±8.54	0.0001
Ağrının başlangıç zamanı (yıl±SS)		11.39 ±7.66	8.89±7. 66	0.02
Baş ağrısı sıklığı (aylık atak sayısı)	1-3	27	60	0.729
	4-15	36	65	
	16'dan fazla	3	8	
Ağrının başlangıç yeri	Tek taraflı	29	63	0.648

	İki taraflı	37	70	
Ağrının süresi (saat)	½-4	1	2	0.538
	4-72	64	124	
	Hiç kesilmiyor	1	3	
Ağrının şiddeti	Hafif	0	2	0.604
	Orta	50	95	
	Şiddetli	1	5	
	Değişken	15	31	
Baş ağrısının niteliği	Zonklayıcı	52	111	0.542
	Değişken	14	22	
Aura	Görsel	18	13	0.419
	Hemiparazi	0	2	0.168
	Hemiparastezi	1	3	0.284
Baş ağrısına eşlik eden öncül belirti	İç sıkıntısı	41	59	0.018
	Açlık hissi	17	37	0.890
	Aşırı sevinç	19	31	0.506
	Diğer	40	77	0.714
Baş ağrısı ile ilişkili sebepler	Başı hareket ettirme	64	126	0.721
	Öksürme/hapşırma	7	15	1.0
	Belli kokular	36	63	0.340
	Gürültü	63	130	1.0
	Yiyecekler	20	45	0.708
	Stres	64	125	0.501
	Okuma/ders çalışma	3	11	0.394
	Sıcak hava	47	90	0.730
	Soğuk hava	49	95	0.803
	Adet görme	22	39	0.679
	Hava değişimi	17	35	1.0
	Banyo yapma	18	31	0.663
	Yorgunluk	63	122	0.394
	Spor yapma	0	2	1.0
	Alkol	66	133	1.0
	Kahve/çay	2	6	1.0
	Sigara	21	32	0.320
	Uykusuzluk	63	124	0.754

	Çok uyuma	23	33	0.189
	Heyecanlanma	8	21	0.633
	Seyahat etme	61	104	0.009
	Yüksek ateş	2	1	0.256
	Geniz akıntısı	1	0	0.332
	Diğer	10	29	0.356
Ağrıyı geçirmek için yapılanlar	Uyumak	56	110	0.857
	Dinlenmek	59	124	0.509
	Karanlık ve sessiz yere geçmek	58	111	0.542
	Masaj	40	69	0.244
	Başı sarmak	20	29	0.256
	Başı sıcak/soğuk kompres	15	23	0.467
	Temiz hava	41	65	0.078
	Ağrı kesici ilaç	64	128	1.0
	Diğer	1	2	1.0
Daha önceki hekim başvuruları	Hiç doktora başvurmamış	20	30	0.594
	Nörolog tarafından görülmüş	36	78	
	Diğer hekimlere gitmiş	10	24	
Ailede baş ağrısı öyküsünün varlığı		60	110	0.183
Eşlik eden hastalık varlığı		39	63	0.245
Kranial MRI sonucu	Normal	24	56	0.005
	Nonspesifik	15	8	
Migren tipi	Basit migren	44	113	0.001
	Auralı migren	21	15	
Beck depresyon ölçeği	0-17 puan (depresif belirti yok)	38	83	0.511
	18 puan üstü (depresif belirti var)	28	50	
Fibromiyalji	Fibromiyalji mevcut	22	56	0.233
	Fibromiyalji yok	44	77	
Ansiyete duyarlılığı ölçeği	(Ortalama puan ±SS)	36.23 ±14.42	32.80 ±12.69	0.088

5. TARTIŞMA

Migren REM, uyku gecikme süresi, REM uyku zamanı, azalan uyandırma indeksi, uyurgezerlik ve narkolepsi gibi uyku bozuklukları ve uyku düzensizlikleriyle ilişkilendirilmektedir (59). Uykuda izlenen hareket bozukluklarından olan HBS ile migren arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda veri yayınlanmıştır. Larner, auralı migren ve HBS birlikteliği olan bir aile yayınlamıştır (60). Young ve ark günlük dirençli baş ağrısı olan hastalarının % 34'ünde HBS olduğunu ve HBS olan baş ağrılı hastalarının dopamin reseptör blokörlerinin neden olduğu akatiziye aşırı derecede duyarlı olduklarını bildirmişlerdir (61). Migren HBS ilişkisini araştıran tek vaka kontrol çalışmasında migren hastalarında HBS'nun yaşam boyu prevalansı % 17,3, kontrol grubunda ise % 5,6 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise HBS migren hasta grubunda % 33, kontrol grubunda % 9,5 oranında saptandı. Hasta ve kontrol grubumuz arasında HBS sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,0001$). Migren hastalarımızda fibromiyalji ve depresyon sıklığıda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,0001$). Geniş toplum temelli bir çalışmada migren ve fibromiyaljinin komorbid hastalıklar olduğu bildirilmiştir (62). Migren ve depresyonda komorbid hastalıklardır (63). Toplum temelli çalışmalarda, migren ve majör depresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Uzunlamasına çalışmalar, hem migrenden majör depresyon ortaya çıkışına, hem de majör depresyondan ilk migren atağının ortaya çıkışına, iki yönlü bir etki olduğunu göstermektedir (2). Migren, HBS, depresyon ve fibromiyalji gibi toplumda sık görülen hastalıkların her birinin etyolojisine yönelik olarak pek çok hipotez öne sürülmüştür. Migrende trigeminovasküler sistem, 5-hidroksitriptamin, sempatik sinir sistemi ve dopamin (3) etyopatogeneizde suçlanan mekanizmalardır. Depresyonda noradrenerjik aktivite değişiklikleri, serotonin sistemi, nöroendokrin anormallikler başlıca suçlanan etkenlerdir (64). Fibromiyaljili hastalarda da en sık serotonin, büyüme hormonu, substans P, anormal hipotalamik-adrenal aks suçlanmıştır (65). HBS patofizyolojisinde en önemli etkenin demir metabolizması ve dopaminerjik sistem bozuklukları olduğu saptanmıştır (46). Dopamin bu dört hastalık arasında özellikle migren ve HBS ile ilişkilendirilmekle birlikte, depresyon ve fibromiyaljide de dopaminin rolünden bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda migren hastalarında HBS, fibromiyalji ve depresif belirti sıklığının artmış olması bu

hastalıkların ortak noktası olan dopaminin rolünü desteklemektedir. Migren hastalarının HBS, depresyon, fibromiyalji semptomlarının varlığı açısından sorgulanması uygun tedavi seçiminde de yol gösterici olabilir.

HBS olan migren hastalarımızın yaş ortalaması daha yüksekti ve daha uzun süredir migren baş ağrıları vardı. Rhode ve ark'nın çalışmasında da benzer şekilde HBS'lu migrenli hastalar daha yaşlı ve daha uzun süredir migren baş ağrılarına sahip hastalardı (66). Migren ve HBS'lu hastalar muhtemelen uzun süredir baş ağrısı ilacı almaktadırlar. Bu hastalar sıklıkla, aşırı ilaç kullanımı yüzünden renal yetersizliğe dayanan bir semptomatik HBS gösterebilirler. Yaşlı migren hastaları baş ağrısı ilacı olarak ergotamin türevlerini almış olabilirler. Çünkü ergotamin 1970'lerde ve 1980'lerde standart ilaç idi. Halbuki triptanlar sadece 1990'lardan beri mevcuttur. Çoğu genç migren hastası hiç ergotamin almamıştır. Ergotamin miyalji ve paresteziye yol açabilir. Bu vakalarda, vasküler yan etkilerin belirtileri, semptomatik HBS'ye yol açabilen spinal yol üzerindeki sonra gelen etkiler ve polinöropati HBS'yi veya ergotamin kullanımını taklit edebilir (67).

Çalışmamızın amaçlarından biri olan baş ağrısı özellikleri ile HBS arasındaki ilişkiye baktığımızda, baş ağrısından önce iç sıkıntısının HBS'lu migren hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık olduğunu gördük ($p=0.018$). Bunu iç sıkıntısının dopominerjik bir semptom olmasıyla ilişkilendirdik. Ek olarak HBS'lu migren hastalarında seyahat etme sadece HBS semptomlarına yol açmıyor aynı zamanda migren atağını da tetikliyordu ($p=0.009$). Baş ağrısı özelliklerini ayrıntılı sorgulamamıza rağmen diğer baş ağrısı özellikleriyle HBS arasında bir ilişki saptamadık.

Rhode ve ark'nın çalışmasına benzer şekilde (66) migren hastalarımızın HBS şiddet skorları, kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

HBS, auralı migrenli olgularda, aurasız migrenlilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sıkı ($p=0,001$). Her ne kadar Rhode ve ark (66), migren tipiyle HBS arasında bir ilişki olmadığını söyleseler de, Larner auralı migren ve HBS birlikteliği olan bir aile tanımlamıştır (70).

Kranial MRI'da nonspesifik lezyon olan migrenli hastalarda, HBS istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.005$). Literatürde HBS ve

migren ilişkisinde kranial MRI bulgularına değinen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak depresyonda bazı hastalarda subkortikal beyaz cevher lezyonlarının sıklığında artış görülmüştür (71). Fibromiyaljide de gri madde yoğunluğunda değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin dopamin metabolizmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (72).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Migren hastalarında HBS, fibromyalji ve depresyon sıklığı artmıştır. Bu artışın dopaminerjik sistemle ilgili olması olasıdır.
2. HBS olan migren hastalarının yaş ortalaması daha yüksekti ve daha uzun süredir migren baş ağrıları vardı.
3. HBS olan ve olmayan migrenli hastalar arasında baş ağrısına ait özelliklerden sadece iç sıkıntısı ve seyahat etme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.
4. Kranial MRI'da nonspesifik lezyonu olan migrenlilerde ve auralı migrenlilerde HBS daha sıklı.

KAYNAKLAR

1. Alpay K, Ertaş M; Yiyeceklerin Migren Ataklarının Tetiklenmesindeki Rolünün Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul- 2009
2. Cooper J, Bloom F, Roth R. The biochemical basis of neuropharmacology, Oxford University press, .996
3. Keibian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. Nature .979
4. D'Andrea G, Granella F, Perini F ve ark. Platelet levels of dopamine are increased in migraine in cluster headache. Headache 2006; 46:585–91.
5. Fanciullacci M, Alessandri M, Del Rosso A. Dopamine involvement in the migraine attack. Funct Neurol 2000; 15 (Suppl. 3):171–81.
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB ve ark. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum 1990;33:160-72.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. ve ark. An Inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961Jun;4: 561–571.
8. Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless Legs Syndrome Is Common among Female Patients with Fibromyalgia. Eur Neurol 2009;61:107–111
9. Sabayan B, Bagheri M, Haghighi AB. Possible joint origin of restless leg syndrome (RLS) and migraine. Medical Hypotheses (2007) 69, 64–66
10. Rhode AM, Hösing VG, Happe S ve ark. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome—a case–control study. Cephalalgia, 2007, 27, 1255–1260
11. Lance JW, Mechanism and management of headache. 1998: BH Oxford 158-175.
12. Silberstein SD, Young SD, Young WB, Migraine aura and prodrome. Sem Neurol 1995; 45: 175-82.
13. Olesen J, Hansen P, Welch KMA, The Headaches. 1993: Raven Press. New York. 437-543.
14. Headache Classification Committee of the International Headache, Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. Cephalalgia, 1988. 8: p. 13-39.
15. Joutel A, Bousser MG, Biousse V ve ark. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nat Genet, 1993. 5: p. 40-45.

16. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN ve ark. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*, 1996. Nov 1;87(3): p. 543-52.
17. Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, ve ark.. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology*, 1997. Nov;49(5): p. 1193-5.
18. Lopes LA, Lins CM, Adeodata VG ve ark. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2633–6.
19. Terwindt GM, Ophoff RA, Van Eijk R, ve ark. Dutch Migraine Genetics Research Group, Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology*, 2001. Apr 24;56(8): p. 1028-32.
20. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, ve ark. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology*, 1998. May;50(5): p. 1428-32.
21. Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA ve ark. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet*, 2002. Mar;70(3): p. 652-62.
22. Goadsby Pj, Lipton RB, Ferrari MD, Migraine- a current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257-70
23. Bergerot A. Storer RJ, Goadsby PJ, Dopamin inhibits trigeminovascular transmission in the rat. *Ann Neorol* 2007; 61: 251-62
24. Akerman S, Goadsby PJ. The role of dopamine in a model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314:162–9.
25. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine, *BMJ* 1980; 281: 658-60
26. Serra G, Collu M, Gessa GL. Yawning is elicited by D2 dopamine agonists but is blocked by the D1 antagonist, SCH 23390. *Psychop-harmacology (Berl)* 1987; 91:330–3.
27. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl. 1):9–160.
28. Bes A, Dupui P, Guell A ve ark. Pharmacological exploration of dopamine

- hypersensitivity in migraine patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986; 6:189–92.
29. Calabresi P, Silvestrini M, Stratta F ve ark. Deprenyl test in migraine: neuroendocrinological aspects. *Cephalalgia* 1993; 13:406–9.
 30. Nappi G, Savoldi F, Bono G ve ark. Reserpine—headache and PRL release in migraine. *Headache* 1979; 19:273–7.
 31. Murialdo G, Martignoni E, De Maria A ve ark. Changes in the dopaminergic control of prolactin secretion and in ovarian steroids in migraine. *Cephalalgia* 1986; 6:43–9.
 32. Spano PF, Govani S, Trabucchi M. Studies on the pharmacocological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv biochem Psychopharmacol* 1978; 19:155-65
 33. Van Tol HH, Bunzow Jr, Guan Hc ve ark. Cloning of the gene for o human dopamin receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350; 610-14
 34. Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C ve ark. Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:7491-5
 35. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K ve ark. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16:239
 36. Drummond PD, Lance JW. Neurovascular disturbances in headache patients. *CHn Exp Neurol* 1984; 20:93-9
 37. Del Zompo M, Cherchi A, Paimas MA ve ark. Association between dopamine receptor genes and migraine without aura in a Sardinian sample. *Neurology* 1998; 51:781-6.
 38. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C ve ark. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol* 2006; 13:1009–13.
 39. Callum LK, Fernandez F, Quinlan S ve ark. Association study of a functional

- variant in intron 8 of the dopamine transporter gene and migraine susceptibility. *Eur J Neurol* 2007; 14:706–7.
40. Karwautz A, Campos de Sousa S, Konrad A ve ark. Family-based association analysis of functional VNTR polymorphisms in the dopamine transporter gene in migraine with and without aura. *J Neural Transm* 2007
 41. MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13:124–7.
 42. Dowson A, Ball K, Haworth D. Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (Domperamol) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine: a randomised UK primary care study. *Curr Med Res Opin* 2000; 16:190–7.
 43. McEwen JI, O'Connor HM, Dinsdale HB. Treatment of migraine with intramuscular chlorpromazine. *Ann Emerg Med* 1987; 16:758–63.
 44. Bell R, Montoya D, Shuaib A ve ark. A comparative trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med* 1990; 19:1079–82.
 45. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995; 2:597–602.
 46. Kelly AM, Ardagh M, Curry C ve ark. Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Accid Emerg Med* 1997; 14:209–11.
 47. Yüksel G, Varhbaş F, Karhkaya G. ve ark. Huzursuz bacak sendromu: klinik ve demografik değerlendirme. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.* 2006;9(2): 94-103.
 48. Chokroverty S. Sleep and its disorders. In: Bradley GW, Daroff BR (Ed.). *Neurology in Clinical Practice*. 5. Edition, Philadelphia: Butterworth-Heinemann Elseiver 2008: 1947-2009
 49. Merlino G, Valente M, Serafini A. ve ark. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007; 28: 37-46
 50. Vaeroy H, Helle R, Forre Q ve ark.: Elevated CFS levels of substance P and high incidence of Rayneud fenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 32: 21-6, 1988

51. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L ve ark. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 86-93.
52. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65: 1652-1653.
53. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E. ve ark. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2 Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. *Multiple sclerosis in clinical practice*. Martin Dunitz press, UK, 2003:103-131
54. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. *Multiple sclerosis in clinical practice*. Martin Dunitz press, UK, 2003:103-131
55. The international Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the international Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2003;4: 121-132.
56. Restless Legs Syndrome (RLS): The continuing development of diagnostic standards and severity measures. Editorial. *Sleep Medicine* 2003; 4: 95-97.
57. Tison F, Crochard A, Leger D ve ark. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT study. *Neurology* 2005; 65:239–46.
58. Högl B, Kiechl S, Willeit J ve ark. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005; 64:1920–4.
59. Jacome DE. Blepharoclonus, pseudoasterixis, and restless feet. *Am J Med Sci* 2001; 322:137–40.
60. Young WB, Piovesan WJ, Biglan KM. Restless legs syndrome and drug-induced akathisia in headache patients. *CNS Spectr* 2003; 8:450–6.
61. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J ve ark. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev* 2006; 10:153–67.
62. Barriere G, Cazalets JR, Bioulac B ve ark. The restless legs syndrome. *Prog Neurobiol* 2005; 77:139– 65.
63. Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, Fogel W ve ark. Restless legs syndrome—

new insights into clinical characteristics, pathophysiology, and treatment options. *J Neurol* 2004; 251:39–43.

64. Noble EP. D2 Dopamine Receptor Gene in Psychiatric and Neurologic Disorders and Its Phenotypes. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 116B:103–125 (2003)
65. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. ve ark. An Inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961Jun;4: 561–571.
66. Russell IJ, Orr MD, Littmann B et al: Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 37: 1593-1601,1994
67. Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB ve ark. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia*. 2010 Jun 2.
68. Frediani F, Villani V. Migraine and depression. *Neurol Sci*. 2007 May;28 Suppl 2:S161-5.
69. Rains JC, Poceta JS. Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. *Headache*. 2006 Oct;46(9):1344-63.
70. Wood PB, Glabus MF, Simpson R ve ark. 2.nd Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *J Pain*. 2009 Jun;10(6):609-18.
71. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL ve ark. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15. ed., New York: McGraw-Hill, 2001: 2542-2557.
72. Gilliland BC, Braunwald E, Fauci AS ve ark. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15. ed., New York: McGraw-Hill, 2001: 2005-2016.

BAŞ AĞRISI ANKET FORMU

1. Baş ağrılarınız ilk ne zaman (veya kaç yaşında) başladı?

2. Ne sıklıkta başınız ağrıyor? Aşağıdaki ifadelerden sizin için en uygun olanı seçiniz.

- a. Çok nadir (6 ayda bir ya da daha seyrek) başım ağrır
- b. Ayda yaklaşık 1–3 defa başım ağrır
- c. Haftada yaklaşık 1–4 defa (belittiniz...) başım ağrır
- d. Haftada yaklaşık en az 5 defa (hemen her gün) başım ağrır
- e. Halen hiç kesintisiz her gün başım ağrımakta
- f. Düzensiz aralıklarla başım ağrır (açıklayınız ...)

3. Ağrılarınız başınızın neresinden başlıyor

- a) Alın b) Şakak c) Göz çevresi d) Ense e) Boyun f) Sirt
- g) Başın tepe kısmı h) Başın her tarafından

4. Baş ağrınız

- a) Tek taraftan b) İki taraftan birden aynı anda başlıyor

5. Belli bir yerden başlıyorsa, sonra nereye yayılıyor?

Belirtiniz...

6. Baş ağrınız yaklaşık ne kadar sürüyor?

- a) ...dakika b) ...saat c) ...gün d) Hiç kesilmiyor e) Diğer (açıklayınız ...)

7. Ağrı başınızın tek tarafına geliyorsa:

- a) Yalnız sola b) Daha çok sola c) Yalnız sağa
- d) Daha çok sağa e) Her iki taraftan aynı sıklıkta
- f) Her iki tarafa birden geliyor, ancak; i) Sağda ii) Solda, daha şiddetli

8. Ağrıdan hemen önce veya ağrı ile birlikte; gözünüzün önünde,

- a) Parlak b) Renkli c) Renksiz ışıklar d) Zikzaklı parlak çizgiler
- e) Tek leke f) Siyah lekeler g) Bulanık görme
- h) Sağ veya sol tarafı görememe var mı? 1) Vücudun tek tarafında i) Güçsüzlük
- ii) Uyuşma, keçeleşme oluyor mu?

9. Belirtilerin yaklaşık süresi

- a)dakika b)...saat c)gün d) Ağrıyla eş zamanlı

10. Baş ağrınız

- a) Zonklayıcı b) Sıkıştırıcı c) Batıcı d) Yanıcı e) Künt

11. Ağrı

- a) Hafif b) Orta şiddette c) Şiddetli d) Çok şiddetli

12. Baş ağrısı sırasında var olanları işaretleyiniz

- a) Bulantı b) Kusma c) Işığa duyarlılık d) Sese duyarlılık e) Çift görme
f) Kokulara duyarlılık (ne tür kokular...) g) Göz kapağında düşme
h) Göz kararması i) Burun akıntısı j) Bilinç bulanıklığı
k) İyitme azalması l) Kulak çınlaması
m) Tüm vücutta uyuşma n) Karın ağrısı o) İştah azalması ö) Sara nöbeti
p) Karında bacaklarda şişme r) Unutkanlık s) Uykusuzluk ş) Aşırı uyku hali
t) İshal u) Unutkanlık ü) Uykusuzluk v) Aşırı uyku hali
y) Diğer (belirtiniz)

13. Baş ağrısından önceki saatlerde veya günlerde baş ağrısının geleceğini haber veren belirti var mı? Varsa işaretleyiniz.

- a) Açlık hissi b) İç sıkıntısı c) Aşırı sevinç d) Diğer (belirtiniz...)

14. Aşağıdaki sebeplerden hangileri ile ağrınız arasında ilişki saptadınız?

- a) Baş hareket ettirme b) Öksürme, hapsirme, ıkınma c) Belli kokular
d) Işık e) Gürültü f) Ruhsal stres g) Okuma, ders çalışma
h) Sıcak hava i) Soğuk hava j) Adet görme k) Hava değişiklikleri
l) Banyo yapma m) Yorgunluk n) Spor yapma o) Alkol
p) Kahve-çay q) Sigara r) Uykusuzluk s) Çok uyuma
t) Heyecanlanma u) Seyahat etme v) Yüksek ateş w) Geniz akıntısı
x) Bazı yiyecekler (belirtiniz.....) y) Diğer (belirtiniz.....)

15. Ağrınızı geçirmek için neler yapıyorsunuz?

- a) Uyumak b) Dinlenmek c) Karanlık ve sessiz bir yere geçmek d) Masaj
e) Başını sarma f) Başa sıcak ya da soğuk kompres uygulamak g) Temiz hava
h) Ağrı kesiciler (bir hafta içindeadet) i) Diğer (belirtiniz)

16. Daha önce baş ağrısı nedeniyle ne tür tedavi gördünüz?

- a) Hiç doktora başvurmadım
b) Nörolog tarafından önerilen ilaçları aldım (belirtiniz.....)
c) Diğer hekimler (dahiliye, beyin cerrahi, pratisyen hekim vs.) tarafından önerilen ilaçları aldım (belirtiniz.....)

- d) Fizik tedavi gördüm e) Akapunktur tedavisi gördüm
f) Diğer (belirtiniz)

17. Ailede başı zaman zaman nöbet şeklinde ağrıyan birinci derecede yakınlarınız var mı?

- a) Anne yaşı: d) Kardeş (yaş ve cinsiyet)
b) Baba yaşı: e) Evlat (yaş ve cinsiyet)
c) Eş yaşı:

18. Şimdiye kadar geçirmiş olduğunuz bedensel ve ruhsal rahatsızlıklar ve geçirdiğiniz yıllar

Ek 2

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

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 dâhil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o maddenin yanındaki harfin üzerine (X) işareti koyunuz.

1-	0	Kendimi üzgün hissetmiyorum
	1	Kendimi üzgün hissediyorum
	2	Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum
	3	Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum
2-	0	Gelecekte umutsuz değilim
	1	Geleceğe umutsuz bakıyorum
	2	Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok
	3	Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek
3-	0	Kendimi başarısız görmüyorum
	1	Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır
	2	Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum
	3	Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum
4-	0	Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum
	1	Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum
	2	Artık hiçbir şeyden gerçekten zevk alamıyorum
	3	Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı
5-	0	Kendimi suçlu hissetmiyorum
	1	Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor
	2	Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum
	3	Kendimi her an için suçlu hissediyorum
6-	0	Cezalandırıldığımı düşünmüyorum
	1	Bazı şeyler için cezalandırılabileceğimi hissediyorum
	2	Cezalandırılmayı bekliyorum

	3	Cezalandırıldığımı hissediyorum
7-	0	Kendimden hoşnuttum
	1	Kendimden pek hoşnut değilim
	2	Kendimden hiç hoşlanmıyorum
	3	Kendimden nefret ediyorum
8-	0	Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum
	1	Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum
	2	Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum
	3	Her kötü olayda kendimi suçluyorum
9-	0	Kendimi öldürmek gibi düşüncelerin yok
	1	Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam
	2	Kendimi öldürmeyi isterdim
	3	Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm
10-	0	Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum
	1	Eskisine göre şu sıralar daha fazla ağlıyorum
	2	Şu sıralarda her an ağlıyorum
	3	Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum
11-	0	Her zamankinden daha sinirli değilim
	1	Her zamankinden daha kolay sinirleniyor ve kızıyorum
	2	Çoğu zaman sinirliyim
	3	Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum
12-	0	Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim
	1	Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim
	2	Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim

EK 3

ANKSİYETE DUYARLILIĞI ÖLÇEĞİ

0: Çok az 1: Az 2: Orta 3: Belirgin 4: Çok fazla

1- Sınırlı görünmemek benim için önemlidir	0	1	2	3	4
2- Bir iş üzerinde zihnimi toparlayamadığım anlarda aklımı kayırabileceğim konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4
3- Titrediğimi hissetmek beni korkutur	0	1	2	3	4
4- Başkaları kadar mutlu olmak isterdim	0	1	2	3	4
5- Duygularımı kontrol altında tutmak benim için önemlidir	0	1	2	3	4
6- Kalbimin hızlı çarpması beni korkutur	0	1	2	3	4
7- Midemin guruldaması beni utandırır	0	1	2	3	4
8- Bulantı hissetmek beni korkutur	0	1	2	3	4
9- kalbimin hızlı çarptığını hissettiğimde kalp krizi geçirdiğim konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4
10-Nefesimin daralması beni korkutur	0	1	2	3	4
11-Midem kötü olduğunda ciddi bir hastalığım olabileceği konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4
12-Zihnimi bir noktada toplayamama beni korkutur	0	1	2	3	4
13-Titremem diğer insanların dikkatini çeker	0	1	2	3	4
14-Olağan olmayan beden duyuları beni korkutur	0	1	2	3	4
15-Sınırlı olduğum zamanlarda akıl hastası olabileceğim konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4
16-Sınırlı olmak beni korkutur	0	1	2	3	4
TOPLAM:					

EK 4:**IRLSSG Değerlendirme 6rneği**

	a) (4)	b) (3)	c) (2)	d) (1)	e) (0)
1. Bacak veya kollarımızdaki HBS Őikâyetleri hangi oranda oluyor?	Çok Şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
2. HBS nedeniyle hangi oranda hareket etme ihtiya duyuyorsunuz?	Çok Şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
3. Hareket ettirmek HBS semptomlarını ne derecede rahatlatıyor?	Hiç rahatlatmıyor	Hafif derecede rahatlatıyor	Orta derecede rahatlatıyor	Tamamen / hemen hemen tamamen rahatlatıyor	HBS yok
4. HBS nedeni ile hangi Şiddette uyku bozukluğu oluyor?	Çok Şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
5. HBS nedeni ile hangi Şiddette yorgunluk/ uykusuzluk oluyor?	Çok Şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
6. Genellikle HBS Őikâyetleriniz hangi Şiddette oluyor?	Çok Şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
7. HBS Őikâyetleriniz hangi sıklıkta oluyor?	Çok Şiddetli (6-7/hafta)	Şiddetli (4-5/hf)	Orta derecede (2-3/hafta)	Hafif (1/hafta veya daha az)	Hiç olmuyor
8. HBS semptomları ne kadar sürüyor?	Çok Şiddetli (8 saat veya daha fazla)	Şiddetli (3-8 saat)	Orta derecede (1-3 saat)	Hafif (1 saatten az)	Hiç olmuyor
9. HBS hangi Şiddette günlük-sosyal aktivitelerinizi etkiliyor?	Çok Şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor
10. HBS nedeniyle ruhsal durumunuz hangi Şiddette etkileniyor? (Anksiyete, depresyon, irritabilite vb)	Çok Şiddetli	Şiddetli	Orta derecede	Hafif	Hiç olmuyor