

Hipnik Baş Ağrısı Tedavisinde Topiramatin Yeri: Polisomnografili Olgu Sunumu

Topiramate for the Treatment of Hypnic Headache: A Case Report, Including Polysomnography

Meliha Tan¹, Sibel Karaca¹, Başak Karakurum Göksel¹, Mehmet Ali Habeşoğlu²

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi,
¹Nöroloji Anabilim Dalı, ²Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Turk Norol Derg 2009;15:140-144

ÖZET

Hipnik baş ağrısı, genellikle ileri yaşlarda ve uyku sırasında görülen, nadir bir primer baş ağrısı formudur. Bu olguların polisomnografik (PSG) kayıtlamaları, baş ağrısı ataklarının sıklıkla REM fazında ortaya çıktığını göstermiştir. Burada, 10 yıldır süren, hemen her gece birkaç kez uykudan uyandıran baş ağrıları hipnik baş ağrısı için Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (International Headache Society; IHS) kriterlerini karşılayan, 69 yaşında erkek bir olgu sunulmuş; lityuma yanıt alınamaması üzerine verilen topiramate 100 mg/gün ile tam düzelme elde edilmiştir. Topiramate tedavisi alınırken yapılan PSG'de baş ağrısı olmamış, topiramate kestiği dönemde tekrarlanan PSG'de, biri REM, diğeri nonREM fazında oluşan iki baş ağrısı atağı kaydedilmiştir. Her iki kayıttta da solunumsal uyku bozukluğu olmadığı, REM ve non-REM uyku sürelerinin normale göre kısaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, topiramatlı PSG'de, hastanın daha az uyandığı ve REM uyku oranının tedavisiz PSG'ye göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, hipnik baş ağrısının uykunun evresiyle değil doğrudan uyku durumuyla ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Hipnik baş ağrısında lityum verilemeyen hastalar için topiramate bir tedavi seçeneği olarak akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipnik bozukluk, birincil, polisomnografi, topiramate.

ABSTRACT

Topiramate for the Treatment of Hypnic Headache: A Case Report, Including Polysomnography

Meliha Tan¹, Sibel Karaca¹, Başak Karakurum Göksel¹, Mehmet Ali Habeşoğlu²

Adana Teaching and Medical Research Center, Faculty of Medicine, University of Baskent,
¹Department of Neurology, ²Department of Chest Diseases, Adana, Turkey

Hypnic headache is a primary, rare headache disorder of the elderly, which occurs during sleep. Polysomnography (PSG) studies have shown that hypnic headache occurs with much greater frequency during REM sleep than during non-REM sleep. We present a 69-year-old male that had been waking from sleep due to headaches that have occurred every night for 10 years and was diagnosed as hypnic headache according to International Headache Society (IHS) criterion. He did not benefit from lithium treatment. After taking topiramate 100 mg/day his headaches disappeared. PSG recordings made while he was taking topiramate showed that he had no headaches. He discontinued topiramate on his own and his headaches returned. Subsequently, three weeks after he stopped taking topiramate, two hypnic attacks were recorded during a second PSG-1 during REM and 1 during non-REM sleep. In two records, both the duration of REM and non-REM sleep were reduced. PSG while the patient was taking topiramate showed a higher proportion of REM sleep and fewer awakenings than did the second PSG. Our findings support the view that hypnic headache attacks arise directly from sleep, not from sleep stages. Changes in sleep physiology in the elderly may contribute to hypnic headache. Topiramate may be an effective alternative treatment for hypnic headache in cases unresponsive to lithium or in those that experience intolerable side-effects.

Key Words: Hypnic disorders, primary, polysomnography, topiramate.

GİRİŞ

İlk kez 1988 yılında Raskin tarafından, uykudan uyanıran ve en fazla bir saat süren, tüm başı içine alan künt baş ağrısı, hipnik baş ağrısı (HB) olarak adlandırılmıştır (1). Daha sonra artan olgu sunumları ve çalışmalar ışığında Uluslararası Baş Ağrısı Derneği [International Headache Society (IHS)] tarafından 2004 sınıflamasında diğer primer baş ağrıları grubu içerisinde tanımlanmıştır (2). Bu tanımlamaya göre HB, 50 yaş üzerindeki bireylerde, ayda ≥ 15 kez görülen ve gece uykudan uyanıran, 15 dakikadan uzun süreli, otonomik bulguların eşlik etmediği primer baş ağrısı formudur (Tablo 1). HB genel popülasyonda olduğu gibi, baş ağrısı polikliniklerinde de düşük (%0.07-0.3) oranlarda tanınmaktadır (3-6). En önemli özelliği uyuduktan sonra daima aynı saatlerde ortaya çıkmasıdır. Bu nedenle çalar saat baş ağrısı olarak da isimlendirilmektedir (3). HB'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır ancak uyku ile ilişkili olması sirkadyen ritm bozukluğu olduğunu düşündürmektedir (7). Genellikle gece yatarken alınan 300-600 mg lityum HB tedavide etkili olmaktadır (4,6,7). Ancak, ileri yaşlarda uzun süreli lityum kullanımının yan etkileri tolere edilememektedir (3). Son yıllarda, topiramate ile düzelen HB'li iki olgu yayınlanmıştır (8,9).

Bu çalışmada, 10 yıllık HB'si olan ve topiramate tam yanıt veren bir olgu tanımlanmıştır. HB'nin klinik ve polisomnografik (PSG) özellikleri bu olgu temelinde tartışılmıştır.

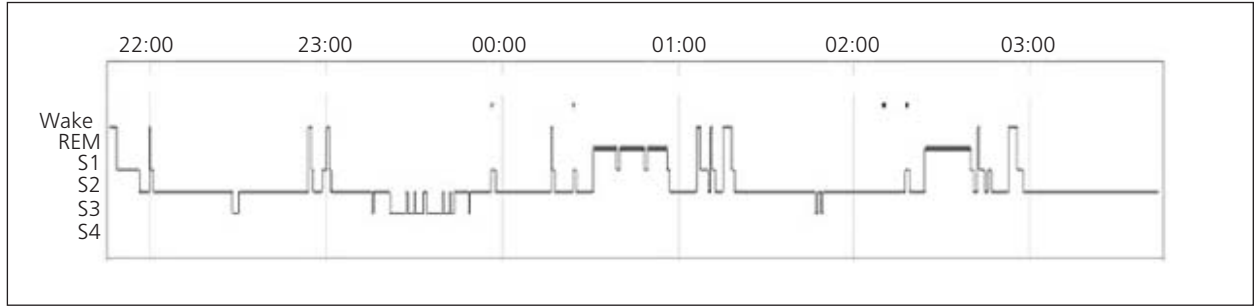
OLGU

Altmış dokuz yaşında sağ eli erkek hasta, 10 yıldır süregelen baş ağrısı nedeniyle 1.5 yıl önce kliniğimizde değerlendirildi. Her gece uyuduktan yaklaşık üç saat sonra başlayan, her zaman sağ şakağından kulağına doğru yayılan, künt karakterde baş ağrısının olduğu öğrenildi. Bu ağrının yarım saat kadar sürdüğünü ve tekrar uykuya daldıktan bir saat sonra baş ağrısı ile uyandığını, bu atakların gecede 2-3 kez tekrar ettiğini belirtiyordu. Gündüz uykularında da aynı ağrı ile uyandığı öğrenildi. Hasta, ağrı şiddetini görsel ağrı ölçeğinde 10 üzerinden 8-9 olarak değerlendirdi. Bulantı-kusma, fotofobi, fonofobi, gözde yaşarma ya da kızarıklık, göz kapağında düşmenin ağrıya eşlik etmediğini ve ağrı kesicilerin faydası olmadığını belirtti. Daha önce koruyucu tedavi olarak kullandığı amitriptilin, verapamil ve flunarizinden yararlanmadığı öğrenildi. Nörolojik muayene, bilgisayarlı beyin tomografisi ve laboratuvar incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Labil hipertansiyon atakları nedeniyle hastaya 24 saatlik kan basıncı kaydı yapılarak, gündüz saatlerinde 160/98 mmHg'ya kadar yükselen değerler ölçüldü. Ancak baş ağrısı ataklarını içeren saatlerde kan basıncı değerlerinin 120/80 mmHg'nın üzerine çıkmadığı gözlemlendi. Hipertansiyon tedavisi için 50 mg losartan potasyum ile 12.5 mg hidroklorotiazid kombinasyonu başlandı ve takibinde kan basıncı değerleri yüksek seyrettiğinden ilaç dozu 100/12.5'e artırıldı. Uygun kan basıncı kontrolüne rağmen baş ağrıları devam eden hastaya, bir ay süreyle lityum 300 mg/gün verildi. Ellerinde hafif tremor başlaması ve tedaviden fayda görmemesi üzerine topiramate 25 mg/gün başlandı ve doz kademeli olarak 100 mg/güne artırıldı. Tedaviden 15 gün sonraki izlemde baş ağrısında belirgin azalma kaydedilen hastanın bir ay sonra baş ağrısının tama yakın kaybolduğu görüldü. PSG'de de baş ağrısı saptanmadı (Şekil 1). Poliklinik takiplerinde ilacı temin edemediği üç haftalık dönemde aynı şekilde baş ağ-

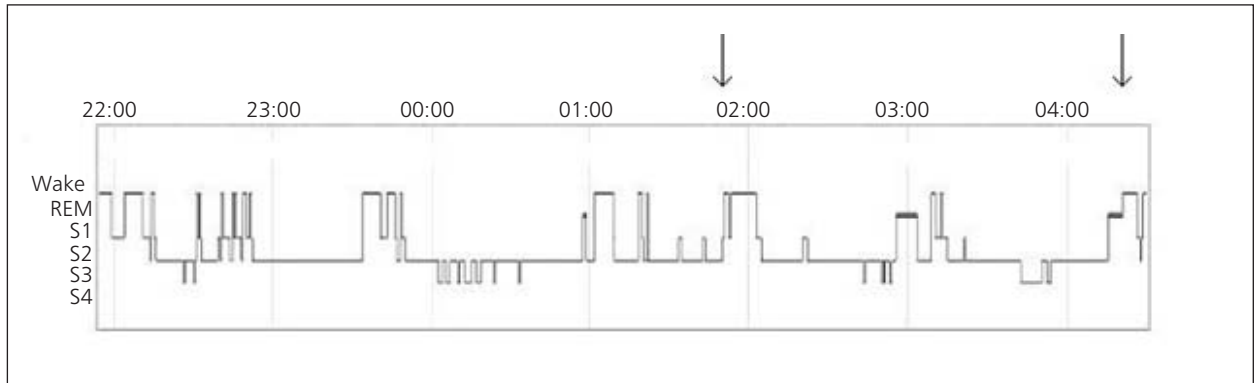
Tablo 1. Hipnik baş ağrısı için IHS-II tanı kriterleri (IHS 2004)*

- A.** B-D'yi içeren bütün ölçütleri karşılayan künt baş ağrısı
- B.** Sadece uykuda gelişen ve hastayı uyanıran baş ağrısı
- C.** Aşağıdaki özelliklerin en az ikisinin olması
 - Ayda 15 defadan sık olması
 - Uyandıktan sonra 15 dakikadan fazla sürmesi
 - 50 yaşından sonra başlaması
- D.** Otonomik belirti olmayacak ve bulantı, fotofobi veya fonofobiden en çok birisi olabilir
- E.** Başka bir neden olmayacak

* 11 no'lu kaynaktan alınmıştır.
IHS: Uluslararası Baş Ağrısı Derneği.



Şekil 1. Topiramate etkisi altında iken yapılan polisomnografide hiç baş ağrısı atağı olmamıştır. Uyanıklık (wake), REM uykusu, non-REM uykusunun evrelerini (S1, S2, S3, S4) göstermektedir.



Şekil 2. Topiramate kesildikten üç hafta sonraki polisomnografik kayıta birincisi non-REM, ikincisi REM'de olan baş ağrısı ataklarının başlangıcı oklarla işaretlenmiştir. Uyanıklık (wake), REM uykusu, non-REM uykusunun evrelerini (S1, S2, S3, S4) göstermektedir.

rılarının tekrarladığı öğrenildi. Bu ilaçsız dönem sonunda tekrarlanan PSG kaydında, hastanın biri non-REM, diğeri REM döneminde olmak üzere iki kez baş ağrısı olduğu belirlendi (Şekil 2). Birinci baş ağrısının hasta uyuduktan 3.5 saat sonra saat 01.45'te non-REM fazında başladığı ve yarım saat içinde kendiliğinden azaldığı, hastanın uykuya tekrar daldığı izlendi. İkinci baş ağrısı atağı ise saat 04.30 sıralarında REM uykusundan hemen sonra başlamıştı. Baş ağrıları klinikte tariflenen ağrıları ile benzer özellikteydi. İkinci atak sonrasında hastanın isteğiyle inceleme sonlandırıldı. İki PSG kaydındaki uyku parametreleri ile ilgili değerler Tablo 2'de verilmiştir. Hastanın REM uykusunun tedavili ve tedavisiz dönemlerde, normalin altında olduğu

ancak tedavi alırken REM uyku oranının (%11.2), tedavisiz döneme göre (%4.4) belirgin olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ayrıca non-REM 3-4 süresinin iki kayıt sırasında oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Baş ağrısına yol açabilecek solunum bozukluğu görülmemekle beraber oksijen saturasyonunun tedavisizken daha düşük olduğu kaydedilmiştir. Uyku etkinliği, ilaçsız dönemdeki kayıta ilaçlı dönem PSG'ye göre %96.6'dan %86.7'ye düşmüş ve hastanın tedavili iken beş kez (uyanık kalma süresi toplam 11.5 dakika), tedavisiz durumda ise 11 kez (uyanık kalma süresi toplam 52 dakika) uyandırdığı gözlenmiştir. Her iki PSG kaydında periyodik bacak hareketleri izlenmemiştir.

Tablo 2. Topiramate kullanırken birinci PSG ve tedavisiz ikinci PSG'deki uyku parametreleri

	UE	TUS	NREM1	NREM2	NREM3-4	REM	SaO ₂	SaO ₂ REM	AHI
Normal değerler	80 ± 2.0	350 ± 5.5	9.7 ± 4.4	45.5 ± 10.8	20.8 ± 3.7	23 ± 5.2	96 ± 3	95.8 ± 2.5	< 5
1. PSG (tedavili)	96.8	343.4	8.3	73.6	6.8	11.2	94.0	94.1	3.2
2. PSG	87	340	10.9	78.1	6.6	4.4	91.6	91.7	3.5

UE: Uyku etkinliği, TUS: Tüm uyku süresi (dakika), NREM1, NREM2, NREM3-4 ve REM: Uyku evrelerinin uyku süresine oranları (%), SaO₂: Tüm uyku süresince ortalama oksijen saturasyonu, SaO₂REM: REM sırasındaki ortalama oksijen saturasyonu, AHI: Apne/hipopne indeksi.

TARTIŞMA

Sunulan olgu HB için IHS ölçütlerini karşılamaktadır. Hastanın ağrısı unilateral olup, başın sağ yarısını içermektedir. HB'li olguların %39'unda en çok sağda olmak üzere tek taraflı baş ağrısı bildirilmiştir (4). Tek taraflı baş ağrıları; genellikle aynı saatlerde tekrarlama eğilimi gösteren, 120 dakika kadar sürebilen ve yine tek taraflı olup lityum verilmesiyle düzelen küme baş ağrısından ayırt edilmelidir. Olgumuzda otonomik bulguların olmayışı HB lehinedir. Paroksizmal hemikrania tek taraflı baş ağrısı olgularında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir durumdur. HB ile küme baş ağrısı ve paroksizmal hemikrania arasındaki en önemli farklılıklar; HB'de ağrı şiddetinin diğerlerine göre daha düşük oluşu ve otonomik bulguların olmayışıdır. Literatürde, HB'li olguların %6.5'inde göz yaşarması %3.2'sinde pitozis bildirilmiştir. HB'li olguların %31'i şiddetli ağrıdan yakınmaktadır (4). Bizim olgumuzda da ağrı şiddetli olup, görsel ağrı ölçeğinden 8-9 puan almaktadır. Diğer trigeminal otonomik sefaljilerde de nadiren sadece gece ağrıları olabileceğinden ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Migren ve gerilim tipi baş ağrısındaki bazı özellikler HB'ye eşlik edebilmektedir, bu nedenle hastalar migren ve gerilim tipi baş ağrıları yönünden de değerlendirilmelidir (7).

HB genellikle ileri yaşlarda görülmektedir. Yetmiş bir olguluk geniş bir seride ortalama görülme yaşı 63 ± 11 bulunmuştur (4). On yedi olguluk küçük bir seride ise 71.6 ± 8.6 gibi daha ileri bir yaş ortalaması tespit edilmiştir (6). Yaşla birlikte sıklığı giderek artan hipertansiyonun, ileri yaşlarda görülen HB ile birlikteliği şaşırtıcı değildir. Ancak sadece gece uykuda kan basıncı yüksekliğinin eşlik ettiği baş ağrısı ile karakterize noktürnal hipertansiyon sendromu HB'den ayırt edilmelidir (10). Bu amaçla, 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapılmakta ve baş ağrısı antihipertansif ilaçlarla düzeltilmektedir. Sunulan olguda hipertansiyonun baş ağrısı nedeni olmadığı 24 saatlik kan basıncı kaydı ile gösterilmiştir.

PSG, baş ağrısına yol açabilen uyku ile ilişkili solunumsal olayları ayırt etmek ve HB'nin uykunun hangi evresi ile ilgili olduğunu anlamakta faydalı bir yöntemdir. Dodick, üç olgusunun birinin PSG'sinde ağır oksijen desatürasyonu ile birlikte REM fazında HB atağı yakalamıştır. Bu olguda HB, nazal CPAP (continuous positive airway pressure) ve oksijen ile tamamen düzelmiştir (11). Evers ve arkadaşlarının yayınladığı başka bir olguda düşük oksijen satürasyonunun yükseltilmesi baş ağrısında değişiklik oluşturmamıştır (5). Liang ve arkadaşları, 17 olguluk HB serilerindeki yedi hastada apne-hipopne indeksi (AHI)'ni beşin üzerinde bulmuş, ancak hiçbirinde etkin tedavi gerektirecek düzeyde solunum problemi olmadığını bildirmişlerdir (6). Manni ve arkadaşları, HB ile uykunun solunum bozuklukları arasında zamansal bir ilişki bulamamışlardır (12). Sunulan olguda, AHI beşin altında bulunmuş ve santral apne hiç kaydedilmemiştir.

Hastamızın tedaviyi kestiği ikinci PSG kaydında, hem non-REM fazında, hem de REM fazı sonunda baş ağrısı gelişmesi dikkat çekicidir. İlk PSG çalışmalarında HB ataklarının daha çok REM uykusu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (11,13). Ağrı yollarının modülasyonunda rol oynadıkları bilinen dorsal rafe ve lokus soruleus seruleus nöronlarının REM uykusunun sonunda tekrar aktive olmalarının bu duruma neden olduğu ileri sürülmüştür (11,13). Ancak daha sonra yapılan PSG çalışmalarında, bizim olgumuzda olduğu gibi non-REM fazında da HB kaydedilmiştir (4,6,12). Bu bulgular HB'nin uykunun evreleri ile değil, doğrudan uyku ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Liang ve arkadaşları, HB ataklarının, ağrı eşliğinin derin uykuya göre daha düşük olduğu, uyanıklığa yakın hafif uyku evrelerinde (non-REM I, II veya REM) olduğunu bildirmişlerdir (6). Yaş ilerledikçe, sirkadyen ritmi kontrol eden ve melatonin salınımından sorumlu olan suprakiazmatik nükleustaki nöronların azaldığı ve uyku-uyanıklık döngüsünün değiştiği gösterilmiştir (14). Yaşla birlikte derin uykunun (non-REM 3-4) belirgin şekilde azalmasının, ağrı eşliğinin düşük olduğu daha yüzeysel bir uyku döngüsüne neden olabileceği ileri sürülmüştür (7). Sunulan olguda, hem tedavili, hem de tedavisziz her iki PSG'de de non-REM 3-4 uyku oranlarının oldukça düşük olduğu kaydedilmiştir (Tablo 2). Uykudan uyanma sıklığı yine yaşla birlikte artmaktadır (14). Tedavili ilk PSG'de, olgumuzun beş kez uykudan uyanıldığı, bu dönemlerde toplam 11.5 dakika uyanık kaldığı, ancak tekrar uykuya daldığı izlenmiştir. Bu durum hastanın yaşına ve/veya alışkın olduğu yer dışında, yabancı bir mekanda uyumasına bağlı olabilir. Ancak, tedaviszizken uyanma sayısının ve uyanık kalma süresinin (baş ağrısı dönemi dahil toplam 52 dakika) tedavili duruma göre belirgin derecede yüksek olduğu izlenmiştir (11). Ayrıca REM uyku oranının, ikinci PSG'de tedavili birinci PSG'ye göre daha düşük olduğu kaydedilmiştir (Tablo 2). Bu bulgular, topiramatin uyanma sıklığını azalttığını ve REM uyku miktarında artışa neden olabileceğini düşündürmektedir.

HB profilaksisinde etkin ilaç lityumdur (4,6,7,11). İndometazin, kafein ve flunarizin ile de yararlı sonuçlar elde edilmiştir (4,7,15,16). Ancak kalsiyum kanal blokerleri, amitriptilin ve steroidlerin de nadiren etkili olduğu bildirilmiştir (4,7). Voltaj kapılı sodyum kanallarını, glutamat salınımını ve karbonik anhidraz enzimini inhibe eden, bunun yanında GABA ile oluşan klor girişini artıran antiepileptik bir ilaç olan topiramate migren profilaksisinde kullanılmaktadır (17,18). HB'li bir olguda lityumun yan etkileri (tiroid hormon değerlerini düşürmesi, vertigo ve ellerde titreme) nedeniyle topiramate verilmiş ve 100 mg/gün ile düzelmeye saptanmıştır (9). Son günlerde bildirilen başka bir olguda ise lityum etkili olmamış ve yatmadan önce verilen 25 mg topiramate ile HB'si tam düzelmiştir (8). Sunulan olguda, lityum dahil olmak üzere etkinliği denenmiş birçok ilaç yararlı olmazken, 100 mg/gün topiramate HB'sini iyileştirmiştir.

Sonuç olarak; HB, tek taraflı ve oldukça şiddetli olabilen bir primer baş ağrısıdır. HB, küme baş ağrısı, paroksizmal hemikrania, trigeminal otonomik sefaljiler, gerilim tipi ve migren gibi baş ağrısı türleri ile ortak özellikler gösterebilmektedir. Bununla birlikte HB'de otonomik bulguların görülme oranları oldukça düşüktür. İleri yaşta görülen baş ağrılarının 24 saatlik kan basıncı kaydı yapılması önerilmektedir; böylece hem hipertansiyon tanınabilmekte, hem de noktörmal hipertansiyon sendromu ayırt edilebilmektedir. Yine PSG kaydı, gece uykusu sırasında ortaya çıkan baş ağrılarının solunumsal bozukluklarla ilişkisinin ortaya konması açısından gerekmektedir. Bu bağlamda, HB'nin uykusu ile ilişkili solunumsal bozukluklara bağlı olmadığı hatırlanmalıdır. PSG çalışmalarına göre, HB'nin uykunun doğrudan kendisinden kaynaklandığı, belli bir uykusu fazına bağlı olmadığı sonucuna varılabilir. Bizim olgumuzda olduğu gibi, lityumun etkin olmadığı veya yan etkilerinden dolayı kullanılmadığı HB'li olgularda topiramate iyi bir tedavi seçeneği olabilir. Ayrıca, topiramatin ağrı ile birlikte uykusu kalitesini de düzelttiği ileri sürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Raskin NH. The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988;28:534-6.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-1151.
3. Dodick DW, Mosek AC, Campbell JK. The hypnic (alarm clock) headache syndrome. *Cephalalgia* 1998;18:152-6.
4. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: Clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003;60:905-9.
5. Evers S, Rahmann A, Schwaag S, Lüdemann P, Husstedt IW. Hypnic headache-the first German cases including polysomnography. *Cephalalgia* 2003;23:20-3.
6. Liang JF, Fuh JL, Yu HY, Hsu CY, Wang SJ. Clinical features, polysomnography and outcome in patients with hypnic headache. *Cephalalgia* 2008;28:209-15.
7. De Simone R, Marano E, Ranieri A, Bonavita V. Hypnic headache: An update. *Neurol Sci* 2006;27(Suppl 2):144-8.
8. Autunno M, Messina C, Blandino A, Rodolico C. Hypnic headache responsive to low-dose topiramate: A case report. *Headache* 2008;48:292-4.
9. Guido M, Specchio LM. Successful treatment of hypnic headache with topiramate: A case report. *Headache* 2006;46:1205-6.
10. Gil-Gouveia R, Goadsby PJ. Secondary "hypnic headache". *J Neurol* 2007;254:646-54.
11. Dodick DW. Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache* 2000;40:748-52.
12. Manni R, Sances G, Terzaghi M, Ghiotto N, Nappi G. Hypnic headache: PSG evidence of both REM- and NREM-related attacks. *Neurology* 2004;62:1411-3.
13. Pinessi L, Rainero I, Cicolin A, Zibetti M, Gentile S, Mutani R. Hypnic headache syndrome: Association of the attacks with REM sleep. *Cephalalgia* 2003;23:150-4.
14. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM, Silber M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003;43:282-92.
15. Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ. Hypnic headache: Another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache* 2000;40:830-5.
16. Seidel S, Zeitlhofer J, Wöber C. First Austrian case of hypnic headache: Serial polysomnography and blood pressure monitoring in treatment with indomethacin. *Cephalalgia* 2008;28:1086-90.
17. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:120-42.
18. Stark RJ, Stark CD. Migraine prophylaxis. *Med J Aust* 2008;189:283-8.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Meliha Tan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi
Dadaloğlu Mahallesi 39 Sokak No: 6
01250 Yüreğir, Adana/Türkiye

E-posta: meliha_tan@yahoo.com

geliş tarihi/received 21/04/2009

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 02/05/2009