

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

MULTİPL SKLEROZDA BAŞ AĞRISI

Dr. Mine H. SORGUN

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Canan Yücesan

ANKARA

2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimleri ve bilgi birikimlerini bizimle paylaşan değerli hocalarım Nöroloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nermin Mutluer ve tez danışmanım Doç. Dr. Canan Yücesan'a, tez süresince yardımlarından dolayı Prof.Dr.Aytaç Yiğit'e, asistanlığım süresince her konuda ilgi ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim, sabır ve özveriyle tecrübelerini bize aktaran tüm hocalarıma, tezime desteklerinden dolayı Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nihal Kundakçı'a, Psikiyatri Anabilim Dalı öğretimleri Prof.Dr. Yıldırım Beyatlı Doğan ve Doç.Dr.İnci İlhan'a, iyi ve kötü günlerde birlik, beraberlik ve dostluk içinde çalıştığım, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim anneme çok teşekkür ederim.

Dr.Mine H. Sorgun

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	41
6.SONUÇLAR	52
ÖZET	55
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	61
EKLER	
EK 1	68

EK 2	70
EK 3	74
EK 4	71
EK 5	77
EK 6	80
EK 7	81
EK 8	83
EK 9.....	85

KISALTMALAR

MS	Multipl skleroz
RRMS	Relapsing remitting multipl skleroz
SPMS	Sekonder progresif multipl skleroz
PPMS	Primer progresif multipl skleroz
PRMS	Progresif relapsing multipl skleroz
GTBA	Gerilim tipi baş ağrısı
SUNCT	Konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek yanlı nevraljiiform baş ağrısı atakları
SSS	Santral sinir sistemi
MBP	Myelin Basic Protein
INO	İnternükleer oftalmopleji
BOS	Boyun omurilik sıvısı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
OKB	Oligoklonal band
ENMG	Elektronöromiyografi

VEP	Vizüel uyarılmış potansiyeller
BSUP	Beyin sapı uyarılmış potansiyeller
SUP	Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği)
IFN	İnterferon
MG	Myastenia Gravis
BA	Baş ağrısı
IHS	Uluslar arası Baş ağrısı topluluğu
AÜTF	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

TABLÖLAR

	Sayfa No
Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri	22
Tablo 2. Eşlik eden kronik hastalıklar	
Tablo 3. Hastaların kullandığı diğer ilaçlar	24
Tablo 4. Kontrol grubu hastalarının kullandıkları ilaçlar	25
Tablo 5.1 MS ve kontrol grubunda baş ağrısı görülme sıklığı	26
Tablo 5.2 MS ve kontrol grubunda baş ağrısının hastalık başlangıcına göre başlama zamanı	26
Tablo 5.3 MS ve kontrol grubunda baş ağrısı tipleri	27
Tablo 5.4 MS ve kontrol grubunda GTBA ve migren görülme sıklıkları	27
Tablo 6.1 MS seyir biçimlerine göre baş ağrısı tipleri	28
Tablo 6.2 Ataklarla ve ilerleyici seyirli MS tiplerinde GTBA ve migren görülme sıklıkları	29
Tablo 7.1 MS ve kontrol grubunda anamnezde depresyon varlığı ile baş ağrısı ilişkisi	30
Tablo 7.2 MS ve kontrol grubunda hastalık başladıktan sonra anamnezde depresyon varlığına göre baş ağrısı tipleri	30
Tablo 7.3 Hastalık sonrası depresyon ile GTBA - migren ilişkisi	31
Tablo 8.1 MS grubunda hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile MS atağı döneminde görülen baş ağrısı tipi ilişkisi	31
Tablo 8.2 Kontrol grubunda hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile hastalık atağı döneminde görülen baş ağrısı tipi ilişkisi	32
Tablo 9.1 MS hastalarında fonksiyonel sistem bulgularının baş ağrısı varlığı ve tipleri ile ilişkisi	33
Tablo 9.2 MS hastalarında fonksiyonel sistem bulgularının GTBA ve migren ile ilişkisi	34
Tablo 10.1 MS atak döneminde baş ağrısı varlığının beyin MRG bulguları ilişkisi	35
Tablo.10.2 MS atak döneminde GTBA ve migren varlığının MRG bulguları ile ilişkisi	35

Tablo 11.1 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS ve kontrol grubunun özellikleri	36
Tablo 11.2 . Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS ve kontrol grubunda baş ağrısı görülme sıklığı	37
Tablo 11.3 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS ve kontrol grubunda GTBA ve migren görülme sıklıkları	37
Tablo 11.4 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS tiplerinde GTBA ve migren görülme sıklıkları	38
Tablo 11.5 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS hastalarında hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile MS atağı döneminde görülen baş ağrısı tipi ilişkisi	39
Tablo 11.6 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan kontrol hastalarında hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile hastalık atağı döneminde görülen baş ağrısı tipi ilişkisi	39
Tablo 11.7 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS hastalarında fonksiyonel sistem bulguları ile GTBA-migren ilişkisi.....	40
Tablo 11.8 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS hastalarında atak döneminde MRG bulguları ile GTBA ve migren ilişkisi ...	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), genç erişkinlikte başlayan kronik bir hastalıktır. Patolojik olarak santral sinir sistemi beyaz cevherinde multipl alanlarda inflamasyon, demyelinizasyon ve glial skleroz alanları görülür. Klinikte beyin ve spinal kord boyunca özel bölgelerin etkilenmesi sonucu çok çeşitli semptom ve bulgular görülür (1).

Baş ağrısı multipl sklerozun genel semptomları arasında yer almaz. MS ve baş ağrısı ilişkisi hakkındaki ilk makale 1969 yılında yayımlanmıştır (2). Multiple skleroz hastalarında baş ağrısının yaşam boyu prevalansı %4-58 arasında bildirilmiştir (3). Son dönemde yapılan bir çalışmada bu oran %61.8 olarak tesbit edilmiştir (4). MS hastalarında primer baş ağrısı tiplerinin sıklığını araştıran çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmalarda migren %24.6-70, gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) %24-48.2 arasında bildirilmiştir (5,6,7,8).

Relapsing remitting MS (RRMS)'de baş ağrısının, ilk MS semptomları ile beraber başlayabildiğine, baş ağrısının ataklar döneminde rekürrens gösterebildiğine, RRMS ile migren arasında korelasyon olduğuna dair bildirimler mevcuttur (2-5,6,9-18). Baş ağrısı olan MS hastaları ile fonksiyonel sistem tutulumları açısından fark olup olmadığını araştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır (11). Beyin manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) plak yerleşimleri ile baş ağrısı varlığı arasında ilişki inceleyen çalışmalar ve vaka bildirimleri bulunmaktadır (10,12-20). Bazılarında ise beyin sapı ve periakvaduktal gri cevher plağı ile migren, GTBA, küme tipi baş ağrısı ve konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek yanlı nevraljiform baş ağrısı atakları (SUNCT) ilişkisi gösterilmiştir (10,12,14-20). Şiddetli baş ağrısı ile C2 dorsal boynuz lezyonunu ilişkilendiren bir olgu sunumu vardır (16). Bir başka makalede atak sırasında migreni olan 3 olgu sunumundan hareketle, MS'in patogenezinde de migrende olduğu gibi serotenerjik sistemin disregülasyonunun yer alabileceği ileri sürülmüştür(9). Baş ağrısı olanlar ve olmayan MS hastaları arasında psikiyatrik anormallik açısından fark bulunmadığının bildirildiği sadece bir makale bulunmaktadır ancak bu

makalede psikiyatrik anormalliğin hangi durumları içerdiği belirtilmemiştir (11). MS tedavisinde kullanılan İnterferon beta ile varolan baş ağrısının sıklığının artttığı veya yeni baş ağrının ortaya çıktığına dair yayınlar bulunmaktadır (7,8,21-23).

Türkiye’de yaşayan MS hastalarının baş ağrısı hakkında elimizde hiçbir veri bulunmamaktadır. Ayrıca bir santral sinir sisteminin (SSS) inflamatuvar hastalığı olan MS’de görülen baş ağrısının diğer kronik, santral sinir sistemini tutmayan, rekürrens gösteren ve göstermeyen hastalıklarla benzerlik gösterip göstermediği, MS’de görülen baş ağrısının patogenezi hakkında ipucu sağlayabilir; bu konu bugüne kadar hiç çalışılmamıştır.

Türkiye’de yaşayan MS hastalarının baş ağrısı hakkında elimizde hiçbir veri bulunmamaktadır. Ayrıca bir SSS inflamatuvar hastalığı olan MS’de görülen baş ağrısının diğer kronik, santral sinir sistemini tutmayan, rekürrens gösteren ve göstermeyen hastalıklarla benzerlik gösterip göstermediği, MS’de görülen baş ağrısının patogenezi hakkında ipucu sağlayabilir; bu konu bugüne kadar hiç çalışılmamıştır.

Bu çalışmanın primer amacı MS ile SSS’ni etkilemeyen hastalıklar olan psöriyazis ve myastenia gravis içeren kontrol grubu arasında, primer baş ağrısı sıklığı, tipleri ve primer baş ağrısının hastalık başlangıcı ve ataklarla ilişkisinin benzerlik gösterip göstermediğinin test edilmesidir. Çalışmanın sekonder amaçları, farklı MS seyirlerinde (RRMS, SPMS, PPMS, PRMS) görülen baş ağrısı tiplerinin benzerliğinin, RRMS hastalarında migrenin daha sık görülüp görülmediğinin, atakta baş ağrısı varlığı ve tipinin belli bir fonksiyonel sistem tutulumu ve MRG’de lezyon yerleşimi ile ilişkili olup olmadığının, remisyon döneminde görülen baş ağrısı tipinin atakta görülen baş ağrısı tipi ile benzerliğinin, ve depresyon varlığının tüm bu parametrelere etkisi olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

Multipl Skleroz (MS) kronik inflamatuvar bir hastalıktır. SSS beyaz cevher inflamasyonu, demyelinizasyon ve glial sklerozis ile seyreder. Bu hastalıkta beyin ve spinal kordun birden fazla bölgesini etkileyen demiyelizan plaklar mevcuttur. MS'de SSS'nin özellikle beyaz maddesindeki sinir lifleri myelininde harabiyet meydana gelir, ek olarak aksonal yıkım da gelişebilmektedir (1).

MS'de demyelinize plakların yerleşim bölgeleri ile ilişkili olarak nörolojik fonksiyon bozuklukları çeşitlilik göstermekte ve SSS'nde birden fazla ve farklı bölgelerin lezyonuna ait klinik belirtiler görülmektedir (24).

2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Başlangıç yaşı unimodal bir dağılım izler. MS'de semptomların üçte ikisi 20-40 yaşları arasında başlar. Nadiren on yaşından öncesi ve 60 yaşı sonrası saptanır. Kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır ve kadın:erkek oranı 1.4-3.1'dir. Daha ileri yaşlarda ortaya çıkan MS'de cinsiyet oranı eşitlenme eğilimindedir. Çocukluk çağı MS'i de yine kızlarda daha çok görülmektedir (25,26).

Coğrafi dağılım düzensizdir, kuzey ve güneye gidildikçe 65. enlemin üstünde hastalık sıklığı azalsa da, hem kuzeyde hem güneyde hastalık sıklığı enlemle birlikte artar. En sık görüldüğü ülkeler Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Bu ülkelerdeki prevalans 30-80/100000 veya biraz daha fazladır (27,28). Tropikal bölgelerde seyrek. Enlem derecesi gibi buralarda yaşayan insanların ırk özellikleri de önemlidir. Beyazlarda daha sık görülür, buna karşın Asyalılarda ve siyahılarda risk düşüktür (29,30). MS'de ailesel yatkınlık da görülmektedir. İkiz çalışmalarında; monozigot ikizlerde konkordans %25-

34, dizigotlarda %2,4-15'dir (29,30). Multipl genlerin bu genetik yatkınlığı sağladığı düşünülmektedir.

MS prevalansının düşük olduğu ülkelerden, MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerinde bir takım epidemiyolojik çalışmalarda; 14-15 yaşından önce göç edenlerde prevalans, göç edilen ülkeye uymakta, 14-15 yaşından sonra göç edenlerde ise prevalans, terk ettikleri ülkeye uymaktadır. Buna neden olan faktörler ya yaşamın erken dönemlerinde etkili olan bir takım çevresel etmenlerdir, ya da uzun inkübasyon periyodu olan enfeksiyöz (muhtemelen virus) bazı ajanlardır (29,30).

2.1.2. Etiyoloji ve İmmünpatogenez

MS'de viral teori üzerinde durulmaktaysa da bugüne kadar hastaların dokularında virüs izole etmek mümkün olmamıştır. Etiyolojik ajan virüs olsa bile hastalığın aktive olabilmesi için mutlaka sekonder bazı faktörlerin varlığı gerekecektir. Sekonder faktörler içerisinde en popüler olanı hücrel immüniteyle ilgili otoimmün reaksiyonlardır. Normalde T helper ve T suppressor hücreleri arasında B lenfositlere de yansıyan bir denge söz konusudur. MS'de bu denge, çoğu otoimmün hastalıklarda olduğu gibi bozulur. T lenfositler, çok iyi bilinmeyen bazı nedenlerle, myelinde bulunan Myelin Basic Protein (MBP)'e karşı otoreaktif hale gelir. Otoreaktif T hücrelerinin çoğu T helper CD4 yüzey molekülü taşır. Bunlar immün yanıt ürünlerinin oluşmasından sorumludur. CD8 yüzey molekülü taşıyan T suppressor hücreleri ise immün yanıtı frenleyici, sitotoksik etkiye sahiptir (31-34).

MS'de otoreaktif T hücreleri aktive olur, kan-beyin bariyerini geçer ve SSS'ne girer. Mikroglia ve astrositler gibi perivasküler antijen sunan hücrelerdeki hedef antijenlerle birleşir, daha ileri bir stimülasyonla T lenfositlerden proinflamatuvar sitokin salınımı olur (31-34). Normalde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında ince bir denge söz

konusudur. MS'de bu dengenin proinflamatuvar sitokinler lehine bozulması sonucunda demyelinizasyon meydana gelmektedir.

2.1.3. Klinik

Genelde hikayede nörolojik semptomlar başlamadan birkaç hafta veya ay önce büyük fiziksel yorgunluk, enerji yoksunluğu, kilo kaybı, eklem ağrıları olur (1).

Semptom ve Bulgular: Hastaların yarısında başlangıç semptomu ekstremitelerden birinde hissizlik veya güçsüzlük şeklindedir. Sıklıkla pareteziler vardır. Sonuçta klinik tabloda pareteziden plejiye kadar ilerleyen bulgular olabilir. Derin tendon refleksleri genelde korunmuş, hatta artmıştır. Taban derisi cevabı ekstensor olur. Yüzeyel ve derin duylarda kayıp olabilir (1).

Hasta bir bacakta güçsüzlük, koordinasyon bozukluğu, hissizlik, karıncalanmadan bahsederken bilateral Babinski, diğer kortikospinal traktus veya posterior kolumna bulguları olabilir. Boynun pasif veya aktif fleksiyonu ile omuzların altında, sırtta karıncalanma, elektriklenme hissi olur; buna Lhermitte işareti denir. Bu özellikle servikal korddaki demyelinize aksonların basınç veya germeye karşı artmış duyarlılığı nedeni ile olur (1). Hastalar sıcağa maruz kaldığında belirtilerde geçici kötüleşme yaşarlar; buna Uhthoff fenomeni adı verilmektedir (24).

Tüm MS'lilerin %25'inde başlangıç semptomu retrobulber veya optik nörit olabilir. Karakteristik olarak bu hızlı gelişen (saatler günler içinde) ve parsiyel veya total görme kaybına neden olan tablodur. Bazı hastalarda görme kaybından birkaç gün önce orbitada göz hareketleri ve göz küresinin palpasyonu ile artan ağrı olur (1). Monosemptomatik optik nörit hastalarında yapılan kraniyal MRG görüntülemelerinde hiç lezyonu olmayan hastalarda 5 yıl içinde MS gelişme riski %22 iken, bir veya üzerinde lezyon olan grupta bu oran %56'dır (35).Optik nöritli hastaların 1/3'ü iyileşir. Geri kalanların çoğunda optik diskte solukluk ve vizüel kayıp oluşur. Diskromatopsi sık görülen bir bulgudur (1).

MS'in bir diğ er başlangıç şekli akut transvers myelit şeklinde olabilir. Kliniğinde birkaç saat veya gün içinde gelişen paraparezi, gövdede duyu defisiti, sfinkter disfonksiyonu ve bilateral Babinski bulgusu olur (1).

MS'in diğ er başlangıç semptomları yürüyüşte dengesizlik, beyin sapı semptomları (diplopi, vertigo, kusma vb.) ve miksiyon bozuklukları olabilir. Vakaların bir kısmında hemipleji, trigeminal nevralji veya diğ er ağrı sendromları, fasial paralizi, sağırılık ve nöbet olur (1).

Bazen hastalık nistagmus ve ataksiyle başlayabilir. Ekstremitelerde güçsüzlük ve spastisite olabilir veya olmayabilir. Varsa serebellar ve kortikospinal traktus tutulumunu gösterir. Baş ve gövdede ritmik instabilite, kol ve bacaklarda intensiyonel tremor, istemli hareketlerde ve yürüyüşlerde inkoordinasyon olabilir (1).

Serebellar ataksinin en şiddetli formları, kontrolsüz ataksik tremora neden olur ve MS'de görülür. Sorumlu lezyon beyin sapında tegmentum ve dentatorubrotalemik trakt ve bitişiğindeki lezyonlardır. Serebellar ataksi, spinal kord posterior kolumna lezyonları ve beyin sapı medial lemniskus lezyonları nedeni ile olan sensoryal ataksi ile birlikte olabilir (1).

Diğ er bir bulgu diplopidir. En sık medial longitudinal fasikül etkilenmesine bağlıdır ve internükleer oftalmoplejiye (INO) neden olur. MS'de genellikle bilateralidir. Bilateral INO olgularında MS akla gelmelidir (1).

Beyin sapı etkilenmesinin diğ er bulguları; fasial paralizi, sağırılık, tinnitus, kohlear bağlantıdaki etkilenmeden dolayı olan şekillenmemiş işitsel hallüsinasyon, vertigo, vestibüler bağlantıdaki etkilenme nedeni ile olan kusma, nadiren stupor ve komadır. Geçici fasial anestezi veya genç bir insanda olan trigeminal nevralji MS'i akla getirmelidir. Bu intramedüller V. kranial sinir liflerinin etkilenmesi ile olur (1).

Mesane işlev bozukluğu semptomları otonom sistem tutulumuna bağlıdır. İdrar aciliyeti (urgency), pollakuri, inkontinans genelde spinal kord etkilenmesine bağlıdır. Sakral segmentlerin etkilenmesine bağlı üriner retansiyon daha nadirdir. Erkeklerde bu semptomlar sıklıkla impotans ile birlikte (1).

Bir ekstremitede paroksizmal ağrı ve dizestezi, ışık çakmaları, paroksizmal kaşınma, kol, el bileği ve dirsekte fleksiyon, alt ekstremitede ekstansiyon şeklinde tonik nöbetler olabilir (1). MS'in bir semptomu da çok şiddetli yorgunluktur, yaşa bağlı değildir. Otuzlu yaşlarda da, elli yaş üzerinde de olabilir. Özürlülüğe de bağlı değildir (1). Mental semptomlar da sıktır. Depresyon, öforiye göre daha çok olur. Bozulmuş hafıza ve de kognitif fonksiyonlarda kayıp olabilir. Hastada demans gelişebilir (1).

2.1.4. Laboratuvar Bulguları

MS'e spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastaların %40'ında BOS proteini hafif artmıştır. Bu artış 100mg'dan fazla ise başka hastalıklar araştırılmalıdır. Hastaların üçte ikisinde BOS'ta IgG artmıştır. $(BOS\ IgG \times Serum\ albumin) / (Serum\ IgG \times BOS\ albumin)$ formülü ile hesaplanan IgG indeksi de çok önemli bir parametredir. Bu oranın 0,7'den büyük olması intratekal Ig sentezi olduğunu gösterir. MS'lilerde BOS'daki SSS tarafından üretilen gamma globulin elektroforeziste oligoklonal bandı (OKB) oluşturur. IgG indeksinde yükseklik ve oligoklonal bant pozitifliği MS'li hastaların %90'ında gösterilmiştir. BOS'ta mm^3 de 50'den daha az mononükleer pleositozis olabilir; hastaların %66'sında hücre sayısı normaldir (36).

Günümüzde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) beyin, beyin sapı, optik sinir ve spinal kord üzerindeki asemptomatik plakların gösterilmesinde çok duyarlıdır (37-39). T2 ağırlıklı kesitlerde, birçok asimetrik, iyi sınırlı lezyonlar, genellikle periventriküler ve lateral ventriküle dik olarak uzanan oval şekilli lezyonların bulunması MS'i akla gelir. Akut atak döneminde lezyonlarda kontrast madde tutulumu olabilir.

Uyarılmış potansiyeller de tanıya yardımcıdır (39). Örneğin vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP) optik sinir, kiazma veya trakt patolojilerine sensitiftir. Klinik MS'lilerin %85'inde, olası MS'lilerin %58'inde anormal yanıt alınır. En sık bulgu interoküler P100 latans farklılığıdır. P100 dalga şekli korunmuşken latansın uzamış olması, görme yolları üzerinde demyelinizyon olduğunu gösterir.

Beyin sapı uyarılmış potansiyelleri (BSUP); klinik kesin MS'lilerin %67'sinde, olası MS'lilerin %41'inde bozuktur. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SUP) normal klinik sensoriyel bulguları olan MS'lilerin sensoriyel anomalilerini açığa çıkarmak için kullanılır. Klinik MS'lilerin %77'sinde, olası MS'lilerin %67'sinde pozitifdir (40). Günümüzde MS tanısı için kullanılmakta olan Mc Donald kriterlerinde VEP anormallikleri yer alırken BSUP ve SUP anormalliklerine yer verilmemiştir (41).

2.1.5. Klinik Gidiş ve Prognoz

Klinik gidiş dört farklı seyir gösterebilir:

- 1) Atak ve iyileşmelerle (relaps ve remisyonlarla) seyreden form (RRMS)
- 2) Sekonder progresif MS: başlangıçta relaps-remisyon seyri gösterdikten sonra hastalık kronik progresif bir hal alır (SPMS)
- 3) Primer progresif MS (PPMS): Başlangıçtan itibaren progresif seyreder; ataklar görülmez.
- 4) Progresif relapsing MS (PRMS): Başlangıçtan itibaren progresif seyreder ancak arada ataklar da görülür.

MS'den ölüm nadirdir. Aspirasyon veya progresif respiratuvar yetmezlik sonucu olan bronkopnömoniler en sık ölüm nedenidir. Diğerleri kalp yetmezliği, malignensi, septisemi (dekübit ülserleri, üriner enfeksiyonlar nedeniyle) ve suisiddir (1). MS hastalığı ölümcül değildir ve MS grubunda normal popülasyona göre mortalite çok az bir miktar yüksektir (42).

Başlangıçtan itibaren beş yıl geçmesine rağmen minimal özürllülük olması, hastalık başladığında 35 yaş ve altında olması, ilk atağın monosemptomatik olması, akut başlaması, atakların kısa sürmesi, genel olarak sensoriyel semptomlarla veya hafif optik nöritle başlaması, ilk atağın tam düzelmesi, ilk ve ikinci atak arasında geçen zamanın uzun olması, ilk yıllardaki atak sayısının daha az olması iyi prognozu göstergeleridir (1,43). Öte yandan progresif seyir gösteren hastalarda, progresyonun başlama yaşı primer ve sekonder progresif formlarda benzer bulunmuştur; bu nedenle progresyonun önceki ataklara değil yaşa bağımlı olduğu ileri sürülmüştür

(44). Polisemptomatik başlangıç, ataksi, tremor, vertigo gibi serebellar bulgular ve kortikospinal traktus bulguları kötü prognostik değerlerdir (1).

2.1.6. Tanı

Multiple skleroz tanısı diğer bütün nedenler dışlandığında, klinik veriler eşliğinde zaman ve mekan içerisinde dağılmış ak madde lezyonlarının görülmesine dayanır. Yakın zamana kadar Poser ölçütlerine (1983) göre tanı konulurken MRG, BOS ve VEP gibi laboratuvar incelemelerinin multipl skleroz tanısında etkin bir şekilde kullanılması ile yeni tanı ölçütleri olan Mc Donald tanı kriterleri (EK-1) geliştirilmiştir (41); 2005 yılında tanı kriterleri yeniden revize edilmiştir (45). Ancak MS tanısı bu tabloyu taklit edebilecek diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra konabilir (41).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

MS'in ayırıcı tanısında akut dissemine ensefalomyelit, Lyme hastalığı, HIV ile ilişkili miyolopati, HTLV-1 miyolopati, nörosifiliz, progresif multifokal lökoensefalopati, sistemik lupus eritamatozus, poliarteritis nodosa, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, sarkoidoz, paraneoplastik sendromlar, subakut kombine dejenerasyon, subakut miyeloptik nörit, adrenomiyelonöropati, spinoserebellar sendromlar, herediter spastik paraparezi, primer lateral skleroz, nörobruselloz, serebral arterit, beyin sapı ve kordun kanamalarla giden vasküler malformasyonları ve tropikal spastik paraparezi akla gelmelidir (1).

2.1.8. MS Tedavisi

Akut Atak Tedavisi: Bunun için atak döneminde intravenöz 1000 mg/gün Metil prednizolon, 3-10 gün verilir (46). Agresif seyirli, kortizona yanıt alınamayan durumlarda plazmaferez denebilir.

Profilaktik Tedavi: Profilaktik tedavideki ana hedeflerden biri hastalığın doğal seyrini değiştirmektir yani atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süregelen ilerleyici döneme girişi önleme, özürllülüğün ilerlemesini durdurma hedeflenir. Manyetik Rezonans Görüntüleme’de görülen hastalık aktivitesini etkileme, değiştirme ikinci hedeftir. İmmünmodulatorlar atak ve iyileşmelerle giden MS formunda etkilidirler (47).

İmmünmodulator Tedavi: İmmünmodulator ilaçların proinflatuar sitokinleri baskıladığı, supressor T hücrelerini arttırdığı, genel olarak Th1 ipi immün yanıtı Th2 tipi yanıtı dönüştürdüğü bilinmektedir. İnterferon beta ve glatiremer asetat bu grubun uzun yıllardır kullanılagelmekte olan ilaçlarını oluştururlar.

İnterferonlar (IFN): İki tip interferon vardır (α ve β). MS’de IFN β kullanılır. IFN β ’nın iki şekli vardır; IFN β 1a ve IFN β 1b’dir. IFN’lar immünosupresif sitokinleri indükleyip inflammatuar olayların gerilemesini sağlar. T hücrelerin SSS içine migrasyonunu azaltırlar. Otoreaktif T hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederler. MHC Class II moleküllerini inhibe ederler, böylece SSS içine daha az antijen girer (48).

IFN’lar gebelerde, IFN β ve human albumine karşı hipersensitivitesi, intihar öyküsü olanlarda, karaciğer hastalarında ve 18 yaş altı olanlarda kontrendikedir.

IFN β ’nın genel yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar (burun akıntısı, kas ağrısı, güçsüzlük, terleme), enjeksiyon yerinde kızarma, şişme, ağrı, karaciğer enzimlerinde artma, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite reaksiyonları, antinükleer antikor gelişimi ve depresyon yer alır (49). Baş ağrısı da IFN kullanımına bağlı olarak görülebilmektedir (21). Ülkemizde de kullanılmakta olan 3 tip interferon preparatı bulunmaktadır:

1. IFN β 1b (Betaferon): Gün aşırı 8 milyon ünite subkutan yapılır. RRMS formu dışında sekonder progresif formda da etkili olduğu bildirilmektedir (47).

2. IFN β 1a (Rebif): Sadece RRMS’de kullanılır. Haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22 μ g.) veya 12 milyon ünite (44 μ g.) uygulanır.

3. IFN β 1a (Avonex): Sadece RRMS'de kullanılır. Haftada bir gün 6 milyon ünite intramüsküler uygulanır.

Glatiramer Asetat (Copolimer1) (Copaxone): Alanin, glutamin, lizin ve tirozinden oluşan sentetik bir kopolimerdir; myelin bazik proteininin yapısını taklit eder. RRMS'de 20mg. subkutan her gün uygulanır. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, 'flushing', göğüste sıkışma hissi, dispne ve anksiyete yaratabilir (50,51).

Tüm interferon grubu ilaçların ve glatiremer asetatin RRMS formunda atak frekansını yaklaşık %30 azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (51-54).

IV İmmünglobulin: RRMS'de 2 yıl boyunca her ay 150-200 mg/kg uygulanmış ve relaps hızını %42-59 oranında azalttığı görülmüştür. Ancak bu konuda yapılan araştırmaların metodolojik problemleri vardır(55).

Natalizumab: Görece yeni ve güvenilirliği kuşkulu bir ilaçtır. α 4 integrin antogonistidir. Atak sıklığını %68'lere varan oranda azalttığı bildirilmiştir (56). 4 haftada bir 300mg IV infüzyon şeklinde verilir. En sık görülen yan etki alerjik reaksiyonlardır. Aynı zamanda immunmodulator (interferon β) veya immunsupresan (azothioprin) tedavi alan 3 vaka PML tanısı almıştır. İmmunmodulator veya immunsupresan tedavi olarak immun sistemi baskılanan hastalarda kullanılmamalıdır (57).

İmmünsüpresif tedavi: Azatiopürin, metotreksat, siklofosamid, cladribine ve mitoxantrone immünsüpresif tedavi seçenekleridir. Mitoksantron ve siklofosamidin immünmodulator etkileri de vardır (47).

MS tedavisinde yeni kullanılan ve araştırma aşamasında olan ilaçlar bulunmaktadır. Bunlar alemtuzumab, daclizumab, rituksimab gibi monoklonal antikorlar ile teriflunamid, fingolimod (FTY720), cladribin, laquinimod ve fumarik asit esterleridir (57-61).

Semptomatik Tedavi: Önlenemeyen veya kür sağlanamayan bir hastalıkta fonksiyonel etkilenmeyi en aza indirecek semptomatik tedavi çok önemlidir. Bu nedenle spastisite, ağrı, konstipasyon, mesane fonksiyon bozuklukları, empotans ve depresyon tedavi edilmelidir (47).

2.2. Psoriasis

Psoriasis, sık rastlanan kronik infamatuvar bir deri hastalığıdır. Keskin sınırlı eritemli, skuamlı plaklarla karakterizedir. Normal popülasyonda %1-3 oranında görülür. En sık beyaz ırkta görülen psoriasis, sarı ve siyah ırkta daha az ortaya çıkmaktadır. Her iki cinsi eşit oranda tutar fakat kadınlarda başlangıç daha erken olma eğilimindedir (kadınlarda 27, erkeklerde 29 yaş). Her yaşta görülebilmekle beraber ortaya çıkma/başlangıç yaşı sıklıkla 3. dekattır. Ailesinde psoriasis olan hastalarda, olmayanlara göre başlangıç yaşının daha erken olduğu dikkati çekmektedir. Değişik penetranslı otozomal dominant geçiş özelliği göstermektedir.

Etyopatogenezi konusunda bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen, tam açıklık kazanmamıştır. Oluşumunda kalıtsal bir predispozisyonun olan kişilerde, T hücrelerin merkezi rol aldığı anormal keratin proliferasyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde, yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu tetikleyici faktörden en iyi bilinenlerden biri travmadır. Diğer tetikleyici faktörler infeksiyonlar, bazı ilaçlar, hormonal durumdaki değişiklikler ve depresyondur (62).

2.2.1.Klinik Belirtiler ve Tedavi

Psoriasis, klinik olarak püstüler ve nonpüstüler psoriasis (psoriasis vulgaris)olmak üzere iki tipte görülür.

Psoriasis vulgaris en sık görülen ve tipik belirtilerle ortaya çıkan tipidir. Deri belirtileri; keskin sınırlı, değişik büyüklük ve yaygınlıkta eritemli, beyaz sedef renginde kolay dökülen skuamlarla kaplı papül ve plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar vücudun her bölgesinde yerleşebilirse de diz, dirsek, sakral bölge, saçlı deriyi özellikle seçmektedir. Bu tipteki hastalık, lezyonların büyüklüğü, yaygınlığı, yerleşimine göre farklı klinik görünüm ve şekillerde karşımıza çıkabilir.

Püstüler psoriasis ise generalize veya lokalize püstüler psoriasis olarak iki şekilde görülür. Generalize püstüler psoriasis, ateş ve lökositoz ile beraber deride kıvrım bölgelerinde de yerleşen eritemli alanlar üzerinde steril püstüler erüpsiyon vardır. Hipokalsemi, tetani, konvülziyonlar, derin ven trombozları, pulmoner embolilere sebep olabilen şiddetli bir tablodur. Lokalize püstüler psoriasis; lokalize palmoplanter püstüler psoriasis ve acrodermatitis kontinue olarak iki tipte görülür. Birincisinde avuç içi ve ayak tabanında, ikincisinde ise el ve ayak parmaklarının distal falanksında eritemli zeminde steril püstüller vardır. Lokalize püstüler psoriasis formları remisyon ve nökslerle ileri derecede kronik bir seyir gösterir.

Psoriasis; relaps ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Remisyon süresi değişkendir. Bir ile 50 yıl arasında remisyonlar bildirilmiştir. Bazı hastalarda sık relapslarla seyrederken, az da olsa bazı hastalarda yaşam boyu bir iki relaps görülmektedir.

Çoğu olguda kronik ve benign bir seyir gösterir. Erken başlangıçlı, aile öyküsü olan olgular tedaviye dirençlidir. Ancak eritrodermik psoriasis, generalize püstüler psoriasis gibi şiddetli formlarında prognoz kötüdür. Sekonder infeksiyonlar, tedaviye bağlı komplikasyonlar, metabolik sorunlar yaşamı tehdit edebilir.

Tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olarak üç grup altında incelenebilir. Fototerapi, topikal tedavilerin yetersiz olduğu olgularda ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Sistemik tedaviler arasında ilk seçenekler metotreksat, siklosporin ve oral retinoidlerdir. Ayrıca mikofenolat mofetil, hidroksiüre, 6-tyoguanin, fumarik asit esterlerine sulfalazin de kullanılabilen diğer seçeneklerdir. Sistemik tedavi endikasyonu olan ama çeşitli nedenler ile kullanılamayan hastalarda efalizumab, etanersept, infliksimab ve alefasept gibi ajanlar tercih edilebilir (62).

2.3. Myastenia Gravis

Nöromusküler bileşke hastalıklarının en sık görüleni olan myastenia gravis (MG), edinsel ve genellikle antikor aracılı olan otoimmün bir hastalıktır.

Otoimmün MG'in prevalansı 10.000-20.000 kişide bir olgudur. Kadınlar yaşamın ikinci ve üçüncü dekadlarında, erkekler ise beşinci ve altıncı dekadlarda daha sık olarak etkilenir(63).

Bu hastalıkta antikorlar, nöromusküler bileşkede bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerini (AChR) hedef almıştır, bunun sonucu AChR'lerin sayısında genel bir azalma olur ve postsinaptik membran harabiyeti gelişir. Jeneralize MG'de AChR antikorları hastaların %90 kadarında mevcutken pür oküler MG'de hastaların sadece %50 kadarında antikor pozitifdir.

MG'li hastalarda, AChR dışı epitoplara karşı antikorlar da tanımlanmıştır. Bunların arasında seronegatif MG'de kas spesifik kinaza (MuSK) karşı antikorları ve timomalı hastalarda titin ve ryanodine adlı kas proteinlerine karşı antikorları sayabiliriz.

Antikor üretimi, timik disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülen T hücre aracılı bir süreçtir. Timik lenföfoliküler hiperplazi, MG hastalarının %70'inde görülür. Timoma ise MG'li hastaların %10'unda ortaya çıkar.

2.3.1.Klinik Belirtiler ve Tedavi

MG kasların flüktüasyon ve bitkinlik gösteren zaafıyla karakterizedir. Belirleyici özellikler pitoz, diplopi, dizartri, disfaji, solunum ve ekstremita kas zaafını içerir. Hastaların yaklaşık yarısı oküler bulgularla başlar. Diğerleri solunum semptomları, dizartri, disfaji veya bitkinlik gösteren ekstremita kas zaafı ile başlayabilir. Oküler kas zaafı genellikle bilateral ve asimimetrik, diplopi, pitoz veya her ikisi ile sonuçlanır.

Hastalığın başlangıcından sonraki ilk yıl içinde %75'e varan sayıda hasta jeneralize olur. Bulber semptomlar sıktır ve dizartri, disfaji, yüz ve çiğneme zaafını kapsar. Ekstremita ve gövde zaafı proksimal bir dağılım gösterir ve kollar bacaklardan daha çok etkilenir. Myastenik zaafın belirleyici bir özelliği, fluktuasyon ve yorulma gösteren doğasıdır. Gün içinde artabilir, sürekli aktivite ile kötüleşebilir ve istirahat ile düzelebilir.

Antikor düzey ölçümleri, edrophonium ve neostigmin testleri, ardı sıra uyarım ve tek lif EMG çalışması tanı için kullanılan testleri oluştururlar. Timik

hiperplazi veya timoma için toraks BT veya MRG yapılmalıdır. Hastalar sık görülen ko-morbid otoimmün hastalıklar ve tiroid hastalığı açısından taranmalıdır.

Tedavide kullanılan ilaçlar ise asetilkolinesteraz inhibitörleri, kortikosteroidler, azathioprin ve diğer immunsupresiflerdir. Ayrıca plazma değişimi ve intravenöz immunglobulin de hem atak döneminde hem de cerrahi öncesi kullanılmaktadır. Timektomin yararlı olduğuna dair veriler mevcuttur (63).

2.4. Baş Ağrısı

Baş ağrısı pek çok nedeni olabilecek bir belirtidir. Pek çok hastalıkta baş ağrısı görülebileceğinden dolayı, baş ağrısının sınıflaması ve tanısına sistematik bir yaklaşım, doğru tanı ve tedavi için çok önemli bir basamaktır. 1988 yılında Uluslar arası Başağrısı Topluluğu (IHS) baş ağrısı tanısında standart olacak ve özellikle klinik araştırmalarda kullanılacak bir sınıflama sistemi oluşturdu. IHS kriterleri yaygın uluslararası destek bulmuştur (64). 2004 yılında bu tanı kriterleri revize edilmiştir (65). Bu sistem başlıca primer ve sekonder baş ağrıları olarak iki geniş gruba ayrılır ve 12 ana kategoriyi ortaya koyar (EK 2). Primer baş ağrıları gösterilebilir bir nedenin olmadığı, kafa travması ile ilişkisi olmayan baş ağrılarıdır. Sekonder baş ağrılarında ise gösterilebilir bir neden vardır. Primer baş ağrıları migren, gerilim tipi baş ağrısı, küme baş ağrısı ve diğerlerinden oluşan dört grubu içerir. Sekonder baş ağrılarının sekiz alt grubu arasında ise kafa travması, damarsal hastalıklar, damar dışı hastalıklar, madde kullanımı, metabolik bozukluklar, kafa dışı infeksiyonlar, yüz ve boyun hastalıkları ve kraniyal nevraljilerle ilişkili baş ağrıları yer alır. Bir de başka yerde sınıflandırılmayan baş ağrısı olarak isimlendirilen 13. kategori bulunur.

Primer baş ağrısı hastalarının çoğunda fizik ve nörolojik muayeneleri normaldir. Bu nedenle doğru tanı için elimizdeki en yararlı gereç ayrıntılı öyküdür. Baş ağrısı değerlendirilirken ilk yapılması gereken, bir sekonder baş ağrısı bozukluğunun dışlanmasıdır. Bu karar öyküye, fizik ve nörolojik

muayenelere dayandırılır. Baş ağrısı öyküsündeki önemli özellikler baş ağrısının başlangıcı, yerleşimi, süresi, sıklığı ve zamanlaması, şiddeti, niteliği, ilişkili özellikler, ortaya çıkaran veya ağırlaştıran faktörlerdir. Ayrıca sosyal öykü, aile öyküsü ve geçmiş baş ağrısı öyküsü sorgulanmalıdır. Eğer kuşkulu özellikler mevcutsa, tanı testlerinin yapılması gerekli olabilir. Sekonder baş ağrısı bozuklukları dışlandığında yapılması gereken bir veya daha fazla primer baş ağrısının tanısının konmasıdır. İlk değerlendirmede sekonder baş ağrısını düşündürecek 'baş ağrısı alarmları' aranmalıdır. Bu alarmlar baş ağrısının 50 yaşından sonra başlaması, ani başlangıçlı olması, ağrının giderek artması, malignitesi veya HIV'i olan hastada yeni ortaya çıkması, sistemik hastalıkla olması veya fokal nörolojik belirti ve bulgulardır. Bu alarmlar yoksa hastanın kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme ile incelenmesi çok az anormal bulgu verir. Eğer hastalar IHS tanı kriterlerine uymuyorsa veya tedaviye cevap atipik ise hasta sekonder baş ağrısı bozukluğu açısından tekrar sorgulanmalıdır (64).

2.4.1. Migren

Migren tanısı baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanır. Ağrı epizodiktir; 4-72 saat sürer. Menstrüasyon, açlık, uykusuzluk-çok uyuma, alkol vb. ağrıyı tetikleyebilir. Yıllardır süren, ataksız dönemlerde asemptomatik, rekürren migren ataklarının olması o kadar tipiktir ki, tetkik istemek nadiren gerekir (64).

Migren atağının 6 dönemi vardır. Bunlar prodrom dönemi, auralı migren hastalarında aura dönemi, ağrının başlama dönemi, ağrı dönemi, ağrının sonlanma dönemi ve ağrı sonrası dönemdir. Aura, 5-20 dk içinde artarak gelişen, geçici fokal nörolojik semptomlardır ve 60 dk içinde sonlanır. Aura, ağrı öncesinde veya ağrı sırasında olabilir. Baş ağrısı aurayı takiben 60 dk içinde başlar. Migren baş ağrısının özellikleri IHS tanı kriterleri içinde tanımlanmıştır: buna göre unilateral yerleşim, zonklayıcı karakter, fiziksel aktivite ile ağrının şiddetlenmesi, orta şiddette veya çok şiddetli ağrı, ağrıya

bulantı-kusma, fotofobi-fotofobiden birinin eşlik etmesi migren ağrısının özelliklerini oluşturur (EK 3).

2.4.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA)

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) tanısı migrende olduğu gibi baş ağrısı özelliklerinin ve ilişkili diğer belirtilerin retrospektif olarak bildirilmesine dayanır. Bilateral yerleşim, hafif veya orta şiddette ağrı, ağrı şiddetinin fiziksel aktivitelerden etkilenmemesi, ağrının künt karakterde olması, kusmanın olmaması GTBA'nın özelliklerini oluşturur. GTBA'sı olan hastalarda bulantı, fotofobi ve fonofobiden sadece biri ağrıya eşlik edebilir. Ağrı 30dk-7gün sürebilir. GTBA epizodik ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Epizodik tipin seyrek ve sık olmak üzere iki alt tipi vardır (EK 3).

2.4.3. Primer Saplanma Baş Ağrısı

Altta yatan yapılar veya kraniyal sinirlerin organik bir bozukluğu olmaksızın başta kendiliğinden ortaya çıkan, geçici ve lokalize saplanıcı ağrılar şeklinde görülür. Ağrı yalnızca veya ağırlıklı olarak trigeminal sinirin 1.dalının dağıldığı bölgede (orbita, şakak ve pariyetal alan) hissedilir (EK 3).

2.5. Multipl Skleroz ve Baş Ağrısı

MS ve baş ağrısı ilişkisi hakkındaki ilk makale 1969 yılında yayımlanmıştır (4). Bu güne kadar yapılan farklı çalışmalarda MS hastalarında baş ağrısı sıklığı %4-61.8 arasında bildirilmiştir (3,4,5,6,7,8,11,22). Çalışmaların çoğunda kontrol grubu bulunmamaktadır (3,4,6,22). Kontrol grubu olan çalışmaların büyük kısmında baş ağrısı MS'lilerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuşken (5,7,8,11) son dönemlerde yayınlanan bir çalışmada kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (8).

MS'lilerde migren sıklığı %24.6-70, GTBA sıklığı ise %24-48.2 arasında bulunmuştur (5,6,7,8). Migreni olan MS hastalarının %77.6'sında, GTBA'sı olan hastaların %62.5'unda baş ağrıların MS öncesinde başladığı bildirilmiştir (22). RRMS hastalarında migren, SPMS hastalarında GTBA prevalansı daha yüksek bulunmuştur (3,4). Başka bir çalışmada ise, tersine hastalık seyri ile baş ağrısı tipi ilişkisi saptanmamıştır (11).

Baş ağrısı ile başlayan veya daha önceden var olan baş ağrısı atak dönemlerinde tekrarlayan MS hastaları olduğuna dair çeşitli bildirimler vardır (4-6,9-18). MS atağı sırasında migren, GTBA, küme tipi baş ağrısı ve SUNCT olduğuna dair olgu bildirimleri mevcuttur (4-6,9-20). Bu bildirimlerin bir bölümünde beyin sapı ve periakvaduktal gri cevher plağı ile baş ağrısının ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (10,12,14-18). Bir hastada atak döneminde ortaya çıkan şiddetli baş ağrısının C2 arka boynuzunda aktif plakla açıklanabileceği iddia edilmiştir (16).

Daha önce yapılan bir çalışmada MS'lilerde baş ağrısının varlığı ile fonksiyonel sistem tutulumu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (11). MS tedavisinde kullanılan interferonların baş ağrısına neden olabileceği veya var olan baş ağrısını şiddetlendirebileceğine dair bildirimler vardır (7,8,20-23).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 2005 –2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz Polikliniğine ayaktan başvuran ve Nöroloji kliniğinde multipl skleroz tanısı ile yatmış olan, ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar alınmıştır (grup 1). Kontrol grubu olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden, Haziran 2005 –2008 tarihleri arasında Dermatoloji Kliniğinde takip edilen psöriazis tanılı hastalar ile Nöroloji kliniğinde takip edilen myastenia gravis hastaları alınmıştır (grup 2). Çalışmaya Ankara Tıp Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Hastaların tümünden bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak alınmıştır.

MS tanısının kesin olması, 18-55 yaş arasında olmak ve çalışmaya katılmayı kabul etmek çalışmaya dahil edilme kriterleridir. MS'le karışabilecek SLE, Behçet hastalığı gibi başka hastalığı olmak, atak dönemindeki hastalarda megadoz steroid tedavisinin değerlendirmeden önce başlanmış olması çalışmadan dışlanma kriterleridir.

Hastaların hastalık tanısı aldıkları tarih, diğer akut ve kronik hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçlar ve o ilaçları kullanma süreleri kaydedilmiştir. Ek olarak hastaların hastalığıyla ilişkili semptomlar başlamadan önce, tanı aldıktan sonra, atak sırasında baş ağrısı yakınmalarının olup olmadığı sorulmuştur. Hastaların nörolojik muayeneleri yapılmış, her bir fonksiyonel sistem tutulumu Kurtzke fonksiyonel sistem skalasına göre değerlendirilmiş, EDSS'leri hesaplanmıştır (EK 4). Varsa beyin görüntüleme (BBT-MRG) bulguları kaydedilmiştir.

BA tanımlayan hastalardan yapılandırılmış bir sorgulama formu ile ayrıntılı baş ağrısı anamnezi yarı alınmış ve baş ağrıları Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğunun (IHS: International Headache Society) 2004 tanı kriterlerine uygun olacak şekilde tiplendirilmiştir (EK 6: Baş ağrısı Sorgulaması) (36). Daha sonra bu hastalara Hamilton Anksiyete Ölçeği (EK 7), Hamilton Depresyon Ölçeği (EK 8), Minimental Durum Testi (EK 9) verilmiştir. İstatistiksel testler primer baş ağrıları üzerinden yapılmış olup sekonder baş ağrıları değerlendirilmemiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada grup oranlarının karşılaştırılmasında Chi-Square, ortalamaların karşılaştırılmasında student t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 versiyonu kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 139 MS ve 59 kontrol (52 psöriazis, 7 myastenia gravis) hastası aldık. MS hastalarının 96'sı kadın (%69.1), 43'ü (%30.9) erkek idi. Kontrol grubunun 37'si kadın (%62.7), 22'si erkek (%37.3) idi (Tablo 1); gruplar arasında cinsiyet oranları arasında fark yoktu ($p:0.384$) MS hastalarının yaş ortalaması 37 ± 10 (18-64) iken kontrol grubunda ise 37 ± 11 (17-55) idi; İki grup arası yaş ortalaması farkı yoktu ($p:0.878$). Ortalama atak sayısı MS hastalarında 4 ± 3 (1-20) iken kontrol grubunda 7.6 ± 6.7 (1-30) idi; gruplar arasında ortalama atak sayısı farkı anlamlıydı ($p:0.001$) (Tablo 1). MS hastalarının ortalama EDSS puanı 2 (0-9) idi.

MS hastalarının 109'u RRMS (%78.4), 15'i SPMS (%10.8), 10'u PPMS (%7.2) ve 5'i ise PRMS (%3.6) idi. Kontrol grubundaki psöriyazis hastalarının hastalığı 48'inde aralıklı aktivasyon ile (%81.4) seyrederken, 4'ünde (%6.8) sürekli lezyon bulunmakta idi; kontrol grubundaki myastenia gravis hastalarının hepsi remisyonunda idi (%11.9). MS hastalarının 64'ü atak döneminde (% 46), 75'i remisyonunda idi (%54), kontrol hastaların 27'si atak döneminde (%45.8) 32'si remisyonunda (%54.2) idi; atakta olmak açısından iki grup arasında fark yoktu ($p:0.971$). MS hastalarının 47'sinde (%33.8) ve kontrol hastalarının 13'ünde (%22) başka bir kronik hastalık mevcuttu (Tablo 2).

MS hastalarının 16'sı (%11.5) rebif, 11'i (%7.9) copaxone, 15'i (%10.8) betaferon, 17'si (%12.2) avonex kullanırken, 80'i herhangi bir immünomodülatuvar ilaç (%57.6) kullanmamaktaydı. MS hastalarının 56'sı (%40.3) MS dışı hastalıklar nedeniyle başka ilaçlar kullanmaktaydı (Tablo 3). Kontrol hastalarının ise 48'i (%81.4) primer hastalıklarına yönelik tedavi altındaydı (Tablo 4). MS hastalarının 36'sında (%25.9), kontrol grubunun ise 7'sinde (%11.9) anamnezde depresyon mevcuttu; iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p:0.028$). MS hastalarının 30'u (%21.6), kontrol hastalarının 2'si (%3.4) antidepresan kullanmaktaydı; yine gruplar arasındaki fark anlamlı idi ($p:0.001$). MS hastalarının Hamilton Depresyon Ölçeği ortalaması 4.36 ± 4.54 (0-23) iken kontrol grubunda 3.30 ± 4.19 (0-17) idi; gruplar arasındaki fark

anlamsızdı (p:0.245). Hamilton Anksiyete Ölçeği ortalaması MS grubunda 3.49 ± 3.61 (0-23), kontrol grubunda ise 2.2 ± 3.26 (0-10) idi; gruplar arasındaki fark anlamsızdı (p: 0.073). Hamilton Depresyon ölçeğinden 8 ve üzeri puan alanlar değerlendirme sırasında depresyonu olan hastalar olarak kabul edildiler; bu şekilde MS hastalarının 24'ünde (%17.4), kontrol hastalarının %20'sinde depresyon vardı; gruplar arasında fark bulunmadı (p:0.722)

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

	Multipl skleroz 139	Kontrol 59	p
Yaş	37	37	0.878
Cinsiyet (K/E)	96 / 43	37 / 22	0.384
Hastalık süresi	6.7 (1-29)	13.8 (1-41)	0.001*
“Relapsing- remitting” seyir	129 (%92.8)	55 (%93.2)	0.917
Ortalama atak sayısı	4 (1-20)	7.6 (1-30)	0.001*
EDSS	2 (0-9)	0	0.000*
HDS	4.36	3.30	0.245
HAS	3.49	2.2	0.073
MMS	27	-	
Anamnezde depresyon	36 (%25.9)	7 (%11.9)	0.028*
Antidepresan kullanımı	30 (%21.6)	2 (%3.4)	0.01*

Tablo 2. Eşlik eden kronik hastalıklar

	MS	Kontrol
Yok	87 (%63.0)	42 (%71.2)
Hipotroidi	7 (%5.1)	1 (%1.7)
Diyabetes mellitus	2 (%1.4)	2 (%3.4)
Ailesel Akdeniz Ateşi	2 (%1.4)	-
Hipertansiyon	11 (%8)	5 (%8.5)
Osteoporoz	4 (%2.9)	-
Epilepsi	3 (%2.2)	-
Ankilozan spondilit	1 (%0.7)	-
Gastrit	9 (%6.5)	3 (%5.1)
Vitamin B12 eks.	3 (%2.2)	-
Aritmi	-	1 (%1.7)
Hiperlipidemi	1 (%0.7)	2 (%3.4)
Benin prostat hipertrofisi	1 (%0.7)	-
Polikistik over	1 (%0.7)	1 (%1.7)
Glokom	1 (%0.7)	-
Hiperprolaktinemi	1 (%0.7)	-
Talasemi	1 (%0.7)	-
Patent duktus arteriosus	1 (%0.7)	-
Marfan Sendromu	1 (%0.7)	-
Akciğer kanseri	1 (%0.7)	-
Ürtiker	-	1 (%1.7)
Trombositopeni	-	1 (%1.7)
p	0.497	

Tablo 3 Hastaların kullandığı diğer ilaçlar

Kullandığı ilaçlar		MS Hasta sayısı	Kontrol Hasta sayısı
Antihipertansifler	Metoprolol Atenolol+Klortalidon Doksura Amlodipin Verapamil Ramipril Quinopril Vasolapril Cilazapril Benazepril+hidroklortiazid Lizinopril+ hidroklortiazid Valsartan Kandesartan+ hidroklortiazid	3 - - - - 1 1 - - - 2 2 1 1	1 1 2 3 2 - - 1 1 - - - 4 -
Antidiyabetikler	İnsulin s.c. Glimepiride Glipizide Repaglinide Akarboz	1 1 - - -	1 1 1 1 1
Antihiperlipidemik	Statin Fenofibrat	1 -	2 1
Antiepileptikler	Fenitoin Karbamazepin Okskarbamazepin Gabapentin	1 3 2 3	- - - 2
İmmünsüpresif	Mitoksantron Methotreksat Azothioprin Siklosporin Prednol oral	3 3 3 - 1	3 1 2 5
Tolterodin	Tolterodin	4	-
Antispazmolitik	Baklofen Tizanidin	11 1	- -
Vitamin	Vitamin B12 i.m Vitamin kompleksleri oral	6 7	- 3
Kolşisin	Kolşisin	2	-
Amantadin	Amantadin	2	-
Madofilin	Madofilin	2	-
Antiagregan	Asetilsalisilik asit	4	2
Antikoagülan	Warfarin	-	2
Proton pompa inh.	Lansoprol	1	6
Antiasid	Hidrotalcid	1	1
Osteoporoz tedavisi	Kalsiyum Rokotrol Alendronat	2 1 2	2 1 -
Hormon preparatları	Thyroksin Oral kontraseptifler	5 2	3 1
Venotonik	Diasmin+Hesperidin	1	-
Antiinflamatuvar	İndametazin	1	-
Triptan	Eletriptan Sumatriptan	1 1	- -
Glokom ilacı	Xalatan	1	-
Karnitin	Karnitin	1	-
Omega 3	Omega 3	1	-
Antidepresan	Amitriptilin Mirtazapin Sertralin Sitalopram Essitalopram Fluoksetin Paroksetin Venlafaksin	2 2 8 5 6 4 2 2	- 1 - 3 - - - 1
Antipsikotik	Ketiapin	3	-

Tablo 4. Kontrol grubu hastalarının kullandıkları ilaçlar

	Sayı (%)
Yok	6 (%3)
Pridostigmin	6 (%3)
Topikal	41 (%20.7)
Metotreksat	3 (%1.5)
Siklosporin	2 (%1)
Acitretin	1 (%0.5)

Çalışmamızda hastalık ile ilişkili olabilecek semptomlar öncesinde, sonrasında ve atakta baş ağrısı sıklığını, MS ve kontrol grubunda sorguladık (Tablo 5.1). MS'li hastalarda, hastalık öncesinde başlayan baş ağrısını kontrol grubuna göre daha sıklıkla bulduk (p:0.042; OR: 2.0). Hastalık başladıktan sonra ve ataklar sırasında baş ağrısı sıklığı açısından gruplar arasında fark yoktu.

Baş ağrısının başlama zamanını değerlendirdik (Tablo 5.2). MS hastalarının 35'inde (%25.2) ve kontrol hastalarının 17'sinde (%28.8) ne hastalık öncesi, ne de hastalık sonrasında başlayan baş ağrısı vardı. MS grubunda 69 (%49.6) hastada baş ağrısı hastalık öncesinde, 35 (%25.2) hastada ise hastalık sonrasında başlamıştı. Kontrol grubunda ise hastalık öncesinde başlayan baş ağrısı olan hasta sayısı 20 (%33.9) iken hastalık sonrasında başlayan baş ağrısı olan hasta sayısı 22 (%37.3) idi; iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p: 0.1).

Hem MS grubunda hem de kontrol grubunda hastalık öncesinde, sonrasında ve atak dönemindeki baş ağrısı tiplerini de karşılaştırdık (Tablo 5.3). Olası migren tanısı alan hasta sayısı az olduğu için, olası migren hastalarını migren başlığı altında topladık. Saplanıcı baş ağrısı olan hasta sayısı az olduğundan bunları istatistiksel analize dahil etmedik. Sonuçta istatistiksel analiz sadece migren ve gerilim tipi baş ağrısı üzerinden yapıldı (Tablo 5.4). Hastalık öncesi (p:0.43), hastalık başladıktan sonra (p:0.182) ve

atak döneminde (p:0.097) migren ve gerilim tipi baş ağrısı görülme oranları iki grup arasında fark göstermedi.

Tablo 5.1 MS ve kontrol grubunda baş ağrısı görülme sıklığı

	Hastalık öncesi baş ağrısı sıklığı		Hastalık başladıktan sonra baş ağrısı sıklığı		Atakta baş ağrısı sıklığı	
	MS	Kontrol	MS	Kontrol	MS	Kontrol
Var (%)	69 (%49.6)	20 (%33.9)	93 (%66.9)	41 (%69.5)	47 (%33.8)	18 (%30.5)
Yok (%)	70 (%50.4)	39 (%66.1)	46 (%33.1)	18 (%30.5)	92 (%66.2)	41 (%69.5)
p	0.042*		0.722		0.651	
OR	1.9 (1.02-3.62)		0.89(0.46-1.71)		1.16(0.60-2.24)	

*Pearson ki-kare testi

Tablo 5.2 MS ve kontrol grubunda baş ağrısının hastalık başlangıcına göre başlama zamanı

Baş ağrısı	MS	Kontrol
Yok (%)	35 (%25.2)	17 (%28.8)
Hastalıktan önce başladı (%)	69 (%49.6)	20 (%33.9)
Hastalık başladıktan sonra başladı (%)	35 (%25.2)	22 (%37.3)
Toplam	139	59
p	0.1	

Tablo 5.3 MS ve kontrol grubunda baş ağrısı tipleri

	Hastalık öncesi baş ağrısı tipi (%)		Hastalık başladıktan sonra baş ağrısı tipi (%)		Atakta baş ağrısı tipi (%)	
	MS	Kontrol	MS	Kontrol	MS	Kontrol
GTBA	34 (%24.5)	8 (%13.6)	50 (%36.0)	16 (%27.1)	22 (%17.1)	4 (%7.3)
Aurasız migren	30 (%21.6)	11 (%18.6)	35 (%25.2)	21 (%35.6)	18 (%14)	12 (%21.8)
Olası migren	4 (%2.9)	1 (%1.7)	8 (%5.8)	2 (%3.4)	5 (%3.9)	-
Saplanıcı b.a.	1 (%0.7)	-	-	2 (%3.4)	-	-
Yok	70 (%50.4)	39 (%66.1)	46 (%33.1)	18 (%30.5)	92 (%66.2)	41 (%69.5)

Tablo 5.4 MS ve kontrol grubunda GTBA ve migren görülme sıklıkları

	Hastalık öncesi baş ağrısı tipi (%)			Hastalık başladıktan sonra baş ağrısı tipi (%)			Atakta baş ağrısı tipi (%)		
	MS	Kontrol	p	MS	Kontrol	p	MS	Kontrol	p
GTBA	34 (%50)	8 (%40)	0.43	50 (%53.8)	16 (%41.0)	0.182	22 (%48.9)	4 (%25)	0.097
Migren	34 (%50)	12 (%60)		43 (%46.2)	23 (%59)		23 (%51.1)	12 (%75)	
Toplam	68	20		93	39		45	16	

*Pearson ki-kare testi

MS hastalarında MS tiplerine göre hastalık öncesi, sonrası ve atak dönemlerinde baş ağrısı tipleri Tablo 6.1'de gösterildi. MS alt grupları,

progresif seyreden MS (SPMS, PPMS, PRMS) hastalarının sayısı az olduğu için, istatistiksel test yapabilmek amacıyla, progresif seyirlieleri tek başlık altında topladık; progresif seyirlieleri RRMS grubu ile karşılaştırdık. Yine istatistiksel test amacıyla olası migren hastalarını, migren ana başlığı altında topladık. Saplanıcı baş ağrısı olan hasta sayısı az olduğu için bunları istatistiksel teste dahil etmedik (Tablo 6.2). Hastalık başlamadan önce ve hastalık başladıktan sonra GTBA ve migren görülme oranları gruplar arasında farklılık göstermedi (p:0.1 ve p:0.1). RRMS hastalarıyla, SPMS ve PRMS hastalarının atakta baş ağrısı tiplerini karşılaştırdık. Atak döneminde RRMS grubunda migren ataklı ilerleyici MS grubuna göre daha sık, başka bir deyimle ataklı ilerleyici MS grubunda atakta GTBA RRMS grubuna göre daha sık bulundu (p:0.047).

Tablo 6.1 MS seyir biçimlerine göre baş ağrısı tipleri

	Hastalık öncesi baş ağrısı tipi (%)				Hastalık başladıktan sonra baş ağrısı tipi (%)				Atakta baş ağrısı tipi (%)		
	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PRMS
GTBA	26 (%23.9)	3 (%20)	2 (%40)	3 (%30)	39 (%35.8)	6 (%40)	2 (%40)	3 (%30)	16 (%14.7)	4 (%26.7)	2 (%40)
Migren	28 (%25.7)	-	1 (%20)	1 (%10)	32 (%29.4)	1 (%6.7)	1 (%20)	1 (%10)	17 (%15.6)	-	1 (%20)
Olası migren	3 (%2.8)	-	-	1 (%10)	6 (%5.5)	1 (%6.7)	-	1 (%10)	5 (%4.6)	-	-
Sap.	1 (%0.9)	-	-	0 (%0)	-	-	-	-	-	-	-
Yok	51 (%46.8)	12 (%80)	2 (%40)	5 (%50)	32 (%29.4)	7 (%46.7)	2 (%40)	5 (%50)	71 (%65.1)	11 (%73.3)	2 (%40)

Tablo 6.2 Ataklarla ve ilerleyici seyirli MS tiplerinde GTBA ve migren görülme sıklıkları

	Hastalık öncesi baş ağrısı tipi (%)		Hastalık başladıktan sonra baş ağrısı tipi (%)		Atakta baş ağrısı tipi (%)	
	RRMS (%)	Progresif MS (%)	RRMS (%)	Progresif (%)	RRMS (%)	SPMS+PRMS (%)
GTBA	26 (% 45.6)	8 (% 72.7)	39 (% 50.6)	11 (% 68.8)	16 (% 42.1)	6 (%85.7)
Migren	31 (% 54.4)	3 (% 27.3)	38 (% 49.4)	5 (%31.3)	22 (% 57.9)	1 (% 14.3)
Toplam	57	11	77	16	38	7
p	0.1		0.1		0.047*	
OR	3.18 (0.8-13)		2.14 (0.7-6.8)		8.25(0.9-75.4)	

*Fisher testi

MS ve kontrol grubunda hastalık başladıktan sonra anamnezde depresyon varlığı ile baş ağrısı ilişkisini karşılaştırdık (Tablo 7.1). MS grubunda anamnezde depresyonu olan hastalarda baş ağrısı, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p:0.015). Kontrol grubunda ise böyle bir ilişki saptanmadı ancak kontrol grubunda anamnezde depresyonu olan hasta sayısı azdı (7 hasta).

MS ve kontrol grubunda anamnezde depresyon varlığı ile baş ağrısı tipleri arasında ilişki olup olmadığına baktık (Tablo 7.2). Olası migren tanısı alan hasta sayısı az olduğu için, olası migren hastaları migren başlığı altında toplandı. Saplanıcı baş ağrısı olan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel teste dahil edilmedi (Tablo 7.3). Sonuçta istatistiksel analiz sadece migren ve

gerilim tipi baş ağrısı üzerinden yapıldı; her iki grupta da depresyon ile baş ağrısı tipi arasında bir ilişki saptanmadı.

Tablo 7.1 MS ve kontrol grubunda anamnezde depresyon varlığı ile baş ağrısı ilişkisi

	MS		Kontrol	
	Depresyon +	Depresyon -	Depresyon +	Depresyon -
Baş ağrısı var	30 (%83.3)	63 (%61.2)	5 (%71.4)	36 (%69.2)
Baş ağrısı yok	6 (%16.7)	40 (%38.8)	2 (%28.6)	16 (%30.8)
Toplam	36	103	7	52
p	0.015*		0.906	

*Pearson ki-kare testi

Tablo 7.2 MS ve kontrol grubunda hastalık başladıktan sonra anamnezde depresyon varlığına göre baş ağrısı tipleri

	MS		Kontrol	
	Depresyon + (%)	Depresyon - (%)	Depresyon + (%)	Depresyon - (%)
Yok	6 (%16.7)	40 (%38.8)	2(%28.6)	16(%30.8)
GTBA	12 (% 33.3)	38 (% 36.9)	-	16 (% 30.8)
Migren	16 (%44.4)	19 (%18.4)	3 (%42.9)	18 (% 34.6)
Olası migren	2 (%5.6)	6 (%5.8)	1 (% 14.3)	1 (% 1.9)
Saplanıcı b.a.	-	-	1 (% 14.3)	1 (% 1.9)
Toplam	36	103	7	52

Tablo 7.3 Hastalık sonrası depresyon ile GTBA - migren ilişkisi

	MS		Kontrol	
	Depresyon +	Depresyon -	Depresyon +	Depresyon -
GTBA	12 (% 40)	38 (% 60.3)	-	16 (% 45.7)
Migren	18 (% 60)	25 (% 39.7)	4 (%100)	19 (% 54.3)
Toplam	30	63	4	35
p	0.066*		0.130**	

*Pearson ki-kare testi; **Fisher testi

MS hastalarında hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile varsa atak döneminde ortaya çıkan baş ağrısının benzerlik gösterip göstermediği test ettik. Hastalık sonrasında GTBA başlayan ve MS atağı sırasında da baş ağrısı ortaya çıkan hastaların %90.9'unda MS atağında GTBA, kalan %9.1'inde ise migren görülüyordu. Hastalık sonrasında migren başlayıp MS atağı sırasında da baş ağrısı ortaya çıkan hastaların hepsinde MS atağında da migren görülüyordu (Tablo 8.1) ; hastalık sonrasında başlayan baş ağrısı tipi ile MS atağı sırasında görülen baş ağrısı tipi arasında anlamlı ilişki vardı (p:0.000). Benzer ilişki kontrol grubunda da mevcuttu (Tablo 8.2).

Tablo 8.1 MS grubunda hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile MS atağı döneminde görülen baş ağrısı tipi ilişkisi

	Atakta baş ağrısı tipi			
Hastalık Sonrası Baş Ağrısı Tipi		GTBA (%)	Migren (%)	toplam
	GTBA	20 (%90.9)	2 (%9.1)	22
	Migren	-	20 (%100)	20
p	0.000*			

* Fisher testi

Tablo 8.2 Kontrol grubunda hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile hastalık atağı döneminde görülen baş ağrısı tipi ilişkisi

	Atakta baş ağrısı tipi			
Hastalık Sonrası Baş Ağrısı Tipi		GTBA (%)	Migren (%)	toplam
	GTBA	4 (%100)	-	4
	Migren	-	13 (%100)	13
p	0.000*			

* Fisher testi

MS hastalarının atak dönemindeki fonksiyonel sistem tutulum bulguları ile atak döneminde baş ağrısının varlığı ve tipleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık (Tablo 9.1). Atak döneminde fonksiyonel sistem tutulumu bulguları ile baş ağrısı varlığı arasında bir ilişki bulunmadı (Tablo 8.1). Olası migren tanısı alan hasta sayısı az olduğu için, olası migren hastalarını migren başlığı altında topladık. Saplanıcı baş ağrısı olan hasta sayısı az olduğu için bunlar istatistiksel teste dahil edilmedi. Sonuçta istatistiksel analiz sadece migren ve gerilim tipi baş ağrısı üzerinden yapıldı (Tablo 9.2). Duysal bulgusu olan hastaların 7'sinde migren (%35), 13'ünde GTBA (%65) vardı; duysal bulgusu olmayan hastaların hepsinde (4 hasta) migren vardı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı [$p:0.031$, OR:2,86 (1,6-5,2)]. Diğer fonksiyonel sistem tutulumları ile baş ağrısı varlığı veya tipleri arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 9.1 MS hastalarında fonksiyonel sistem bulgularının baş ağrısı varlığı ve tipleri ile ilişkisi

	BA var	BA yok	p	GTBA	Migren	Olası migren
Piramidal (%)	22 (37.7)	33 (62.3)	0.534	12 (22.6)	7 (13.2)	1 (1.9)
Serebeller (%)	18 (43.2)	21 (56.8)	0.371	9 (24.3)	7 (18.9)	-
Beyin sapı (%)	13 (36.7)	19 (63.3)	0.583	5 (16.7)	6 (20)	-
Duyusal (%)	20 (38.5)	32 (61.5)	0.101	13 (25)	6 (11.5)	1 (1.9)
Bağırsak Mesane (%)	10 (42.8)	12 (57.2)	0.788	5 (23.8)	4 (19)	-
Görsel (%)	3 (33.3)	6 (66.7)	0.653	1 (11.1)	2 (22.2)	-
Mental (%)	1 (100)	-	0.263	1 (100)	-	-

Tablo 9.2 MS hastalarında fonksiyonel sistem bulgularının GTBA ve migren ile ilişkisi

	Piramidal		Serebeller		Beyin sapı		Duyusal		Bağırsak Mesane		Görsel		Mental	
	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)
GTBA	12 (60)	1 (25)	9 (56.3)	4 (50)	5 (45.5)	8 (61.5)	13 (65)	-	5 (55.6)	8 (53.3)	1 (33.3)	12 (57.1)	1 (100)	12 (52.2)
Migren	8 (40)	3 (75)	7 (43.8)	4 (50)	6 (54.5)	5 (38.5)	7 (35)	4 (100)	4 (44.4)	7 (46.7)	2 (66.7)	9 (42.9)	-	11 (47.8)
Toplam	20	4	16	8	11	13	20	4	9	15	3	21	1	23
p	0.2		0.77		0.43		0.031*		0.92		0.44		0.35	
OR	0.22 (0.02-2.5)		0.78 (0.1-.4.2)		1.92 (0.4-9.8)		2.86 (1.6-5.2)		0.91 (0.2-4.8)		2.67 (0.2-34.2)		0.52 (0.4-0.8)	

*Fisher testi

MS hastalarının 44'ünün atak dönemi beyin MRG'si mevcuttu. Atak dönemi beyin MRG'de anormal bulgular ile baş ağrısı varlığı arasında ilişki varlığını araştırdık; böyle bir ilişki bulmadık (Tablo 10.1). Baş ağrısı tipleri ile MRG bulguları ilişkisini de araştırdık. Olası migren tanısı alan hasta sayısı az olduğu için, olası migren hastaları migren başlığı altında toplandı. Saplanıcı baş ağrısı olan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel teste dahil edilmedi. Sonuçta istatistiksel analiz sadece migren ve gerilim tipi baş ağrısı üzerinden yapıldı. MS hastalarında atak döneminde beyin MRG bulguları ile migren ve GTBA arasında ilişki bulunmadı (Tablo 10.2).

Tablo 10.1 MS atak döneminde baş ağrısı varlığının beyin MRG bulguları ilişkisi

	Frontal		Pariyetal		Oksipital		Temporal		Mezensef		Pons		Bulbus		Serebellar	
Baş ağrısı	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)
Var	12 (30)	1 (25)	11 (26.2)	2 (100)	12 (31.6)	1 (16.7)	12 (32.4)	1 (14.3)	5 (31.3)	8 (28.6)	9 (40.9)	4 (18.2)	3 (23.1)	10 (32.3)	6 (26.1)	7 (33.3)
Yok	28 (70)	3 (75)	31 (73.8)	-	26 (68.4)	5 (83.3)	25 (67.6)	6 (85.7)	11 (68.7)	20 (71.4)	13 (59.1)	18 (81.8)	10 (76.9)	21 (67.7)	17 (73.9)	14 (66.7)
Toplam	40	4	42	2	38	6	37	7	16	28	22	22	13	31	23	21
p	0.834		0.082		0.652		0.654		0.851		0.099		0.543		0.599	

Tablo.10.2 MS atak döneminde GTBA ve migren varlığının MRG bulguları ile ilişkisi

	Frontal		Pariyetal		Oksipital		Temporal		Mezensef		Pons		Bulbus		Serebellar	
	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)
GTBA	8 (66.7)	1 (100)	8 (72.7)	1 (50)	8 (66.7)	1 (100)	8 (66.7)	1 (100)	3 (60)	6 (75)	6 (66.7)	3 (75)	3 (100)	6 (60)	5 (83.3)	4 (57.1)
Migren	4 (33.3)	-	3 (27.3)	1 (50)	4 (33.3)	-	4 (33.3)	-	2 (40)	2 (25)	3 (33.3)	1 (25)	-	4 (40)	1 (16.7)	3 (42.9)
Toplam	12	1	11	2	12	1	12	1	5	8	9	4	3	10	6	7
p	0.48		0.52		0.48		0.48		0.57		0.76		0.49		0.3	

Muayene sırasında Hamilton depresyon ölçeğinden 8 ve üzeri puan alanların depresyonda oldukları kabul ettik. Bu hastalarla anamnezde depresyon öyküsü olanlar ve antidepresan ilaç kullanmakta olanlar birleştirilerek depresyonu olanlar başlığı altına aldık. MS grubunda depresyonu olanlar başlığı altına giren 40 hasta vardı. Depresyonun baş ağrısı varlığı ve tipleri üzerindeki etkisini dışlamak için depresyonu olanlar başlığı altındaki MS grubundan 40 hasta, kontrol grubundan 7 hasta dışlandıktan sonra yukarıdaki analizler tekrarlandık. Böylece 99 MS ve 52 kontrol hastasında analizler tekrarladık. MS hastalarının 61'i kadın (%61.6), 38'i (%38.4) erkek idi. Kontrol grubunun 31'i kadın (%59.6), 21'i erkek (%40.4) idi; gruplar arasında cinsiyet oranları arasında fark yoktu (p:0.811).

MS hastalarının yaş ortalaması 37 ± 10 (18-59) iken kontrol grubunda ise 36 ± 12 (17-55) idi; İki grup arası yaş ortalaması farkı yoktu ($p:0.175$). Ortalama atak sayısı MS hastalarında 3.85 ± 3.5 (1-20) iken kontrol grubunda 6.82 ± 6.0 (1-30) idi; gruplar arasında ortalama atak sayısı farkı anlamlıydı ($p:0.000$). MS hastalarının ortalama EDSS puanı 2.5 (0-8) idi (Tablo 11.1).

Tablo 11.1 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS ve kontrol grubunun özellikleri

	Multipl skleroz 99	Kontrol 52	p
Yaş	37 ± 10	36 ± 12	0.175
Cinsiyet (K/E)	61/38	31/21	0.811
Hastalık süresi	6.16 ± 5.4	12.7 ± 10.2	0.000*
“Relapsing- remitting” seyir	91 (%48)	48 (%92.3)	0.933
Ortalama atak sayısı	3.85 ± 3.5	6.82 ± 6.0	0.000*
EDSS	2.5 (0-8)	-	

Hastalık ile ilişkili olabilecek semptomlar öncesinde, sonrasında ve atakta baş ağrısı, depresyonu olanlar dışlandıktan sonra, kalan MS ve kontrol hastalarında yeniden analiz ettik (Tablo 11.2); iki grup arasında fark bulunmadık. Ayrıca gruplar arasında hastalık öncesinde, sonrasında ve atak dönemindeki migren ve gerilim tipi baş ağrısı sıklığı açısından fark olup olmadığı da analiz ettik (Tablo 11.3). Hastalık öncesi ($p:0.49$), hastalık başladıktan sonra ($p:0.1$), ve atak döneminde ($p:0.152$) migren ve gerilim tipi baş ağrısı görülme oranları benzerdi. Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS grubu içinde, RRMS ve ataklı ilerleyici seyreden MS arasında (SPMS ve PRMS) GTBA ve migren tipi baş ağrısı görülme sıklıkları arasında da fark bulunmadı (Tablo 11.4).

Tablo 11.2 . Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS ve kontrol grubunda baş ağrısı görülme sıklığı

	Hastalık öncesi baş ağrısı		Hastalık başladıktan sonra baş ağrısı		Atakta baş ağrısı	
	MS	Kontrol	MS	Kontrol	MS	Kontrol
Var (%)	44 (%44.4)	17 (%32.7)	59 (%59.6)	36 (%69.2)	31 (31.3)	14 (%29.2)
Yok (%)	55 (%55.6)	35 (%67.3)	40 (%40.4)	16 (%30.8)	68 (%68.7)	34 (%70.8)
Toplam	99	52	99	52	91	48
p	0.162		0.244		0.945	

Tablo 11.3 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS ve kontrol grubunda GTBA ve migren görülme sıklıkları

	Hastalık öncesi baş ağrısı tipi (%)			Hastalık başladıktan sonra baş ağrısı tipi (%)			Atakta baş ağrısı tipi (%)		
	MS	Kontrol	p	MS	Kontrol	p	MS	Kontrol	p
GTBA	25 (%56.8)	8 (%47.1)	0.49	37 (%62.7)	16 (%45.7)	0.1	15 (%51.7)	4 (%28.6)	0.152
Migren	19 (%43.)	9 (%52.9)		22 (%37.3)	19 (%54.3)		14 (%48.3)	10 (%71.4)	
Toplam	44	17		59	35		29	14	

Tablo 11.4 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS tiplerinde GTBA ve migren görülme sıklıkları

	Hastalık öncesi baş ağrısı tipi		Hastalık başladıktan sonra baş ağrısı tipi		Atakta baş ağrısı tipi	
	RRMS (%)	Progresif MS (%)	RRMS (%)	Progresif (%)	RRMS (%)	SPMS+PRMS (%)
GTBA	20 (% 54.1)	5 (%71.4)	30 (% 60)	7 (%77.8)	12 (% 48)	3 (%75)
Migren	17 (% 45.9)	2 (% 28.6)	20 (% 40)	2 (%22.2)	13 (% 52)	1 (% 25)
Toplam	37	7	50	16	35	4
p	0.39		0.31		0.598*	

*Fisher testi

Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS hastalarında hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile varsa atak döneminde ortaya çıkan baş ağrısının benzerlik gösterip göstermediği test ettik. Hastalık sonrasında GTBA başlayan ve MS atağı sırasında da baş ağrısı ortaya çıkan hastaların %88.2'sinde MS atağında GTBA, kalan %11.8'inde ise migren görülüyordu. Hastalık sonrasında migren başlayıp MS atağı sırasında da baş ağrısı ortaya çıkan hastaların hepsinde MS atağında da migren görülüyordu (Tablo 11.5) ; hastalık sonrasında başlayan baş ağrısı tipi ile MS atağı sırasında görülen baş ağrısı tipi arasında anlamlı ilişki vardı (p:0.000). Benzer ilişki kontrol grubunda da mevcuttu (Tablo 11.6).

Tablo 11.5 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS hastalarında hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile MS atağı döneminde görülen baş ağrısı tipi ilişkisi

	Atakta baş ağrısı tipi			
Hastalık Sonrası Baş Ağrısı Tipi		GTBA (%)	Migren (%)	toplam
	GTBA	15 (%88.2)	2 (%11.8)	17
	Migren	-	11 (%100)	11
p	0.000*			

*Fisher testi

Tablo 11.6 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan kontrol hastalarında hastalık sonrası başlayan baş ağrısı tipi ile hastalık atağı döneminde görülen baş ağrısı tipi ilişkisi

	Atakta baş ağrısı tipi			
Hastalık Sonrası Baş Ağrısı Tipi		GTBA (%)	Migren (%)	toplam
	GTBA	4 (%100)	-	4
	Migren	-	11 (%100)	11
p	0.001*			

*Fisher testi

Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan atak dönemindeki MS hastalarında, fonksiyonel sistem bulguları ile atakta migren ve gerilim tipi baş ağrısı varlığı arasında ilişki bulamadık (Tablo 11.7). Bu hastaların beyin

MRG bulguları ile migren ve gerilim tipi baş ağrısı varlığı arasında da ilişki bulamadık (Tablo 11.8).

Tablo 11.7 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS hastalarında fonksiyonel sistem bulguları ile GTBA-migren ilişkisi

	Piramidal		Serebeller		Beyin sapı		Duyusal		Bağırsak Mesane		Görsel		Mental	
	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)
GTBA	8 (61.5)	1 (33.3)	6 (50)	3 (75)	4 (50)	5 (62.5)	9 (64.3)	-	3 (75)	6 (50)	-	9 (56.3)	1 (100)	8 (53.3)
Migren	5 (38.5)	2 (66.7)	6 (50)	1 (25)	4 (50)	3 (37.5)	5 (35.7)	2 (100)	1 (25)	6 (50)	-	7 (43.7)	-	7 (46.7)
Toplam	13	3	12	4	8	8	14	2	4	12	-	16	1	16
p	0.375		0.383		0.61		0.175*		0.383		-		1*	

*Fisher testi

Tablo 11.8 Anamnezde veya muayenede depresyonu olmayan MS hastalarında atak döneminde MRG bulguları ile GTBA ve migren ilişkisi

	Frontal		Pariyetal		Oksipital		Temporal		Mezensef		Pons		Bulbus		Serebellar	
	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)	var (%)	yok (%)
GTBA	5 (62.5)	-	5 (71.4)	-	5 (62.5)	-	5 (62.5)	-	1 (33.3)	4 (80)	2 (40)	3 (100)	1 (100)	4 (57.1)	2 (66.7)	3 (60)
Migren	3 (37.5)	-	2 (28.6)	1 (100)	3 (37.5)	-	3 (37.5)	-	2 (66.7)	1 (20)	3 (60)	-	-	3 (42.9)	1 (33.3)	2 (40)
Toplam	8	-	7	1	8	-	8	-	3	5	5	3	1	7	3	5
p	-		0.375		-		-		0.187		0.196		0.408		0.85	

5. TARTIŞMA

D'Amico ve arkadaşlarının yaptığı kontrol grubunun olmadığı prospektif çalışmada hastaneye başvuran 137 MS hastasındaki primer baş ağrılarının yaşam boyu prevalansı %57.7 bulunmuştur (3). Villani ve arkadaşlarının yaptığı kontrol grubunun olmadığı prospektif çalışmada, hastaneye başvuran 102 MS hastasında primer baş ağrılarının yaşam boyu prevalansı %61.8 olarak tesbit edilmiştir (4); bu literatürdeki en yüksek prevalansa sahip MS-baş ağrısı çalışmasıdır. Boneschi ve arkadaşları tarafından yapılan kontrol grubunun olmadığı başka bir prospektif çalışmada, 428 MS hastasında baş ağrısının yaşam boyu prevalansı %35.5 bulunmuştur (22).

Rolak ve Brown hastaneye başvuran MS tanısı almış 104 hasta ve kontrol grubu olarak MS ön tanısı düşünülmüş ama sonrasında MS tanısı almamış 35 hasta ile başka nörolojik hastalığa sahip 100 hastayı dahil ettikleri prospektif çalışmalarında, baş ağrısının yaşam boyu prevalansını MS hastalarında %52, 35 hastalık ilk grupta %14, 100 hastalık ikinci grupta ise %18 bulmuş, MS hastalarında kontrol gruplarına göre daha sık oranda baş ağrısı görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (11). Vacca ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada hastaneye başvuran 238 MS ve 238 sağlıklı kontrol grubunda primer baş ağrısı sıklığı araştırılmıştır. MS grubunda primer baş ağrısının yaşam boyu prevalansı %51 iken, kontrol grubunda bu oran %23 tesbit edilmiştir (5). Nicoletti ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, bu konuda yapılmış olan ilk toplum bazlı çalışmadır. Kontrol grubu olarak genel İtalyan popülasyonu seçilmiştir. MS hastalarında baş ağrısı %57.4 iken kontrol grubunda %37.2 tesbit edilmiştir (7). Putzki ve arkadaşlarının 491 MS hastası ve 447 sağlıklı kontrollerde yaptıkları çalışmada Almanya'da MS hastalarında 1 yıllık baş ağrısı prevalansı %53.7 bulmuşlar ve bunun genel popülasyonla benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir (8).

Bizim çalışmamızda primer baş ağrısının yaşam boyu prevalansı MS hastalarında %74.8, kontrol grubunda %71.2 idi. Literatürdeki tüm çalışmalar göz önüne alındığında bizim hastalarımızdaki baş ağrısı sıklığı tüm bildirimler

içinde en yüksek olanıydı. Bundan daha çarpıcı olanı, bizim kontrol grubumuzda da baş ağrısı sıklığı çok yüksekti. Vacca ve ark.'nın çalışmasında tamamen sağlıklı kontrollerde baş ağrısı prevalansını %23 şeklinde, bizim çalışmamızda bulduğumuz sayıdan çok düşük olması, kontrol grubunun tamamen sağlıklı bireylerden oluşması ile açıklanabilir. Ancak Putzki ve arkadaşlarının çalışmasında Vacca ve arkadaşlarının tersine, sağlıklı kontrollerde baş ağrısı prevalansı MS'dekine benzer derecede yüksek bulunmuştur. Her ne kadar Putzki ve arkadaşlarının çalışmasında baş ağrısı prevalansı bizim çalışmamıza göre daha düşük bulunmuşsa da, sağlıklı kontrollerde de baş ağrısı prevalansın yüksek bulmuş olmaları ile diğer çalışmalardan farklı bir sonuca varmışlardır. Rolak ve Brown, başka nörolojik hastalığı olanlarda da baş ağrısı prevalansını %14-18 şeklinde bize göre çok düşük bulmuşlardır. Kliniğimizde daha önce yapılmış olan "Behçet hastalığında ortaya çıkan nörolojik bulguların ve baş ağrısının değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışmasında, Behçet hastaları arasında baş ağrısı sıklığı % 78.7 bulunmuştur; bu oran bizim çalışmamızda bulduğumuz orana benzemektedir (66). Bizim kontrol grubumuz özürüllüğü olmayan ama atak ve iyileşmelerle seyreden psöriazis ve myastenia gravis hastalarından oluşmaktadır; kontrol grubumuzda baş ağrısı sıklığının MS grubundaki kadar yüksek olması, sadece MS'de değil, diğer kronik hastalıklarda da primer baş ağrısının yaşam boyu prevalansının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Her ne kadar kliniğimizde daha önce Behçet hastaları ile yapılmış olan çalışma bizim bulgularımızla uyumluluk gösteriyorsa da, bulgularımız literatürdeki bilgilerin büyük bölümü ile uyumsuz olduğu için, bu bulguların başka merkezlerde yapılacak olan başka çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Literatürde hastalık öncesi ve sonrası baş ağrısı sıklığının sorgulandığı iki çalışma bulunmaktadır. Freedman ve Gray tarafından yapılan 20 yıl boyunca Toronto'da takip edilen 1113 MS hastasının kayıtlarının incelendiği retrospektif çalışmada, 44 hastada hastalık başlangıcında veya atak döneminde vasküler tipte baş ağrısı olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların 27'sinde MS başlamadan önce bu tip baş ağrısı bulunmamaktaydı (6). Boneschi ve arkadaşları tarafından 428 MS hastasında yapılan çalışmada

ise, GTBA'sı olan hastaların %62.5'unda, migreni olanların ise %77.6'sında bu baş ağrıların MS öncesinde başladığı bildirilmiştir (22). Bizim MS'li hastalarımızın %49.6, kontrol grubunun %33.9'unda baş ağrısı hastalığın klinik bulguları öncesinde, MS'lilerin %25.2'sinde, kontrol grubunun %37.3'ünde ise hastalık başladıktan sonra başlamıştı; MS'lilerde baş ağrısı, kontrol grubuna göre daha sık olarak hastalık başlangıcından önce başlamıştı (p:0.042; OR:1.9). Ancak depresyonu olan hastalar dışlandıktan sonra analiz tekrarladığında bu anlamlı fark kaybolmuştu (p:0.162). Bu nedenle bu durumun MS hastalarımızda daha sık görülen depresyonun varlığı ile ilişkili olduğunu düşündük. Sonuç olarak MS hastalığı, hastalık başlangıcından sonra baş ağrısı başlama sıklığını arttırmamaktadır. Aynı durum kontrol hastalarımız için de geçerlidir.

Vacca ve arkadaşlarının çalışmasında MS hastalarının %70'inde, kontrol hastalarının %63'ünde migren, MS hastalarının %14'ünde, kontrol hastalarının %24'ünde GTBA saptanmış, MS ve kontrol grubu arasında baş ağrısı tipi benzer bulunmuştur (5). Nicoletti ve arkadaşlarının çalışmasında ise MS hastalarında %34.5 migren, %48.2 GTBA, sağlıklı kontrollerde ise %42.1 migren, %42.1 GTBA saptanmış, iki grup arasında fark bulunmamıştır (7). Putzki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MS hastalarında migren %24.6, GTBA %37.2, kontrol grubunda migren %39.9, GTBA %34.4 bulunmuştur; İki grup arasında baş ağrısı tipi benzerdir (8). Bizim çalışmamızda ne hastalık öncesi, ne hastalık sonrası veya atak döneminde MS ve kontrol hastalarında baş ağrısı tipi açısından fark vardı. Her ne kadar daha önce bahsettiğimiz çalışmalar baş ağrısı tipini hastalık başlangıcı ile zamansal olarak ayırıp değerlendirmemiş olsalar da, tüm verilerimizi gözden geçirdiğimizde, literatürde var olan bilgi ile uyumlu olarak, MS ve kontrol grubunda baş ağrısı tiplerinin farklılık göstermediğini söyleyebiliriz.

D'Amico ve arkadaşlarının 137 MS hastasında yaptığı çalışmada farklı MS tiplerinde primer baş ağrısı prevalansına bakılmış ve RRMS'de migren (%50.9), sekonder progresif MS'de ise GTBA (%81) prevalansı daha yüksek bulunmuştur (3). Villani ve arkadaşlarının 102 MS hastasında yaptığı prospektif çalışmada migren genç RRMS grubunda sıkken, GTBA yaşlı,

erkek ve sekonder progresif olan grupta sık görülmüştür (4). Rolak ve Brown tarafından 104 MS hastasında yapılan çalışmada ise baş ağrısı tipleri ile MS seyri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (11). Bizim MS hastalarımızda ise hastalık öncesi veya sonrasında migren ve GTBA görülme sıklıkları, relapsing veya progresif seyreden MS'liler arasında fark göstermiyordu. Ancak atak döneminde baş ağrısı olan RRMS hastalarında migren sıklığı %57.9 iken, atak döneminde baş ağrısı olan progresif seyreden hastalarda migren sıklığı %14.3 idi; bu oranlar GTBA için sırasıyla RRMS'de %42.1 ve %85.7 idi; iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p:0.047). Depresyonu olan hastaları dışlayarak bu testi tekrar ettiğimizde aradaki fark kayboluyordu (p:0.594). Sonuç olarak hastalık seyri ile atakta görülen baş ağrısı tipi arasında ilişki yoktur diyebiliriz.

Rolak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MS hastaları arasında baş ağrısı olanlar ve olmayanlar karşılaştırılmış, iki grup arasında psikiyatrik anormallik açısından fark bulunmadığı bildirilmiş ancak bu makalede psikiyatrik anormalliğin hangi durumları içerdiği belirtilmemiştir (11). Bizim MS hastalarımızda anamnezde depresyonu olan hastalarda baş ağrısı, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p:0.015). Kontrol grubunda böyle bir ilişki yoktu ancak kontrol grubunda anamnezde depresyonu olan sadece 7 hasta mevcuttu. Biz MS hastalarında depresyon ile baş ağrısının ilişkili olduğunu, kontrol grubu için daha fazla sayıda hastanın dahil edileceği çalışmalar planlanması gerektiğini düşündük.

Ball ve arkadaşları tekrarlayıcı depresyonu olan 557 kardeş çiftle yaptıkları çalışmada migren ile depresyonun ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (67). Migrenlilerde depresyonun daha sık olduğuna dair başka bildirimler de vardır (68). Bizim depresyonu ve baş ağrısı olan MS hastalarımızın %60'ında migren, %40'ında GTBA vardı; depresyonu olmayan MS hastalarımızda bu değerler sırasıyla %39.7 ve %60.3 idi; aradaki fark (p: 0.066) anlamlı olmaya yakındı. Kontrol grubunda ise anlamlı olmaya yakın bir ilişki söz konusu değildi ancak kontrol grubunda depresyonu ve baş ağrısı olan sadece 4 hasta vardı. Depresyonu olan MS hastalarımızda migrenin daha fazla

görölme eğilimi göstermesinin, migren ve depresyon arasındaki var olduğu söylenen ilişkiye bağlı olabileceğini düşündük.

Bizim çalışmamızda, GTBA olan ve MS atağı sırasında da baş ağrısı ortaya çıkan hastaların %90.9'unda MS atağında GTBA, kalan %9.1'inde ise migren görülüyordu. Migreni olan ve MS atağı sırasında da baş ağrısı ortaya çıkan hastaların hepsinde, MS atağında da migren görülüyordu; yani atak dışında baş ağrısı olan hastaların baş ağrısı tipi ile MS atağı sırasında görülen baş ağrısı tipi arasında anlamlı ilişki vardı (p:0.000). Benzer ilişki kontrol grubunda da mevcuttu. Buradan hareketle hem MS hem de merkezi sinir sistemini etkilemeyen diğer hastalıklarda, hastalığın alevlenme dönemlerinde görülen baş ağrısının, hastalığın remisyon döneminde görülen baş ağrısı tipiyle aynı olduğunu söyleyebiliriz.

Rolak ve arkadaşları baş ağrısının hemen tüm hastalarında MS'den ortalama 7 sene önce başladığını, 7 hastada ilk MS semptomuna baş ağrısının (3 hastada GTBA, 4 hastada migren) eşlik ettiğini ancak bir hasta dışında diğerlerinde sonraki ataklarda baş ağrısının görülmediğini bildirmişlerdir (11). Freedman ve Gray'ın çalışmasında 44 MS hastasının 12'sinde MS migrenle eş zamanlı başlamış, bu nedenle bunların bazılarındaki nörolojik bulgular migren vazospazmına bağlanmış, 6 hastada MS öncesinde var olan migren ilk MS atağına eşlik etmiş olarak bildirilmiştir. Bu yazarlar MS'lilerin % 4'ünde demyelinizasyona bağlanabilecek olan vasküler baş ağrısı olduğunu iddia etmişlerdir (6). Gee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada baş ağrısı ve MS'i olan 154 hastanın %27'sinde, baş ağrısının MS semptomları ilk başladığında veya atak döneminde görüldüğü bildirilmiştir (12). Vacca ve arkadaşları 122 hastanın %69.67'sinde baş ağrısının MS'den daha önce başladığını, MS'in başlamasının baş ağrısını değiştirmedığını, sadece 13 hastada MS başlamasını takiben baş ağrısının şiddetlendiğini bildirmişlerdir (5).

Galer ve arkadaşları anamnezde migren öyküsü olmayan, 4 gün önce şiddetli baş ağrısı başlayıp 1 gün içinde baş ağrısı geçen, 2 gün önce çift görmesi başlayan, muayenede 3.sinir felci olan, 27 yaşında, yapılan incelemeler sonucunda MS tanısı alan bir hasta sunmuşlardır. Yazarlar MS'in

şiddetli baş ağrısı ve 3.sinir felci ile başlayabileceğini, posterior kommunikan arter anevrizması dışlandıktan sonra, böyle durumlarda ayırıcı tanıda MS'in akla gelmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (13). Haas ve arkadaşları tarafından bildirilen olguda akut-şiddetli baş ağrısını takiben çift görme ile başvuran, anamnezde seyrek hafif baş ağrıları dışında özelliği olmayan 16 yaşındaki bir hastada, pek çok plağa ek olarak periakueduktal gri cevherde kontrast tutan aktif plak tesbit edilmiş ve yapılan araştırmalar sonucu hastaya MS tanısı konulmuştur. Yazarlar periakueduktal gri cevherin baş ağrısı oluşumuna katkısı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (10). Sandyk ve Awerbuch daha önce MS tanısı olan ve sonraki ataklarından birinde migreni ortaya çıkan üç vaka bildirmişler, serotoninin migrende olduğu gibi MS atağında da rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (9). Leandri ve arkadaşları, 15 gün önce küme baş ağrısı başlayan, 1 yıl önce solda görme kaybı tanımlayan, beyin MRG'de multipl hiperintens lezyonları olan bir hastaya laboratuvar destekli MS tanısı koymuş ve hastanın baş ağrısının trigeminal sinir kök giriş yerindeki deymelinize plakla açıklanabileceğini tartışmışlardır (14). Gentile ve arkadaşları 2 haftadır küme baş ağrısı, 3 yıl önce solda ani görme kaybı öyküsü olan, MRG'de multipl deymelinize plak ve pozitif BOS bulgularına dayanarak MS tanısı alan bir hasta bildirimini yapmışlardır. Bu olguda da MRG'de trigeminal sinir kökünün girdiği bölgeyi içeren pons bölgesinde demyelinizan plak tesbit edilmiştir ve yazarlar deymelinize plağın trigeminovasküler sistemi aktive ederek küme baş ağrısına yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (15). Alstadhaug ve arkadaşları 2 yıl önce MS tanısı almış olan, 2 gün önce şiddetli baş ağrısı başlayan 47 yaşında bir hasta sunmuşlardır; hastanın muayenesi ve beyin MRG'sinin 2 yıl önceki ile aynı olduğunu ancak daha önceden var olan C2 dorsal boynuzundaki lezyonun büyüdüğünü bildirmişlerdir. Trigeminal sinir nükleus kaudalis çekirdeği ile C1/C2 dorsal boynuzu içeren trigeminoservikal kompleksin baş ağrısının oluşumunda son ortak yol olduğunu, bu hastadaki baş ağrısının C2'deki aktif plağa bağlanabileceğini söylemişlerdir (16). Fragosa ve arkadaşları migrenin MS'in ilk atağı ile eş zamanlı başladığı 36 yaşında ve daha önce migreni olmakla beraber MS'in ilk atak semptom ve bulgularına eşlik eden hiç

yaşamadığı kadar şiddetli migren tanımlayan 45 yaşında 2 hasta bildirmişlerdir; her iki hastada da beyin sapında lezyon bulunmuştur (17). Liu ve arkadaşları 28 yaşında, trigeminal otonomik sefaljisi başlayan bir hastaya MS tanısı koymuşlar, baş ağrısını pons lezyonu ile ilişkilendirmişlerdir (18).

Bizim hastalarımızda ise baş ağrısı ile başlayan MS vakası bulunmamaktadır. Ek olarak bizim hiçbir hastamızda küme baş ağrısı olmamıştır. Ancak bizim hastalarımızda da daha önceki bildirimlerle uyumlu olarak MS ataklarında görülen baş ağrısı vardır. MS hastalarımızın %33.8'inde MS atağında baş ağrısı vardı, kontrol hastalarımızın ise %30.5'inde kendi hastalıklarının alevlenme döneminde baş ağrısı vardı. Biz hastalığın alevlenme döneminde baş ağrısı olmasının MS'e özgü olmadığı, diğer hastalıklarda da benzer bulgunun olduğu sonucuna vardık.

Rolak ve arkadaşları tarafından baş ağrısı olan ve olmayan MS hastaları arasında fonksiyonel sistem tutulumları açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da MS hastalarının atak dönemindeki fonksiyonel sistem tutulum bulguları ile atak döneminde baş ağrısının varlığı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak nörolojik muayenede duysal fonksiyonel sistem bulguları ve baş ağrısı olan hastalarımızın %65'inde GTBA, %35'inde migren varken, duysal bulgusu olmayan 4 hastamızın hepsinde migren vardı ve aradaki fark anlamlıydı ($p:0.031$). Depresyonu olan hastaları dışladığımızda bu fark anlamsızlaşıyordu ($p:0.175$). Bu nedenle fonksiyonel sistem tutulumları ile baş ağrısı tipi arasında da ilişki olmadığını düşündük. Ancak bu konunun özellikle kontrol grubundaki hasta sayısının artırılarak araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Gee ve arkadaşları kraniyal MRG'de demyelinizasyon saptanan 1533 hastanın hastane kayıtlarını gözden geçirmişler ve MS tanısı olan 277 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Bu çalışmada mezensefalonda periakuaduktal gri cevhere yakın MS plağı olan hastalarda migren sıklığı 4 kat, GTBA sıklığı 2.5 kat, migren+GTBA 2.7 kat artmış bulunmuştur (12). Literatürde MRG'de bazı lezyon lokalizasyonları ile baş ağrısı ilişkisini vurgulayan vaka bildirimleri de bulunmaktadır. Haas ve arkadaşları yukarıda da bahsedildiği gibi baş ağrısı ile periakuaduktal gri cevher lezyonu

ilişkisinden bahsetmiştir (10). Davey ve Al-Din 53 yaşında, sekonder progresif MS nedeniyle izlenen, 1 yıldır giderek sıklığı ve şiddeti artan SUNCT tanımlayan ancak beyin sapında veya hipotalamusta lezyonu olmayan bir hasta sunmuş, hastanın baş ağrısının hipotalamik işlev bozukluğuna yol açan stratejik yerleşimli bir lezyonla açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (19). Vilisaar ve Constantinescu 18 yaşında, progresif relapsing MS ve SUNCT tanısı olan, ponsa demyelinize plakları olan bir olgu bildirmiştir (20). Leandri ve arkadaşları, Gentile ve arkadaşları, ve Liu ve arkadaşları küme baş ağrısının ponsa yerleşen plakla açıklanabileceğini iddia ettikleri vaka bildirimlerinde bulunmuşlardır (14,15,18). Fragosa ve arkadaşları şiddetli migren atağı ile beyin sapı lezyonlarını ilişkilendirmiştir (17). Alstadhaug ve arkadaşları şiddetli baş ağrısı ile C2 dorsal boynuz lezyonunu ilişkilendirmiştir (16).

Biz çalışmamızda atak dönemi beyin MRG’de anormal bulgular ile baş ağrısı varlığı veya tipi arasında ilişki bulmadık. Ancak biz hastaların MRG’lerini değerlendirirken periakuduktal gri cevher yerleşimli lezyonları ayrı başlık altında değil, beyin sapı (mezensefalon, pons, bulbus) başlığı altında değerlendirdik; bu nedenle periakuduktal gri cevher lezyonunun baş ağrısı oluşumundaki yerini gözden kaçırmış olabiliriz. Ek olarak biz servikal yerleşimli lezyonları da çalışmaya dahil etmemiştik. Verilerimize dayanarak beyin MRG’de periakuduktal gri cevheri dışarıda bıraktığımızda, plak yerleşimleri ile baş ağrısı varlığı arasında ilişki olmadığı sonucuna vardık.

Pölmann ve arkadaşları 65 hastayı interferon başlanmadan önce, interferon başlandıktan 1, 3 ve 6 aylarda baş ağrısı açısından sorgulanmışlar; ayrıca daha önceden İFN-b kullanmakta olan 53 hastanın, glatiremer asetat kullanmakta olan 49 hastanın baş ağrısını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. İlk gruptaki hastaların %18’inde 6 ayda daha önceden var olan baş ağrısının süresi ve şiddeti %50’den fazla artmış bulunmuş. İnterferon veya glatiremer asetat kullanmakta olan grupta ilaca başlanmasından 1 yıl önce ve kullanmakta iken son 6 aydır olan baş ağrısını karşılaştırmaları istenmiş, İFN-b kullanmakta olanların %34’ünde baş ağrısının sıklığı, %21’inde baş ağrısının süresi artmış olarak bildirilmiştir.

Glatiremar asetat kullanan hastaların ise %6'sında baş ağrısının sıklığı, %2'sinde baş ağrısının süresi artmış bildirilmiştir. İFN-b yeni başlayan hastaların 1.aydaki görüşmede ilk enjeksiyondan sonraki 24 saat içinde %12'sinde, 6.aydaki görüşmede ise %3'ünde yeni baş ağrısı geliştiği bildirilirken retrospektif olarak incelenen İFN-b kullanmakta olan hastaların %17'sinde, glatiremar asetat kullananların %2'sinde yeni baş ağrısı geliştiği bildirilmiştir (21). Boneschi ve arkadaşları tarafından yukarıda da bahsedilen çalışmada baş ağrısı interferon alan grupta %20.8, glatiremar asetat alan grupta %22 ve immünsüpresif alan grupta %24.2 tesbit edilmiştir (22). Nicoletti ve arkadaşlarının yaptığı çalışma İnterferon kullanan hastaların %14.3'ünde yeni başlayan baş ağrısı bildirilmiştir (7). D'Amico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise İFN-b kullanmakta olan 64 hastanın 21'inde baş ağrısı başladığı bildirilmiştir (3). Putzki ve arkadaşları tarafından yapılan toplum bazlı prevalans çalışmasında ise İFN-b alan hastalarda GTBA %22.6 iken migren %28.3 bulunmuştur. Glatiremar asetat alan hastalarda ise bu oranlar sırası ile %33.9 ve %26.4 idi (8). La Mantia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada İFN-b kullanan 150 hastada yaşam boyu baş ağrısı prevalansı %72 iken, glatiramer asetat veya azotioprin kullanan 41 hastada %54 bulunmuştur (69).

Bizim hastalarımızın %42.6'sı İFN-b veya glatiremer asetat kullanıyorlardı. İmmünmodülatuvar ilaç kullananlarda baş ağrısı prevalansı yukardaki bildirimler temelinde İFN-b için %14.3-50.9 ve glatiremer asetat için ise %6-60.3 arasında bildirilmiştir (3,7,8,21,22,68). Ancak İnterferon başlanmasından sonra yeni başlangıçlı baş ağrısını değerlendiren Pollman ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında bildirilen en yüksek oran %12, retrospektif olanında %17 idi (21). Biz çalışmamızda baş ağrısı ile immünmodülatuvar ilaçların ilişkisini ayrıca sorgulamadık; bu ilaçlara bağlı yeni başlangıçlı baş ağrısının oranını bilemiyoruz. Ancak daha önce yapılmış bildirimlerden hareketle ve kontrol grubundaki hastalar İFN-b veya GA kullanmadıkları halde baş ağrısı sıklığının MS hastalarındakine benzemesi nedeniyle, İFN veya GA kullanımının baş ağrısını etkilemediğini düşündük. Yine de bu konunun başka çalışmalarla onaylanması gereklidir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Her ne kadar yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve seyri açısından gruplar homojen dağılım gösteriyorlarsa da, kontrol grubu hastalarının atak sayısı MS grubuna göre çok yüksektir. Bu durum kontrol grubu hastalarında baş ağrısı sıklığının daha önce yapılmış tüm bildirimlere göre daha yüksek olmuş olmasına etki göstermiş olabilir. İkinci bir kısıtlılık, MS ve kontrol grubunun kullanmakta oldukları ilaçların çok değişken olmasıdır; her ne kadar ilaca bağlı olduğunu düşündüğümüz baş ağrılarını sekonder baş ağrısı olarak kabul edip değerlendirme dışında bıraktıysak da, gruplarda ilaç kullanımının bu kadar farklı olmasının, hastanın baş ağrısından yakınma sıklığını etkilemiş olma olasılığını dışlayamayız. Üçüncü bir kısıtlılık, MS grubunda hem anamnezde depresyon varlığı hem de antidepresan kullanımının kontrol grubuna göre yüksek olmasıydı. Ancak biz tüm testleri depresyonu olan ve antidepresan ilaç kullanmakta olanları dışladıktan sonra da tekrarladık; bu nedenle bu kısıtlılığın sonuçlarımızı etkilemediğini düşünüyoruz. İmmünmodülatuar ilaçların baş ağrısı üzerindeki etkisini test etmemiş olmamız bu çalışmanın dördüncü kısıtlılığıdır. Çalışmayı planlarken immünmodülatuar ilaçların etkisini test etmeyi düşünmemiştik; MS hastalarımızın yarısından fazlasının immünmodülatuar ilaç kullanmakta olduğunu dikkate aldığımızda, bu durum belki de bu çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak MS ve kontrol grubunda baş ağrısı sıklığı arasında fark bulmadık; daha önceki bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülen MS’de SSS’de görülen demyelinizasyonunun baş ağrısına yol açabileceği hipotezinin geçerli olmadığını düşünüyoruz. Ne MS ne de kontrol hastalarımızda baş ağrısı başlangıcı ile hastalık başlangıcı arasında zamansal bir ilişki yoktur. Kontrol grubunu oluşturan hastaların önemli bir bölümünü psöriyazis hastaları oluşturmakta idi; psöriaziste var olduğu iddia edilen proinflamatuvar immün yanıt tıpkı MS’deki gibi veya tıpkı Behçet hastalığındaki gibi kontrol grubunda da baş ağrısı sıklığının yüksek olmasına yol açmış olabilir (62, 66). Ancak baş ağrısının başlangıcı ile hastalık başlangıcı arasında bir ilişki olmaması bu olasılığın yüksek olmadığını düşündürmektedir. MS ve kontrol grubunda baş ağrısı tiplerinin benzer

olması, hastalık seyri ile baş ağrısı tipi arasında ilişki olmaması MS'e veya hastalık seyrine spesifik bir baş ağrısı tipi olmadığını düşündürmektedir. Daha önceden yapılmış bildirimlerin tersine RRMS'te migrenin daha sık olmadığını söyleyebiliriz. MS'de ataklar dönemlerinde baş ağrısı olma olasılığı yüksektir ama bu da MS'e spesifik değildir; aynı yükseklik kontrol grubu için de geçerlidir. Ayrıca atak döneminde görülen baş ağrısı tipi remisyonda görülen baş ağrısı tipinden farklı değildir. MS'lilerde ne fonksiyonel sistem tutulumları ile ne de beyindeki lezyon lokalizasyonları ile baş ağrısı varlığı veya tipi ilişkisi vardır. Daha önce yapılmış olan vaka bildirimlerindeki baş ağrılarının, lezyonun demyelinizan karakteri ile değil, yerleşim yerleri nedeniyle baş ağrısına yol açmış olabileceklerini düşünüyoruz. Son olarak depresyon ile migren arasında daha önce bildirilmiş olan ilişkiyi biz kendi MS hastalarımızda gösteremedik.

6. SONUÇLAR

1. Primer baş ağrılarının yaşam boyu prevalansı MS hastalarında %74.8, kontrol grubunda %71.2'dir; gruplar arasında baş ağrısı prevalansı farklı değildir (p:0.1).
2. MS ve kontrol grubunda ne hastalık öncesi, ne hastalık sonrası ne de atak döneminde baş ağrısı sıklığı ve tipi arasında fark vardır. MS hastalarının %33.8'inde, kontrol hastalarının %30.5'inde hastalığın alevlenme dönemlerine baş ağrısı eşlik eder; aradaki fark anlamlı değildir (p:0.651).
3. MS hastalarında baş ağrısının kontrol grubuna göre daha sık olarak hastalık başlangıcından önce başladığı bulundu (p:0.042; OR:1.9); ancak depresyonu olan hastalar dışlandıktan sonra testler tekrarlandığında bu fark kayboldu (p:0.162). Yani hastalığın başlama zamanı ile baş ağrısının başlama zamanı ilişkisi açısından gruplar arasında fark yoktur.
4. RRMS ve progresif MS hastalarında hem hastalık öncesinde hem de hastalık sonrasında migren ve gerilim tipi baş ağrısı görülme sıklıkları benzerdir. Yani baş ağrısı tipi hastalık seyrine göre değişiklik göstermez.
5. RRMS hastalarında atak döneminde migren, progresif MS hastalarında atak döneminde GTBA daha sık bulundu (p:0.047); ancak depresyonu olan hastalar dışlandığında baş ağrısı tipleri arasında fark kalmadı (p:0.594). Yani atak ve iyileşmelerle seyreden hastalar ile progresif seyreden hastalar arasında atak döneminde görülen baş ağrısı tipi açısından fark yoktur.
6. Hem MS hem kontrol grubunda hastalığın atak döneminde görülen baş ağrısı tipi, remisyon döneminde görülen baş ağrısı tipi ile benzerlik gösterir (p:0.000).

7. Anamnezde depresyonu olan MS hastalarında baş ağrısı, anamnezde depresyonu olmayanlara göre daha sık görülür (p:0.015).
8. Depresyonu olan ve olmayan MS hastalarında migren ve GTBA görülme sıklıkları istatistiksel olarak benzerdir ama migren biraz daha fazla görülme eğilimi göstermektedir (p:0.066). Bu konu üzerinde daha fazla depresyonu olan MS hastasının dahil edildiği çalışmalar yapılması yararlı olacaktır.
9. Biz MS'i baş ağrısı ile eş zamanlı başlayan hasta bulmadık. Daha önceki yayınlarda bu yönde yapılan bildirimlerin genelleştiremeyeceğini düşünüyoruz.
10. MS hastalarında atak döneminde saptanan fonksiyonel sistem tutulumları ile baş ağrısı varlığı arasında ilişki yoktur.
11. Nörolojik muayenede duysal fonksiyonel sistem tutulumu saptanan hastalarda GTBA migrenden daha sık bulundu (p:0.031); ancak depresyonu olan hastalar dışlandığında bu fark kayboldu (p:0.175). Yani fonksiyonel sistem tutulumları ile baş ağrısı tipi arasında ilişki yoktur.
12. MS hastalarının atak döneminde çekilen beyin MRG'de görülen lezyon yerleşimleri ile baş ağrısı varlığı ve tipi arasında ilişki yoktur. Ancak beyin MRG'de lezyon yerleşimlerini belirlerken "periakvaduktal gri cevher" yerleşimli lezyonları ayrıca araştırmadık; bu nedenle bu konunun araştırılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak MS ve kontrol grubunda baş ağrısı tiplerinin benzer olması, hastalık seyri ile baş ağrısı tipi arasında ilişki olmaması MS'e veya hastalık seyrine spesifik bir baş ağrısı tipi olmadığını düşündürmektedir. Daha önceden yapılmış bildirimlerin tersine RRMS'te migrenin daha sık olmadığını söyleyebiliriz. MS'de atak dönemlerinde baş ağrısı olma olasılığı yüksektir ama bu da MS'e spesifik değildir; aynı yükseklik kontrol grubu için de geçerlidir. Ayrıca

atak döneminde görülen baş ağrısı tipi remisyonunda görülen baş ağrısı tipinden farklı değildir. MS'lilerde ne fonksiyonel sistem tutulumları ile ne de beyindeki lezyon lokalizasyonları ile baş ağrısı varlığı veya tipi ilişkisi vardır. Daha önce yapılmış olan vaka bildirimlerindeki baş ağrılarının, lezyonun demyelinizan karakteri ile değil, yerleşim yerleri nedeniyle baş ağrısına yol açmış olabileceklerini düşünüyoruz. Son olarak depresyon ile migren arasında daha önce bildirilmiş olan ilişkiyi biz kendi MS hastalarımızda gösteremedik.

ÖZET

Multiple Skleroz Ve Baş Ağrısı

Baş ağrısı multipl sklerozun genel semptomları arasında yer almaz. Bugüne kadar yapılan farklı çalışmalarda MS hastalarında baş ağrısı sıklığı %4-61.8 arasında bildirilmiştir. Bu çalışmanın primer amacı MS ile SSS'ni etkilemeyen hastalıklar olan psöriyazis ve myastenia gravis içeren kontrol grubu arasında, primer baş ağrısı sıklığı, tipleri ve primer baş ağrısının hastalık başlangıcı ve ataklarla ilişkisinin benzerlik gösterip göstermediğinin test edilmesidir. Çalışmanın sekonder amaçları, farklı MS seyirlerinde (RRMS, SPMS, PPMS, PRMS) görülen baş ağrısı tiplerinin benzerliğinin, RRMS hastalarında migrenin daha sık görülüp görülmediğinin, atakta baş ağrısı varlığı ve tipinin belli bir fonksiyonel sistem tutulumu ve MRG'de lezyon yerleşimi ile ilişkili olup olmadığının, remisyon döneminde görülen baş ağrısı tipinin atakta görülen baş ağrısı tipi ile benzerliğinin, ve depresyon varlığının tüm bu parametrelere etkisi olup olmadığının araştırılmasıdır.

Bu çalışmaya Haziran 2005 ve Haziran 2008 yılları arasında çalışmaya katılmayı kabul eden 139 MS ve 59 kontrol (52 psöriyazis, 7 myastenia gravis) hastası alınmıştır. Hastaların hastalık tanısı aldıkları tarih, diğer akut ve kronik hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçlar ve o ilaçları kullanma süreleri kaydedilmiştir. Hastalığıyla ilişkili semptomlar başlamadan önce, tanı aldıktan sonra, atak sırasında baş ağrısı yakınmalarının olup olmadığı sorulmuştur. Hastaların nörolojik muayeneleri yapılmış, her bir fonksiyonel sistem tutulumu Kurtzke fonksiyonel sistem skalasına göre değerlendirilmiş, EDSS'leri hesaplanmıştır. Varsa beyin MRG bulguları kaydedilmiştir. BA tanımlayan hastalardan yapılandırılmış bir sorgulama formu uygulanmıştır. Ayrıca hastalara Hamilton Anksiyete Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği, Minimental Durum Testi verilmiştir. İstatistiksel testler primer baş ağrıları üzerinden yapılmış olup sekonder baş ağrıları değerlendirilmemiştir.

Psöriazis ve myastenia gravis hastalarını içeren kontrol grubu, yaş ve cinsiyet olarak MS grubuna benzerdi. Ortalama EDSS skoru MS hastalarında 2 (0-9) ve kontrol grubunda 0 idi. Hastalık ile ilişkili semptomlar başlamadan önce MS hastalarının %49,6 ve kontrol hastalarının %33.9'unda, hastalık ile ilişkili semptomlar başladıktan sonra MS hastalarının %66.9 ve kontrol hastalarının %69.5'inde, atak döneminde ise MS hastalarının %33.8 ve kontrol hastalarının %30.5 baş ağrısı bulunmaktaydı. Hastalık ile ilişkili semptomlar başlamadan önce başlayan baş ağrısı prevalansı MS hastalarında kontrol grubuna göre daha sıktı (p:0.042); ancak depresyonu olan hastalar dışlandıktan sonra istatistiksel analiz tekrarlandığında iki grup arasında fark bulunmadı (p:0.162). MS grubunda baş ağrısının yaşam boyu prevalansı % 74.8, kontrol hastalarında % 71.2 idi (p:0.1). Migren ve gerilim tipi baş ağrısı görülme oranları iki grup arasında ne hastalık öncesi, ne hastalık sonrası ne de atak döneminde farklı idi (her biri için p>0.05). RRMS ile progresif seyirli MS hastalarında hastalık öncesi veya sonrasında görülen GTBA ve migren sıklıkları da benzerdi (her biri için p:0.1). Atak döneminde RRMS grubunda migren (%57.9) ataklı ilerleyici MS grubuna göre daha sık, başka bir deyimle ataklı ilerleyici MS grubunda atakta GTBA (%85.7) RRMS grubuna göre daha sık bulundu (p:0.047); ancak depresyonu olan hastalar dışlanıp test tekrarlandığında bu fark kayboldu (p:0.594). MS grubunda anamnezde depresyonu olan hastalarda baş ağrısı (%83.3), olmayanlara (%16.7) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p:0.015). Kontrol grubunda ise böyle bir ilişki saptanmadı ancak kontrol grubunda anamnezde depresyonu olan hasta sayısı azdı (7 hasta). Depresyonu olan ve olmayan MS hastalarında migren ve GTBA görülme sıklıkları benzerlik gösteriyordu (p:0.066). Hastalık sonrasında GTBA başlayan ve MS atağı sırasında da baş ağrısı ortaya çıkan hastaların %90.9'unda MS atağında GTBA, kalan %9.1'inde ise migren görülüyordu. Hastalık sonrasında migren başlayıp MS atağı sırasında da baş ağrısı ortaya çıkan hastaların hepsinde MS atağında da migren görülüyordu; hastalık sonrasında başlayan baş ağrısı tipi ile MS atağı sırasında görülen baş ağrısı tipi arasında anlamlı ilişki vardı (p:0.000). Atak döneminde fonksiyonel sistem tutulumu bulguları ile baş

ağrısı varlığı arasında bir ilişki bulunmadı (her biri için $p>0.05$). Duysal bulgusu olan hastalarda migren %35, GTBA %65 idi; duysal bulgusu olmayan hastaların hepsinde (4 hasta) migren vardı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.031$); ancak depresyonu olan hastalar dışlandığında bu fark kayboldu ($p:0.175$). Diğer fonksiyonel sistem tutulumları ile baş ağrısı tipleri arasında ilişki saptanmadı (her biri için $p>0.05$). Atak dönemi beyin MRG'de lezyon yerleşim yerleri ile baş ağrısı varlığı veya tipleri arasında ilişki bulunmadı (her biri için $p>0.05$).

Sonuç olarak MS'de primer baş ağrısı sıklığı, tipleri SSS'ni etkilemeyen diğer kronik hastalıklardan farklı değildir. MS seyri ile baş ağrısı varlığı ve tipleri arasında ilişki yoktur. Fonksiyonel sistem tutulumları veya beyin MRG'de lezyon yerleşimleri ile baş ağrısı varlığı veya tipleri arasında ilişki yoktur.

Anahtar Sözcükler: Multipl skleroz, primer baş ağrısı, migren, gerilim tipi baş ağrısı, depresyon.

SUMMARY

Multiple Sclerosis and Headache

Headache is not generally considered as a symptom of multiple sclerosis (MS). The lifetime prevalence of headache in MS patients has been reported between 4% and 61.8%. The primary aims of the study are to investigate whether there is any difference regarding the prevalence or types of primary headaches, the relationship of the onset of primary headaches and of the diseases, and the relationship of the onset of primary headache and relapses of the disease between MS and control group including psoriasis and myasthenia gravis that do not affect central nervous system. Secondary aims of the study are to evaluate if there is any difference of headache types between different course of MS (RRMS, SPMS, PPMS, PRMS), if migraine is the most frequent headache type in RRMS patients, if there is any correlation between the presence or type of headache and functional system involvement or lesion localization in brain MRI, and similarity of headache types in remission and relapse phases of the diseases, and if the presence of depression affects all parameters mentioned above.

139 MS (96 female, 43 male) and 59 (37 female, 22 male) control patients who accepted to participate to the study between July 2005 and July 2008 were included, prospectively. Date of diagnosis of the diseases, other acute and chronic diseases, names and using duration of the treatment agents have been noted. The presence of headache before or after the onset of the diseases, or during relapses phases has been noted. The patients underwent a complete neurological examination, functional systems were assessed according to the functional system scores of Kurtzke, and the patients' disabilities was assessed by using Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). If brain MRI was available, the findings have been recorded. A semi-structured interview guided by a questionnaire about headache has been applied all the patients with headache. Moreover, Hamilton anxiety and depression scales, and minimental state examination

have been applied all the patients. Only primary headaches were evaluated by statistical tests, excluding secondary headaches.

Control group consisted of psoriasis and myasthenia graves matched for age and sex to MS group. Median EDSS score was 2 (0-9) in MS patients and was 0 in control group, respectively. Before the beginning of the diseases related symptoms, 49.6% of MS and 33.9% of control patients suffered from headache. After the beginning of disease related symptoms, 66.9% of MS and 69.5% of control patients suffered from headache. During relapses of the diseases, 33.8% of MS and 30.5% of control patients suffered from headache. The prevalence of headache in MS group was higher than control group begun before the beginning of the diseases related symptoms ($p:0.042$); however, after excluding patients with depression, the difference was disappeared ($p:0.162$). Lifetime prevalence of headache was 74.8% and 71.2% in patients with multiple sclerosis and control group, respectively ($p:0.1$). The frequency of migraine and tension type headaches begun before or after the onset of the diseases or during relapses phases were not different between groups ($p>0.05$ for each). The frequency of tension type and migraine headache begun before or after the onset of the diseases in patients with RRMS and progressive MS were similar ($p:0.1$ for each). Migraine seen during relapse phase was more frequent in patients with RRMS (57.9%) than in patients with relapsing progressive course, or tension type headache seen during relapse phase was more frequent in patients with relapsing progressive course (85.7%) than in patients with RRMS ($p: 0.047$); however, after excluding patients with depression, the difference was disappeared ($p:0.594$). Headache was more frequent in MS patients with (83.3%) than without depression (16.7%) in anamnesis ($p:0.015$); the difference was not seen in control group but the number of the patients with depression was few (7 patients, only). The frequency of migraine and tension type headache was similar in MS patients with and without depression that was found during the examination ($p:0.066$). 90.9% of MS patients who described tension type headache begun after the beginning of the disease and also had headache during relapses described their

headache types seen during relapses as tension type headache, remaining 9.1% of them described migraine in that period. All MS patients who had migraine begun after the beginning of MS and had headache during relapses described their headache types seen during relapses as migraine; there was correlation between headache type begun after the onset of the disease and also seen during relapses ($p:0.000$). There was not any relation between any functional system involvement and the presence of headache ($p>0.05$ for each). Migraine and tension type headache was seen 35% and 65% of MS patients with sensorial functional system involvement, respectively; all MS patients without sensorial functional system involvement had migraine (4 patients); the difference was significant ($p:0.031$), however, after excluding patients with depression, it became unimportant ($p:0.175$). Other functional system involvement did not show any relationship with headache types ($p>0.05$ for each). The presence of headache did not have any relationship with the localization of lesions in brain MRI ($p>0.05$ for each).

In conclusion, the prevalence and types of primary headaches are not different in MS from other chronic diseases that do not affect central nervous system. The presence and types of headaches do not have any relationship with the courses of MS. There is not any relationship between any functional system involvement or lesion localization in brain MRI and the presence or types of headaches.

Key words: Multiple sclerosis, primary headaches, migraine, tension type headache, depression.

KAYNAKLAR

1. Sadiq S.A. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP eds. Merrit's Textbook of Neurology 9th ed. New York: Williams & Wilkins, 2000: 941-962.
2. Editorial. Headache in Multiple Sclerosis. British Medical Journal 1969: 713-714.
3. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, Bussone G. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. Cephalalgia 24:980-984,2004.
4. Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Pizzolato R, Savletti M, Sette G. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of prospective study. Neurol Sci 2008; 29:146-148.
5. Vacca G, Marano E, Brescia Mora V, De Vito M, Parente E, Orefice G. Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study. Neurol Sci 2007 Apr; 28:133-135.
6. Freedman MS, Gray TA. Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 16(1):63-66,1989.
7. Nicoletti A, Pati F, Lo Fermo S, Liberto A, Catiglione A, Laisa P, Garifoli A, La Naia F, Maimone D, Sorbello V, Contrafatto D, Zappia M. Headache and multiple sclerosis: a population based case control study in Catania. Cephalalgia 2008; 28:1163-1169.
8. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener H.C, Katsavar Z. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. European Journal of Neurology 2009;16:262-267.
9. Sandyk R, Awerbuch G.I. The co-occurrence of multiple sclerosis and migraine headache: the serotonergic link. Int. J Neurosci. 76(3-4):249-257,1994.
10. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. Headache 33(8):452-455,1993.

11. Rolak L.A., Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *Neurol* 1990 Aug;237(5):300-2.
12. Gee J.R, Chang J, Dubli A.B, Vijayan N. The Association of Brainstem Lesions With Migraine-Like Headache: An Imaging Study of Multiple Sclerosis. *Headache* 2005;45:670-677.
13. Galer B.S, Lipton R.B, Weinstein S, Bello L, Solomon S. Apoplectic headache and oculomotor palsy: An unusual presentation of multiple sclerosis. *Neurology* 1990;40:1465-1466.
14. Leandri M, Cruccu G, Gottlieb A. Cluster headache-like pain in multiple sclerosis. *Cephalagia* 1999;19:732-4.
15. Gentile S, Ferrero M, Vaula G, Rainero I, Pinessi L. Cluster headache attacks and multiple sclerosis. *J Headache Pain* 2007;8:245-247.
16. Alstadhaug K, Breivik K, Rusic Z. Recurrent Headache Due to MS Plaque. *Headache* 2008 March;453-454.
17. Fragoso Y.D, Brooks J.B. Two cases of lesions in brainstem in multiple sclerosis and refractory migraine. *Headache* 2007 Jun;47(6):852-4.
18. Liu F.C, Fuh J.L, Wang S.J. Symptomatic trigeminal autonomic cephalgia associated with allodynia in a patient with multiple sclerosis. *J Chin Med Assoc* 2008 Nov;71(11): 583-6.
19. Davey R, Al-Din A. Secondary trigeminal autonomic cephalgia associated with multiple sclerosis. *Cephalagia* 2004;24:605-607.
20. Vilisaar J, Constantinescu C.S. SUNCT in multiple sclerosis. *Cephalagia* 2006;26:891-893.
21. Polmann W, Erasmus LP, Feneberg W, Bergh FT, Straube A. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 2002; 24(7):605-607.
22. Boneschi F.M, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, Comi G. Lifetime and actual prevalence of any type of pain and headache in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008 Sept; 14:514-521.

23. La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, Mascoli N, Bussone G, Milanese C. Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2006;12:476-480.
24. Ropper A.H, Brown R.H. Multiple Sclerosis and Allied Demyelinating Diseases. In: Ropper A.H, Brown R.H , eds. *Adams and Victor's Principles of Neurology* 8th ed. Boston: Mc Graw-Hill, 2001: 771-796.
25. Sindern E, Haas J. Early onset MS under the age of 16: Clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 86:280-284, 1992.
26. Hooge JP, Redekop WK. Multiple Sclerosis with very late onset. *Neurology* 42: 1907-1910.1992.
27. Compston A, Sadovnick A. Epidemiology and genetics of multiple sclerosis. *Current opinion in Neurology and Neurosurgery* 5: 175-181, 1992.
28. Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology in multiple sclerosis in US veterans: III. migration and the risk of MS. *Neurology* 35: 672, 1985.
29. Ebers G, FRCPC. Genetics and Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 36:12-14, 1994.
30. Sadovnic A, Ebers C. Genetics of Multiple Sclerosis. *Neurology Clinics Multiple Sclerosis* 13 (1): 99-119, 1995.
31. Hillert J. Human Leucocyte Antigen studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36:15-17,1994.
32. Björn R. HLA and prognosis in MS. *J Neurol* 241:385-390,1994.
33. Tsujisaki M, Hirata H. Detection of circulating ICAM-1 antigen in malignant diseases. *Clin exp Immunol* 85: 3-8,1991.
34. Seth R, Raymond F. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 338:83-84,1991.
35. Beck R.W, Trobe J.D, Moke P.S, Gal R.L, Xing D. High and low risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 121:944-949, 2003.

36. IFN beta MS Study Group. Interferon beta 1-b is effective in RRMS. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:655-661.
37. Yetkin Z, Haughton V. Multiple Sclerosis: Specificity of MR for diagnosis. *Radiology* 1991; 178: 447-451.
38. Lee K, Hashimoto S, Hooge J, Pathy D. MRI of the head in the diagnosis in MS. *Neurology* 1991; 41: 657-660.
39. Kertesz A, FRCP, Black S, Nicholson L. Periventricular and subcortical Hyperintensities on MRI. *Ach Neurol.* 1988; 45: 404-408.
40. Filippi M, Campi A. Brain MRI and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive MS. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 1995; 58: 31-37.
41. McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H.P., Lublin F.D., McFarland H.F., Paty D.W., Polman C.H., Reingold S.C., Sandberg- Wollheim M., Sibley W., Thompson A., van den Noort S., Weinshenker B.Y., Wolinsky J.S. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; 50: 121-7.
42. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review. *European Journal of Neurology* 2008, 15:123-127.
43. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:269-274.
44. Kremenchutzky M, Rice G.P.A, Baskerville J, Wingerchuk D.M, Ebers G.C. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006;129:584-594.
45. Polman C.H, Reingold S.C, Edan G , Filippi M, Hartung H.P. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005; 58:840-846).

46. Losy J, Wende G, Wender M. the effect of large dose prednisone on Ig G subclasses in MS. *Acta Neurol Scand* 1994; 89:69-71.
47. Calabresi P. Multiple Sclerosis. In: Johnson R.T, Griffin J.W, McArthur J.C, eds. *Current Therapy in Neurologic Disease* 7th ed. Baltimore: Mosby, 2007: 189-193.
48. Arnason Barry GW. Interferon beta-1b in MS. *Neurology* 1993; 43:641-643.
49. Riecmann P, Weber F. The phosphodiesterase inhibitor pentoxifylin reduces early side effects of IFN beta 1-b treatment in patients with MS. *Neurology* 1996; 47(2):604.
50. Bornstein M, Johnson K. Treatment of MS with copolymer. Trial design results of future perspectives. Edited by Rucid A. And Goodkin D. Springer-Verlag chap 1991; 8:173-197.
51. Johnson K.P, Brooks B.R, Ford C.C, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak R.P. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 multiple Sclerosis Study Group. *Multiple Sclerosis* 2000 Aug;6(4):255-66.
52. Arnason Barry GW. Interferon beta-1b in MS. *Neurology* 1993; 43:641-643.
53. IFN beta MS Study Group. Interferon beta 1-b is effective in RRMS. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:655-661.
54. Paty DW, IFN Study Group. Interferon beta 1-b is effective in RRMS. 11. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-667.
55. Rodriguez M, Miller J. Immunoglobulins reactive with myelin basic protein promote CNS remyelination. *Neurology* 1996; 46:545-583.
56. Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk. Manag.* 2007 Jun;3(2):259-268

57. Wingerchuk D.M. Current Evidence and Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology* Volume 28, Number 1, 2008.
58. Bar-Or A, Calabresi P.A.J, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper L.H. Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A 72-Week, Open-Label, Phase I Trial. *Ann Neurol* 2008;63:395-400.
59. Kappos L, Antel J, Comi G. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-1140.
60. O'Connor P.W, Li D, Freedman M.S. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66:894-900.
61. Linker R.A, Kieseier B.C, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Nov;29(11):558-65.
62. Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksunan VL, eds. *Dermatoloji 3.baskı*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-756.
63. Ropper A.H, Brown R.H. Myasthenia Gravis and Related Disorders of the Neuromuscular Junction. In: Ropper A.H, Brown R.H , eds. *Adams and Victor's Principles of Neurology 8th ed.* Boston: Mc Graw-Hill, 2001: 1250-1264.
64. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby P (ed). *Headache in Clinical Practice* 2nd ed. Martin Dunitz; 2002.
65. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. Cephalalgia* Volume 24 Supplement 1; 2004.
66. Ergin Ö. Behçet hastalığında ortaya çıkan nörolojik bulguların ve baş ağrısının değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi*; 2008.
67. Ball H.A, Saman Z, Brewster S. Depression, migraine with aura and migraine without aura: their familiarity and interrelatedness. *Cephalalgia* 2009;1-7.

68. Frediani F, Villani V. Migraine and Depression. *Neurol Sci* 2007;28:161-165.
69. La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, Mascoli N, Bussone G, Milanese C. Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2006;12:476-480.

EKLER

EK-1. Mc Donald Tanı Kriterleri

Mc Donald ve arkadaşlarının 2001 yılındaki tanı kriterleri iki yada daha fazla lezyonun farklı zamanlarda merkezi sinir sistemini etkilemesinin yanı sıra MRG, BOS incelemesi ve VEP gibi laboratuvar yöntemlerinin kullanılması esasına dayanır.

Bu tanı kriterlerine göre:

-Atak en az 24 saat sürer.

-İlk atağın başlangıç semptomları ile ikincisinin arasında en az 30 gün olmalıdır.

-Bu tanı kriterleri içinde ' MRG'de dissemine lezyonlar' ve ' MRG'de zaman içinde yeni lezyonlar' tanımları geçmektedir.

Bunlarda şu şekilde açıklanabilir:

MRG de dissemine lezyonlar: Şunlardan en az 3'ü olmalı

- 1) Gadolinyum tutan bir lezyon veya T2 de en az 9 lezyon
- 2) En az 1 infratentoryal lezyon
- 3) En az 1 jukstakortikal lezyon
- 4) En az 3 periventriküler lezyon

MRG'de zaman içinde yeni lezyonlar: Yeni gadolinyum tutan lezyon veya en az 3 ay sonra çekilen yeni MRG'de yeni gadolinyum tutan lezyon veya yeni T2 lezyon olmalıdır.

Bu tanı kriterlerine göre şu durumlarda MS akla gelir:

- En az iki atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu var ise,
- En az iki atak; 1 lezyona ait objektif klinik bulgu durumunda MRG de dissemine lezyonlar; veya MRG de en az 2 lezyon + BOS anormalliği varsa,
- Bir atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu varlığında, MRG de zaman içinde yeni lezyonlar, veya ikinci bir atak olursa,
- Bir atak; 1 lezyona ait objektif klinik bulgu (klinik izole sendrom) varlığında MRG de dissemine lezyonlar; veya MRG de en az 2 lezyon + BOS

anormalliği; ve MRG de zaman içinde yeni lezyonlar, veya farklı lokalizasyonda ikinci atak varsa,

Primer progresif MS de BOS anormalliği, mekansal ve zamansal yayılım varsa MS akla gelir.

Mekansal yayılım şu şekilde açıklanır:

- 1) Beyinde en az 9 lezyon veya
- 2) En az 2 spinal kord lezyonu veya
- 3) Kordda 1 lezyon+beyinde 4-8 lezyon veya
- 4) Anormal VEP + beyinde 4-8 lezyon veya
- 5) Anormal VEP+beyinde 4 den az+kordda 1 lezyon

Zamansal yayılım şu şekilde açıklanır: MRG ile gösterilen zaman içinde yeni lezyonlar ya da bir yıllık progresyon (39).

2005 yılında tanı kriterleri yeniden revize edildi. Yeni T2 lezyonu için gerekli olan süre 1 ay olarak düzenlendi. PPMS tanı kriterleri de ise hastalığın bir yıl boyunca progresyonu ile pozitif beyin MRG (9 T2 lezyonu veya 4 T2 lezyonuna ilave olarak pozitif VEP), pozitif spinal kord MRG (iki fokal T2 lezyonu) ve pozitif BOS bulgularından ikisinin olması şeklindedir.

EK 2. IHS Sınıflama Sistemi

A. Primer baş ağrısı bozuklukları

1. Migren
 - Aurasız Migren
 - Auralı migren
2. Gerilim tipi baş ağrısı
3. Küme baş ağrısı ve diğer trigeminal otonomik sefaljiler
 - 3.1. Küme baş ağrısı
 - 3.2. Paroksizmal hemikrani
 - 3.3. Kısa süren, unilateral, nöraljiform, konjuktival kızarıklık-göz yaşarması ile beraber görülen baş ağrısı (SUNCT)
4. Diğer
 - 4.1. Primer saplanma baş ağrısı
 - 4.2. Primer öksürük baş ağrısı
 - 4.3. Primer egzersiz baş ağrısı
 - 4.4. Seksüel aktivite ile ilişkili baş ağrısı
 - 4.5. Hipnik baş ağrısı
 - 4.6. Primer ani-şiddetli (thunderclap) baş ağrısı
 - 4.7. Hemikraniya kontinua
 - 4.8. Yeni günlük süregelen baş ağrısı

B. Sekonder baş ağrıları

5. Kafa/boyun travması
 6. Kranyal/servikal vasküler hastalıklar
 7. Nonvasküler intrakranyal hastalıklar
 8. Madde kullanımı/çekilmesi
 9. İnfeksiyonlar
 10. Homeostazis bozukluğu
 11. Kranyum-boyun-gözler-kulaklar-burun-sinüsler-dişler-ağız-diğer fasyal veya kranyal yapıların hastalıkları
 12. Psikiyatrik hastalıklar
 13. Kranyal nevraljiler ve yüz yarısının merkezi nedenleri
- Başka yerde sınıflandırılmayan baş ağrısı

EK 3. 2004 IHS Tanı Kriterleri

Migren

Aurasız Migren

- A. B-D maddelerine uyan en az 5 atak
- B. Baş ağrısının 4-72 saat sürmesi
- C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisini gösteren baş ağrısı
 - 1. Unilateral
 - 2. Zonklayıcı
 - 3. Orta şiddette veya şiddetli
 - 4. Aktivitelerle şiddetlenir
- D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisinin bulunması
 - 1. Bulantı ve/veya kusma
 - 2. Fotofobi ve fonofobi
- E. Baş ağrısı başka hastalığa bağlı değildir.

Auralı migren

- A. B ve C maddelerine uyan en az 2 atak
- B. Aşağıdaki özelliklerden en az birisinin bulunması
 - 1. +/- vizüel semptomlar:homonim
 - 2. +/- duysal semptomlar:unilateral
 - 3. Disfazik konuşma
- C. Aura sırasında veya aurayı takiben 60 dk içinde baş ağrısı
- D. Başka hastalığa bağlı olmayacak

Gerilim Tipi Baş Ağrısı (GTBA)

Seyrek epizodik gerilim tipi baş ağrısı

- A. Ayda 1 günden seyrek (yılda 12 günden az) ortaya çıkan B-D ölçütlerine uyan en az 10 atak
- B. 30 dakikadan 7 güne kadar süren başağrısı
- C. Başağrısı aşağıdakilerden en az 2'sine sahiptir:
 - 1. bilateral

2. bastırıcı-sıkıştırıcı
 3. hafif veya orta şiddette
 4. yürüme yada merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenmez
- D. aşağıdakilerden her ikisi
1. bulantı yada kusma yok
 2. fotofobi veya fonofobiden sadece biri
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Sık epizodik gerilim tipi baş ağrısı

- A. En az 3 aydır, ayda 1 gün veya daha sık ancak 15 günden az ortaya çıkan (yılda 12 gün veya daha fazla ve yılda 180 günden az) ve B-D ölçütlerini karşılayan en az 10 atak
- B. 30 dakikadan 7 güne kadar süren baş ağrısı
- C. Baş ağrısı aşağıdakilerden en az 2'sine sahiptir:
1. bilateral
 2. bastırıcı-sıkıştırıcı
 3. hafif veya orta şiddette
 4. yürüme yada merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenmez
- D. aşağıdakilerden her ikisi
1. bulantı yada kusma yok
 2. fotofobi veya fonofobiden sadece biri
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

Kronik gerilim tipi baş ağrısı

- A. En az 3 aydır, ayda ortalama 15 gün veya daha sık ortaya çıkan ve B-D ölçütlerine uyan baş ağrısı
- B. Baş ağrısı saatler sürer veya sürekli.
- C. Baş ağrısı aşağıdakilerden en az 2'sine sahiptir:
1. Bilateral
 2. bastırıcı-sıkıştırıcı

3. hafif veya orta şiddette
 4. Yürüme yada merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivite ile şiddetlenmez
- D. Aşağıdakilerden her ikisi
1. fotofobi, fonofobiden veya hafif bulantıdan sadece biri
 2. ne orta yada şiddetli bulantı ne de kusma var
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz

Primer Saplanma Baş Ağrısı

Altta yatan yapılar veya kraniyal sinirlerin organik bir bozukluğu olmaksızın başta kendiliğinden ortaya çıkan, geçici ve lokalize saplanıcı ağrılar şeklinde görülür.

- A. B-D ölçütleri karşılayan saplanma tarzında bir veya bir dizi baş ağrısı ortaya çıkması
- B. Ağrının yalnızca veya ağırlıklı olarak trigeminal sinirin 1.dalının dağıldığı bölgede (orbita, şakak ve pariyetal alan) hissedilmesi
- C. Saplanmaların birkaç saniye içinde sonlanarak gün içinde bir ile pek çok kez değişen sıklıkta yeniden ortaya çıkması
- D. Eşlik eden belirti olmaması
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz

EK 4. EDSS

EDSS kısmen, merkezi sinir sisteminin işlevsel sistem olarak bilinen sekiz bölgesinin ölçümlerine dayanır. Ölçek önce yüz ve parmaklardaki geçici hissizlikler yada görme bozuklukları gibi bu sistemlerdeki bozukluk derecesini ölçer. Sonrada yürüme mesafesinin kullanarak hareket açısından özürlülüğü ölçülür.

EDSS ile ölçülen işlevsel sistemler:

piramidal – istemli hareketler

beyin sapı – göz hareketi, duyu, yüz hareketleri, yutma gibi işlevler
görme

beyin – bellek, konsantrasyon, mizaç

beyincik – hareketlerin eşgüdümü ya da denge

duyu

bağırsak ve mesane

Diğer – yorgunluğu içerir :

Bu sistemler her bir bozukluğun düzeyine göre derecelendirilir. Bu dereceler normal durum için sıfırdan, bozukluğun en fazla olduğu durumda beş ya da altıya çıkabilir. Bu işlevsel sistem derecelerine hareket ve günlük yaşam kısıtlılıkları eklenerek, EDSS içindeki 20 adımı tanımlar. İçerinin ilk adımlarında, belirti sayısındaki küçük artışlar EDSS adımlarında bir ya da daha fazla artışa neden olabilir. Bu başka bir işlevsel sistemin eklenmesini ya da tek bir işlevsel sistemde daha şiddetli bozukluk/özürlülük olduğu anlamına gelir. Dörtten sonraki adımlar için, Yürüme yeteneği EDSS puanının saptanmasında anahtar faktör haline gelir. Ölçeğin bölümünde, kol hareketleri ya da bilişsel işlevler gibi diğer işlevsel sistemlerdeki değişiklikler, hastanın durumuna kesin etkileri bulunmasına rağmen EDSS puanında ek bir değişikliğe yol açmaz.

Tam EDSS ölçeği

0 Normal nörolojik bulgular (işlevsel sistemlerde tüm dereceler

1.0 Özürlülük yok ve minimal anormal muayene bulgusu

- 1.5 Özürlülük yok ; bir işlevsel sistemden daha fazlasında minimal bulgu
- 2.0 Bir işlevsel sistemde minimal özürlülük
- 2.5 İki işlevsel sistemde minimal özürlülük
- 3.0 Bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük ya da üç yada dört işlevsel sistemde özürlülük, tamamen yardımsız yürüyebiliyor
- 3.5 Tamamen yardımsız yürüyebiliyor fakat bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük ve bir ya da iki işlevsel sistemde 2. derece ; ya da iki işlevsel sistemde 3. derece; ya da beş işlevsel sistemde 2. derece (diğerleri 0 yada 1)
- 4.0 Tamamen yardımsız yürüyebiliyor ; bir işlevsel sistemde 4. derece özürlülük olmasına rağmen, kendine yeterli ve günde 12 saat yatak dışında geçiriyor, (diğerleri 0 ve 1) yada önceki adımlarda sınırları geçmeyen kombinasyonlar ; yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre yürüyebiliyor
- 4.5 Tamamen yardımsız yürüyebiliyor ; günün büyük bir bölümünde ayakta; tüm gün çalışabiliyor; tüm aktiviteler açısından bazı sınırlamaları olabilir ya da minimal yardım gerekebilir ;bir işlevsel sistemde 4. derece özürlülükle karakterize (diğerleri 0 ve 1) ya da önceki adımlarda sınırları geçmeyen kombinasyonlar ; yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebiliyor
- 5.0 Tam gün çalışmasını da içererek tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük; yardımsız ya da dinlenmeden 200 metre yürüyebilir; genel işlevsel sistemlerden birinde 5. derece (diğerleri 0 yada 1) yada 4. adımı geçecek biçimde daha düşük derecede bir kombinasyon
- 5.5 Yardımsız ya da dinlenmeden 100 metre yürüyebilir; tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük; genel işlevsel sistemlerden birinde 5. derece (diğerleri 0 ya da 1) ya da 4. adımı geçecek biçimde daha düşük derecede bir kombinasyon
- 6.0 Dinlenmeli ya da dinlenmeden aralıklı ya da tek taraflı sürekli yardım ile 100 metre yürüyebilir; genel işlevsel sistemlerde iki işlevsel sistemden fazlasında 3. derecenin üzerinde özürlülük
- 6.5 Dinlenmeden 20 metre yürümek için sürekli ve iki taraflı yardım gerekir; genel işlevsel sistemlerde iki işlevsel sistemden fazlasında 3. derecenin üzerinde özürlülük

7.0 Yardımla bile yaklaşık 5 metre yürüyemez; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; standard tekerlekli sandalyeyi kendi yürütebilir; günde 12 saate yakın tekerlekli sandalyededir; genel işlevsel sistemlerde bir işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük; seyrek olarak yalnızca piramidal sistemde 5. derece

7.5 Birkaç adım atamaz; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; ulaşım için yardıma gereksinim duyabilir; tekerlekli sandalyeyi götürebilir fakat standart bir tekerlekli sandalyede tam gün kalamaz; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir; genel işlevsel sistemlerde bir işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük

8.0 Temel olarak yatağa, bir sandalyeye ya da tekerlekli sandalyeye bağlıdır fakat günün çoğunu yatağın dışında geçirebilir ; kişisel bakım işlevlerinin birçoğunu yapabilir; kollarını etkin kullanabilir; genel işlevsel sistemlerde birkaç işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük

8.5 Temel olarak günün büyük bir bölümünde yatağa bağlıdır; kişisel bakım işlevlerinin bazılarını yapabilir; kollarını bir miktar etkin kullanabilir; genel işlevsel sistemlerde birkaç işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük

9.0 Çaresiz ve yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir; genel işlevsel sistemlerin çoğunda en az 4. derecede özürlülük

9.5 Tamamen çaresiz ve yatağa bağımlı; etkin biçimde iletişim kuramaz ya da yemek yiyemez/yutamaz; genel işlevsel sistemlerin hemen hepsinde en az 4. derecede özürlülük

10.0 Solunum paralizi, bilinmeyen nedenli koma ya da tekrarlayan epileptik nöbetler sonucu MS nedenli ölüm

EK 5. MULTİPL SKLEROZ VE BAŞ AĞRISI

Araştırmaya dahil etme kriterleri:

- Kesin MS (RRMS, SPMS, PPMS)
- MS'le karışabilecek diğer hastalıklar dışlanmış olacak
- Diğer sekonder baş ağrıları dışlanmış olacak
- Hasta atak döneminde ise megadoz tedavi başlanmamış olacak

Araştırmadan dışlama kriterleri:

- MS'le karışabilecek diğer hastalıklar varsa (SLE, SSS vaskülit gibi..) (listeye bakınız*)
- Sekonder baş ağrısı yapabilecek diğer nedenler varsa (listeye bakınız*)
- Atak döneminde baş ağrısı olan hastaya megadoz steroid başlandıktan sonra araştırmaya alınmaz

Hastanın adı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

MS tanısını aldığı tarih:

MS'le ilişkili olabilecek semptomların başladığı tarih:

Geçirmiş olduğu atak sayısı:

Bu kaçınıcı atak:

Son atak başlangıç tarihi:

Bu formun doldurulduğu tarih:

MS dışında başka kronik hastalık/lar:

MS atağı dışında başka akut hastalık/lar:

Kullanmakta olduğu ilaçlar ve başlangıç zamanları:

MS'le ilişkili olabilecek semptomlar başlamadan önce hasta baş ağrısından yakınıyor muydu? (evetse ağrı sorgulama formunu doldurunuz ve baş ağrısının tipini buraya yazınız):

MS tanısı aldıktan sonra ortaya çıkan baş ağrısı var mı (yanıt evetse ayrı bir ağrı sorgulama formu doldurunuz ve ağrının tipini buraya yazınız):

MS atağı sırasında baş ağrısı var mı (yanıt evetse ayrı bir ağrı sorgulama formu doldurunuz ve ağrının tipini buraya yazınız):

Nörolojik muayenedeki anormal bulgular:

Piramidal (tonus, kuvvet, patolojik refleks):

Serebeller:

Beyin sapı (kranyal sinirler, disartri, disfaji..)

Duysal (yüzeyel/derin, Romberg):

Barsak/mesane:

Görsel:

Mental:

Diğer:

Kranyal MRG'deki lezyon lokalizasyonları:

-frontal	var	yok
-parietal	var	yok
-okspital	var	yok
-temporal	var	yok
-mezensefalik	var	yok
-pons	var	yok
-bulbus	var	yok
-serebeller	var	yok

(Not: Son ataktaki kranyal MRG'sini hastadan alınız*)

KONTROL GRUBUNDA BAŞ AĞRISI

Adı:

Yaşı:

Cinsiyet:

..... tanısı aldığı tarih:

Geçirmiş olduğu atak sayısı:

Şu an atak döneminde mi:

Atak döneminde ise bu kaçınıcı atak:

Diğer hastalık/ları:

Kullandığı ilaçlar:

Adres:

Telefon:

Formun doldurulduğu tarih:

Baş ağrısından yakınıyor mu?:

..... ilişkili olabilecek semptomlar başlamadan önce hasta baş ağrısından yakınıyor muydu? (evetse ağrı sorgulama formunu doldurunuz ve baş ağrısının tipini buraya yazınız):

..... tanısı aldıktan sonra ortaya çıkan baş ağrısı var mı (yanıt evetse ayrı bir ağrı sorgulama formu doldurunuz ve ağrının tipini buraya yazınız):

.....atağı sırasında baş ağrısı var mı (yanıt evetse ayrı bir ağrı sorgulama formu doldurunuz ve ağrının tipini buraya yazınız):

Nörolojik muayenede anormal bulgu var mı?:

EK 6. BAŞ AĞRISI SORGULAMASI

BAŞ AĞRISI SORGULAMASI (MS başlangıcından önce/sonra/atak sırasında; belirtiniz)

Başınızın neresi ağrıyor:

Nasıl bir ağrı (sıkıştırıcı, zonklayıcı gibi..):

Baş ağrınız ne kadar sürüyor:

Baş ağrınız ne zamandır var:

Baş ağrınızın sıklığı nedir:

Baş ağrınızın şiddeti nedir (hafif, orta, şiddetli):

En hafif ağrı şiddetine 1, en şiddetli ağrı şiddetine 10 dersek, sizin ağrınızın şiddeti kaçtır:

Başınız ağrırken işinizi yapmaya devam ediyor musunuz:

Baş ağrınız sırasında bulantı oluyor mu:

Baş ağrınız sırasında kusma oluyor mu:

Baş ağrınız sırasında ışıktan rahatsızlık oluyor mu:

Baş ağrınız sırasında sestten rahatsızlık oluyor mu:

Merdiven çıkmak, yürümek gibi hareketler baş ağrınızın şiddetini etkiliyor mu (arttırıyor, azaltıyor?):

Baş ağrınızı arttıran veya azaltan pozisyonlar var mı (yatınca artıyor/azalıyor, veya ayağa kalkınca aynı şekilde gibi):

Ağrı öncesinde veya ağrı sırasında görmeniz veya bedeninizde değişiklikler, konuşurken sorunlar oluyor mu:

Gün içinde ağrınızın ortaya çıktığı zaman hep aynı mı, değişiyor mu:

Ailede benzer şekilde baş ağrısı olan biri var mı:

Baş ağrısını tetikleyen durumlar var mı:

Baş ağrısını arttıran durumlar var mı:

Baş ağrınızın başlamasından önceki günlerde huzursuzluk, iştahınızda değişme gibi belirtiler oluyor mu:

Başka hastalığınız var mı:

Kullandığınız ilaç/ilaçlar var mı

EK 7. HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Yok

Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir.)

Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

BİRİNİ İŞARETLEYELİM

1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şeyler olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite

0 1 2 3 4

2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe

0 1 2 3 4

3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan

0 1 2 3 4

4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler karabasanlar, gece korkuları

0 1 2 3 4

5. ENTELEKTÜEL(kognitif): Konsantrasyon güçlüğü,bellek zayıflaması

0 1 2 3 4

6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgi yitimi, hobilerden zevk alamama,depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar

0 1 2 3 4

7. SOMATİK (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği,myoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu, (duygusal, kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmalar, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyuları

0 1 2 3 4

8. KARDİYOYASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller

0 1 2 3 4

9. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma,boğulma duygusu iç çekme, dispne

0 1 2 3 4

10. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duygusu, karında dolgunluk, bulantı, ishal, kusma, kilo kaybı, konstipasyon

0 1 2 3 4

11. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, infertilite gelişimi erken boşalma, libida kaybı, empotans

0 1 2 3 4

12. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması

0 1 2 3 4

13. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramalar, dilate pupiller, egzoftalmus

0 1 2 3 4

Toplam Puan

Psişik (1,2,3,5,6)

Somatik (4,7,8,9,10,11,12,13)

Değerlendiren Dr.

EK 8. HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın adı soyadı:

Görüşme Tarihi: .../.../.....

1. Depresif ruh hali: (keder, ümitsizlik, çaresizlik değersizlik)

0: Yok

1: Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.

2: Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3: Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.

4: Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları:

0: Yok

1: Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.

2: Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.

3: Şimdiki hastalığını ceza olarak görüyor. Suçluluk hezeyanları.

4: Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar:

0: Yok

1: Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2: 'Keşke ölmüş olsaydım' diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.

3: İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.

4: İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya dalamamak:

0: Bu konuda zorluk çekmiyor.

1: Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.

2: Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5. Gece yarısı uyanmak:

0: Herhangi bir sorunu yok.

1: Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.

2: Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

6. Sabah erken uyanmak:

0: Herhangi bir sorunu yok.

1: Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.

2: Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7: Çalışma ve aktiviteler:

0: Herhangi bir sorunu yok.

1: Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarda ki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2: Aktivitelerine, işine yada boşzamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).

3: Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretimi azalıyor. Hastanede yatarken servisteki işlerinin dışında her gün en az 3 saat aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4: Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8: Retardasyon:

0: Düşünceleri ve konuşması normal.

1: Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2: Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3: Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

4: Tam stuporda.

EK 9. STANDARDİZE MİNİMENTAL TEST

Ad Soyad:

Tarih:

Yaş:

Eğitim (yıl)

Meslek

Aktif El:

T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz 0

Hangi Mevsimdeyiz 0

Hangi aydayız 0

Bugün ayın kaç 0

Hangi gündeiz 0

Hangi ülkede yaşıyoruz 0

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız 0

Şu an bulunduğunuz semt neresidir 0

Şu an bulunduğunuz bina neresidir 0

Şu an binada kaçınıcı kattasınız 0

KAYIT HAFİZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi

dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın

(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan 0

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam 5 puan)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan (100, 93, 86, 79, 72, 65) 0

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyormusunuz?. Hatırladıklarınızı söyleyin

(Masa, Bayrak, Elbise) 0

LİSAN (Toplam puan 9)

Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem)

2 puan (20 sn tut) 0

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben

bitirdikten sonra tekrar edin. 'Eğer ve fakat istemiyorum' 0

(10 sn tut) 1 puan

- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatli dinleyin ve söylediğimi yapın. 'Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen' Toplam puan 3, süre 30 sn,

her bir doğru işlem 1 puan

. ()

- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) 'GÖZLERİNİZİ KAPATIN'

()

- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)

()

- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çiziniz (1 puan)

()

