



T.C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA BAŞ AĞRISI İLE
MULTİPL SKLEROZUN KLİNİK VE RADYOLOJİK
ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Özcan DEMETGÜL
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Taşkın DUMAN**

HATAY – 2015

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA BAŞ AĞRISI İLE
MULTİPL SKLEROZUN KLİNİK VE RADYOLOJİK
ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özcan DEMETGÜL
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Taşkın DUMAN

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA BAŞ AĞRISI İLE
MULTİPL SKLEROZUN KLİNİK VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Özcan DEMETGÜL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Taşkın DUMAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Taşkın DUMAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Taşkın DUMAN.....
2. Prof. Dr. İsmet Murat MELEK.....
3. Doç. Dr. İ. Arda YILMAZ.....
4. Doç. Dr. Esra OKUYUCU.....
5. Doç. Dr. Hakan KALEAĞASI.....

I. İÇİNDEKİLER

II. TABLO LİSTESİ	III
III. ŞEKİL LİSTESİ	V
IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ	VI
V. TEŞEKKÜR	VIII
VI. ÖZET	IX
VII. ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Santral Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları.....	4
2.2. Multiple Skleroz.....	5
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	5
2.2.2. Tarihçe.....	6
2.2.3. Etyoloji	7
2.2.4. İmmunopatogenez	8
2.2.5. Klinik Özellikler.....	11
2.2.6. Tanı Kriterleri.....	14
2.2.7. Laboratuvar ve Görüntüleme	21
2.2.8. Ayırıcı Tanı	25
2.2.9. Expanded Disability Status Scale (EDSS)	26
2.2.10. Tedavi.....	28
2.3. Baş Ağrısı.....	48
2.3.1. Migren	58
2.3.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı.....	61
2.3.3. Küme Baş Ağrısı	62
2.3.4. Paroksizmal Hemikranya.....	63
2.3.5. Trigeminal Nevralji	64
2.3.6. Multipl Skleroz ve Baş Ağrısı	65

3. GEREÇ VE YÖNTEM	67
4. BULGULAR.....	69
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	90
7.KAYNAKLAR.....	92
8.ÖZGEÇMİŞ.....	110

II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demiyelinizan Hastalıklar.....	4
Tablo 2. Dismiyelinizan Hastalıklar.....	5
Tablo 3: Schumacher Kriterleri.....	15
Tablo 4:Poser Kriterlerine Göre MS Sınıflaması (1983).....	16
Tablo 5: Zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve Swanton kriterleri).....	18
Tablo 6: Alansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve Swanton kriterleri).....	19
Tablo 7. PPMS için Tanı Kriterleri (Mc Donald 2001,2005 ve 2010).....	20
Tablo 8: MS Standart MR protokolü.....	22
Tablo 9: MS’te Kranyal MR Lezyonlarının Özellikleri.....	23
Tablo 10:MS’te Spinal MR Lezyonlarının Özellikleri.....	23
Tablo:11. Kortikosteroidlerin hücresel mekanizmaları.....	29
Tablo 12:Aurasız migren tanı kriterleri.....	60
Tablo 13. Auralı migren tanı kriterleri.....	60
Tablo 14: Epizodik Gerilim tipi Baş Ağrısı tanı kriterleri.....	62
Tablo 15: Küme Baş Ağrısı tanı kriterleri.....	63
Tablo 16: Paroksizmal Hemikranya Tanı Kriterleri.....	64
Tablo 17: Trigeminal Nevralji Tanı Kriterleri.....	65
Tablo18:Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet ve başlangıç semptomları.....	69
Tablo19:Çalışmaya katılan Multiple Skleroz hastalarının koruyucu tedavi kullanımları.....	71
Tablo20:Katılımcıların yaş, EDSS ve Beyin MR lezyon sayıları.....	72
Tablo 21: MS hastalarının hastalık süreleri ile EDSS skorları arasındaki ilişki.....	72
Tablo22:Katılımcıların hastalık süreleri ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.....	73
Tablo 23: Katılımcıların hastalık süreleri ile MR Total lezyonları arasındaki ilişki.....	74
Tablo24:Katılımcıların Başlangıç Semptomları ile EDSS Skorları Arasındaki İlişki.....	75

Tablo25:Katılımcıların EDSS skorları ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki..	76
Tablo 26:Katılımcıların MR Lezyon Sayısı ile EDSS Skorları Arasındaki İstatistiksel Analiz.....	77
Tablo27:Katılımcıların MR total lezyon sayıları ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.....	78
Tablo28:Katılımcıların MR total lezyon sayıları ile baş ağrısı arasındaki ilişki.....	79
Tablo29:Katılımcıların MR total lezyon sayıları ile baş ağrısı arasındaki ilişki.....	80
Tablo30: Başlangıç semptomları ile baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.....	81

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımları.....	70
Şekil 2:Katılımcıların Başlangıç Semptomlarına Göre Dağılımları.....	70
Şekil 3: Katılımcıların Baş Ağrısına Göre Dağılımları.....	71
Şekil 4: MS hastalarının hastalık süreleri ile EDSS skorları arasındaki ilişki.....	73
Şekil 5: Katılımcıların hastalık süreleri ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.....	74
Şekil 6: Katılımcıların hastalık süreleri ile MR Total lezyonları arasındaki ilişki	75
Şekil 7:Katılımcıların Başlangıç Semptom ve Ortalama EDSS Skorları Arasındaki İlişki.....	76
Şekil 8: Katılımcıların ortalama EDSS skoru ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.....	77
Şekil 9:Katılımcıların Toplam Lezyon Sayısı ile EDSS Skorları Arasındaki İlişki.....	78
Şekil 10: Katılımcıların MR Total lezyon sayıları ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.....	79
Şekil 11: Katılımcıların MR total lezyon sayıları ile baş ağrısı arasındaki ilişki....	80

IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
BAEP	:Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyel
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
CNPase	:2',3'-Siklik Nükleotid 3'-Fosfodiesteraz
DAE	:Deneysel Alerjik Ensefaliti
DMF	:Dimetilfumarat
DSS	:Kurtzke Dizabilite Status Skalası
EDSS	:Expanded Disability Status Skalası
FS	:Fonksiyonel Sistem
GA	:Glatiramer Asetat
GTBA	:Gerilim Tipi Baş Ağrısı
IFN- β	:İnterferon beta
IHS	:Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu
IMT	:İmmunmodulator Tedavi
IVIg	:İntravenöz immünglobulin
İ.V	:İntravenöz
JCV	:John Cunningham virüs
KBB	:Kan-beyin bariyeri
KİS	:Klinik izole sendrom
KİS	:Klinik izole sendrom
MAG	:Miyelin İlişkili Glikoprotein
MBP	:Miyelin Basic Protein
MMF	:Monometil Fumarat
MOG	:Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MRG	:Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRS	:Manyetik rezonans spektroskopi
MS	:Multipl Skleroz
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
MTI	:Magnetization Transfer Imaging

NAA	:N-Asetil Aspartat
NF-κB	:Nükleer Faktor Kappa B
PLP	:Proteolipid Protein
PML	:Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PP	:Primer Progressif
PPMS	:Primer Progresif MS
RR	:Relapsing- Remitting
RRMS	:Relapsing-Remitting MS
S1P	:Sfingozin-1 fosfat
SEP	:Somatosensoriyal Uyarılmış Potansiyel
SP	:Sekonder Progressif
SPMS	:Sekonder Progresif MS
SSS	:Santral Sinir Sistemi
TAK	:Temiz Aralıklı Kateter
Treg	:T Regulator Hücreler
UP	:Uyarılmış Potansiyeller
VEP	:Görsel Uyarılmış Potansiyel

V. TEŞEKKÜR

Çalışmaktan ve öğretmekten yorulmayan, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim nöroloji eğitimimin her noktasında hem bilimsel, akademik anlamda hem de manevi anlamda her türlü desteği veren, en zor günlerimde üniversite hocalığının yanında akıl hocalığı da yaparak yardımcı olan, engin tecrübe ve bilgileri ile beni yetiştiren sabırlı, anlayışlı, destekleyici tarzıyla beni iyi bir nörolog olmaya hazırlayan, uzmanlık eğitimimin ve tezimin tüm aşamalarında bana yol gösteren, ilerideki çalışma hayatımda beni daha iyi bir hekim yapabilmek için her türlü çabayı gösteren bilgisi, desteği ve güler yüzü ile varlığını her zaman hissettiğim tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Taşkın Duman'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük emekleri olan, kendisinden hem insani hem de hekimlik anlamında çok şeyler öğrendiğim, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, hoşgörüsü ve yardımseverliği ile örnek aldığım ilgi ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. İsmet Melek'e,

Sabır ve özveriyle tecrübelerini aktaran, çalışma şevki, hümanist bakış açısı, eğitimime olan katkıları yanında entelektüel birikimi ile hayata dair birçok konuda tecrübe kazanmamı sağlayan Doç. Dr. Esra Okuyucu'ya,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Fidan Sürgün'e,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim süresince bana sıcak bir aile ortamı oluşturan klinik hemşire, teknisyen ve personeline,

Hayatımın her döneminde bana verdikleri destek için sevgili annem, babam, kardeşlerime ve ilgisi, güveni, desteği için sevgili eşim Seylan Demetgül'e sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Özcan DEMETGÜL

VI. ÖZET

Amaç: Multipl skleroz(MS) ve baş ağrısı arasında tam olarak açıklanmamış ilişki söz konusudur.[1]. Bu çalışmada MS hastalarında primer baş ağrısı prevalansı ile uluslar arası baş ağrısı grubunun belirlediği kriterlere dayanarak baş ağrısı tiplendirmesinin yapılmasını ve primer baş ağrısı ile MS subtipleri, klinik ve beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) plak lokalizasyonu arasındaki ilişkiyi de araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya polikliniğimize başvuran Mc Donald tanı kriterlerine göre MS tanısı alan, Fonksiyonel kayıp genişletilmiş disabilite durum skalası (EDSS) ile skorlamaları mevcut, dosyasında baş ağrısı yönünden detaylı sorgulaması yapılmış, MRG mevcut hastalar alındı. Hastaların MRG'leri retrospektif olarak değerlendirilerek plak lokalizasyonları gruplandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 320 hastanın %54,4'ünde baş ağrısı mevcuttu(%23,8=Gerilim tipi baş ağrısı(GTBA), %30,6=Migren). MS hastalarının başlangıç semptomlarına bakıldığında ilk üç sırada; polisemptomatik yakınması olanlar (%25,3), motor semptomları olanlar (%23,1) ve optik yakınmaları (%19,7) yer almaktaydı. Ortalama EDSS ise 2,6±1,9 olarak bulundu. Lezyon lokalizasyonlarına bakıldığında en fazla perikallosal lezyonlar mevcuttu. Ortalama hastalık süresi GTBA olanlarda 9,9 iken, migren tipi baş ağrısı olanlarda 4,5 yıl olarak saptandı (p<0,05). Hastaların ortalama EDSS skoru GTBA olanlarda 4,7 iken, migren tipi baş ağrısı olanlarda 1,8 olarak saptandı (p<0,001). Hastaların beyindeki ortalama total lezyon sayıları GTBA olanlarda 22,07 iken, migren tipi baş ağrısı olanlarda 15,79 olarak saptandı (p<0,001).

Sonuçlar: Yaptığımız çalışmada MS hastalarında baş ağrısı sıklığını, genel popülasyondan sık ve bu hastalarda da daha yüksek oranda Migren baş ağrısı saptadık. Ortalama yaşı, hastalık süresi, plak sayısı fazla ve EDSS puanı yüksek olanlarda GTBA'nın daha yüksek oranda olduğunu gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Multipl Skleroz, Baş ağrısı, Manyetik Rezonans Görüntüleme, EDSS

VII. ABSTRACT

The Aim: There is a relationship between multiple sclerosis (MS) and headache but it couldn't be fully explained [1]. In this study, we aimed to investigate the prevalence of primary headaches in patients with MS, to determine the type of headache according to the criteria of the International Headache Society and to investigate the relationship between primary headache type and MS subtype, and the relationship between the localization of plaques in the brain MRI with MS clinic.

Methods: In this study, we include the patients diagnosed with MS according to the McDonald criteria and functional loss determined with Expanded Disability Status Scale. We include the patients who were questioned about headache characteristics in detail and the patients who have MRI previously. MRI evaluation of plaque localization of the patients were classified retrospectively.

Findings: Headache in 54.4% of 320 patients participated in the study are available (23.8% tension type headache (TTH), 30.6% Migraine). When we look at the first three initial symptoms of MS patients; the patients who have polysymptomatic symptoms at the beginning are (25.3%), those with motor symptoms (23.1%) and optical symptoms (19.7%) were found. The mean EDSS was 2.6 ± 1.9 . When we look the lesion localization, at most pericallosal lesions are present. Mean disease duration was 9.9 years in patients with TTH and 4.5 years in patients with migraine ($p < 0.05$). The mean EDSS score was 4.7 in patients with TTH and 1.8 in patients with migraine ($p < 0.001$). The average number of lesions in the brain was 22.07 in patients with TTH and 15.79 in patients with migraine ($p < 0.001$).

Results: In this study, the frequency of headache in MS patients was found to be greater than the general population and we found a higher incidence of migraine type headache in these patients. We observed that tension type of headache is more frequent in MS patients with higher ages, longer disease duration, more plaque numbers and high EDSS scores.

Key words: Multiple Sclerosis, Headache, Magnetic Resonance Imaging, EDSS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, Santral Sinir Sistemi (SSS) beyaz cevherini multipl lokalizasyonda etkileyen, zamanda ve mekanda disseminasyon gösteren, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu olduğu varsayılan, kronik, olasılıkla otoimmün, demiyelinizan ve dejeneratif bir hastalıktır [2,3]. Hem genç, hem de yaşlı popülasyonda engelliliğin önemli bir sebebidir. MS, ağırlıklı olarak 20 ve 40 yaş arasındaki kadınlarda görülmesine rağmen çocuklar ve yaşlı erişkinleri de etkileyebilir. Erkekler kadınlara göre hastalığa biraz daha geç yaşta yakalanma ve ilerleyici seyir gösterme eğilimindedirler [4].

Klinik; genellikle spinal kord, beyin sapı, serebellar, optik sinir ve serebral disfonksiyonunun farklı ve reküran ataklarıyla ortaya çıkar. İleri dönemde yaygın nörolojik bulgular ile etkilenen kişide dizabilite yaratabilir [5].

Histopatolojik olarak MS lezyonları incelendiğinde, fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliozis görülmektedir. Ön plandaki sürecin inflamasyon olduğu uzun yıllardır bilinse de son zamanlardaki çalışmalar erken evrede dahi aksonal kaybın başladığını göstermektedir [6].

Klinik gidiş relapsing-remitting MS (RRMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS (SPMS), benign MS, malign MS, asemptomatik MS olarak tanımlanan farklı şekillerde olabilir [7].

Baş ağrısı multipl sklerozun genel semptomları arasında yer almaz. MS ve baş ağrısı ilişkisi hakkındaki ilk makale 1969 yılında yayımlanmıştır[8]. 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 [9-12].

Multipl skleroz ve baş ağrısı arasında tam olarak açıklanmamış ilişki söz konusudur. Baş ağrısının MS atağının ilk veya erken semptomu olabileceği net olarak tariflenmemiştir [1]. Birçok yazar tarafından migren benzeri baş ağrısı ve multipl skleroz arasında muhtemel bir ilişki olabileceği bildirilmiştir [1,13,14]. Watkins ve arkadaşları araştırdıkları 100 MS hastasında %27 oranında migren benzeri baş ağrısı bulunurken, Freedman ve arkadaşları 1113 MS hastasını taradıklarında 44 hastada atak esnasında veya atağı takiben migren benzeri baş ağrıları saptamışlardır [1,11]. MS'in patogenezinde de migrende olduğu gibi serotenerjik sistemin disregülasyonunun yer alabileceği ileri sürülmüştür [15].

MS hastalığına özel bir baş ağrısı tipi bulunmamaktadır. "Migren benzeri " terimi ise MS lezyonlarına bağlı geliştiği düşünülen sekonder baş ağrılarını ifade etmek üzere kullanılmaktadır [16]. Yalnızca baş ağrısının varlığı bizi doğrudan tanıya götürmemesine rağmen, bu hastalık grubunda bu kadar sık görülme olasılığı olan bir semptomun mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. MS'li hastalardaki baş ağrısı gelişme mekanizması tam olarak netlik kazanmış değildir. Freedman ve Gray küçük kan damarlarının inflamatuvar hücrelerce tıkanıklığa uğraması migren benzeri baş ağrısını tetiklediğini savunurken, Rolak ve arkadaşları bu hastalardaki baş ağrısının lokus serulous gibi varsayılan migren merkezlerinin stimülasyonuna veya beyin sapındaki demiyelizasyonuna bağlı olduğunu savunmaktadırlar. Periaquaduktal gri cevher gibi spesifik beyin bölgesindeki izole MS plaklarının da baş ağrısı yapması nedeniyle bu bölgenin ağrı modülasyonu için kilit bölge olabileceğini düşündürmektedir [11,13,17].

Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) plak yerleşimleri ile baş ağrısı varlığı arasında ilişki inceleyen çalışmalar ve vaka bildirimleri bulunmaktadır[16, 18-26]. Bazılarında ise beyin sapı ve periaquaduktal gri cevher plağı ile migren, GTBA, küme tipi baş ağrısı ve konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek yanlı nevralfiform baş ağrısı atakları (SUNCT) ilişkisi gösterilmiştir [16,18,20-26].

Bu çalışmada Multipl sklerozlu hastalarda primer baş ağrısı prevalansı ile uluslar arası baş ağrısı grubunun belirlediği kriterlere dayanarak baş ağrısı tiplendirmesinin yapılmasını ve primer baş ağrısı ile MS subtipleri klinik ve

manyetik rezonans görüntüleme deki plak lokalizasyonu arasındaki ilişkiyi de araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları

Santral sinir sistemi'nin myelin hastalıkları temel olarak dismiyelinizan ve demiyelinizan hastalıklar olarak sınıflandırılabilir. Normal miyelinin parçalandığı demiyelinizan hastalıklar otoimmün, enfeksiyöz, toksik, metabolik ve vasküler süreçleri içerir. Miyelin oluşumunda primer bir bozukluğun olduğu dismiyelinizan hastalıklar ise pek çok kalıtsal hastalığı içerir [27].

Tablo 1. Demiyelinizan Hastalıklar

1-Otoimmün	<ul style="list-style-type: none">• Akut dissemine ensefalomyelit• Akut hemorajik lökoensefalopati• Multipl skleroz
2-Enfeksiyöz	<ul style="list-style-type: none">• Progresif multifokal lökoensefalopati
3-Toksik/Metabolik	<ul style="list-style-type: none">• Karbonmonoksit• Vitamin B12 eksikliği• Civa Zehirlenmesi (Minabata hastalığı)• Alkol/tütün ambliyopisi• Santral pontin miyelinolizis• Marchiafava-Bignami sendromu• Hipoksi• Radyasyon
4-Vasküler	<ul style="list-style-type: none">• Binswanger's hastalığı

Tablo 2. Dismyelinizan Hastalıklar

• Adrenolökodistrofi
• Metakromatik lökodistrofi
• Krabbe hastalığı
• Alexander hastalığı
• Canavan-van Bogaert-Bertrand hastalığı
• Pelizaeus-Merzbacher hastalığı
• Fenilketonüri

2.2. Multipl Skleroz

2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Multipl skleroz atak ve remisyon dönemleriyle seyredilen veya ilerleyici olabilen, merkezi sinir sisteminde miyelin kılıf harabiyeti ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır [28]. Hastalarda MSS'nin tutulan bölgesine ve demiyelinizasyon odağının büyüklüğüne bağlı olarak motor, somatosensoriyal, görsel, kognitif ve psikiyatrik bozukluklar olmak üzere çok çeşitli ve değişken semptomlar görülebilmektedir. Genç erişkinlerde gelişen yeti yitiminin başta gelen nedenidir [29].

MS, 20-40 yaşları arasında sık görülmektedir ve insidansı yaklaşık 12/100.000 civarındadır. Multipl skleroz'un insidansı ve prevalansı birçok araştırmacı tarafından farklı coğrafi bölge ve etnik grupta değerlendirilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların derlendiği bir çalışmada hastalık sıklığına göre yüksek prevalans (>30/100000, Kuzey Amerika, Kanada, Kuzey ve merkezi Avrupa, İtalya), orta prevalans (5-20/100000, Doğu Avrupa, Güney Amerika, Kuzey Avustralya, Kuzey Akdeniz bölgesi) ve düşük prevalans (<5/100000, Afrika, Asya, Meksika) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır [30]. MS prevalansının kuzey yarı kürede kuzeye

gidildikçe arttığı genel bir kural olarak ileri sürülebilir. Batı Avrupa’da yaşayanlarda MS riski artmışken, Amerika yerlilerinde ve Afrika’ lılarda risk azalmıştır. 15 yaşından önce düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç etmek MS riskini arttırmaktadır [31].

Ülkemizde hastalık prevalansı ve insidansı net olarak bilinmemekle birlikte yapılan iki çalışmada MS prevalansı Edirne kent merkezinde yüzbinde 34, İstanbul ili Maltepe ilçesinde yüzbinde 101 olarak bulunmuştur [32]. İki çalışma arasındaki farkın belirgin olması ülke çapında bir genellemeyi zorlaştırırsa da Türkiye’deki MS’li hasta sayısının yaklaşık kırkbin civarında olduğu tahmin edilmektedir.

Literatürdeki prevalans çalışmalarında kadın erkek oranı 2-3/1 olarak saptanmıştır. 16 yaşından önce hastalığın başlaması durumunda erken başlangıçlı MS’den söz edilebilir [33]. Elli yaş sonrasında hastalık insidansı azalmakla birlikte altmış yaşından sonra bile başlayan hastalar bildirilmektedir. Bu hastaların geç tanı alıp almadıkları da tartışılmaktadır [34].

2.2.2.Tarihçe

Tıbbi literatürdeki ilk MS vakası, 1824’de Charles Prosper Ollivier d’Angers tarafından bildirilmiştir. Hastalığın patolojik tanımı ilk olarak 1838’de Robert Carswell ve 1841’de Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini sunduğu 4 vaka yayınlamıştır. 1849’da Friedrich Theodore von Frerichs, klinik ve patolojik tabloyu tariflemiş ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur [35-37].

MS, bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleriyle ilk olarak 1868’de Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Charcot, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır. Charcot, ayrıca hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü de tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir, yine 1868’de Amerika’da J. C. Morris ilk vakayı tanımlamış ve S. Weir Mitchell hastalığın patolojik tanımını yapmıştır [36,37].

1946'da McAlpine MS'in bir enfeksiyon sonrası gelişen immün reaksiyon olduğunu öne sürmüştür. 1960-70'li yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, hastalığın ılıman bölgelerde daha hâkim olduğu gösterilmiştir. 1965'te Schumacher ilk olarak MS tanı kriterlerini belirlemiştir. 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980'li yıllarda da immünosupresif ajanlar kullanılmaya başlanmıştır [36].

2.2.3. Etyoloji

Multipl sklerozun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar genetik eğilimi olan bireylerde viral bir enfeksiyonun otoimmün cevabı tetikleyerek demiyelinizasyona neden olduğu fikrini desteklemektedir [38].

MS'in bazı ırklarda daha yüksek oranda görülmesi, yapılan ikiz çalışmalarında konkordansın daha yüksek olması ve hastaların birinci derece yakınlarında daha sık oranda gözlenmesi nedeniyle genetik etkenler giderek daha fazla önem kazanmaktadır (16). Popülasyon tabanlı pek çok çalışmada monozigot ikizlerde konkordans %26, dizigotiklerde ise %2,4 olarak saptanmıştır [39].

Genetik olarak yatkın bir bireyde, bakteriyel ya da viral enfeksiyon gibi çevresel etmenlerin MS'nin başlangıcında ya da atakların tetiklenmesinde önemli olduğu kabul edilmektedir. Olasılıkla prepubertal dönemde spesifik veya nonspesifik bir ajanla karşılaşılmasının immün sistemi aktive ettiği kabul edilmektedir. Bu genetik yatkınlıktan ise 6. kromozomun kısa kolunda yerleşik HLA-DR DQ bölgesine yakın olan genler sorumlu tutulmuştur. Birincil enfeksiyondan yıllar sonra yeni bir enfeksiyon bu otoimmün olayı tetikler ve SSS'ye sınırlı ve spesifik bir otoimmün hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Bir başka görüş ise, SSS'de zaman zaman alevlenmelerle yeni demiyelinizasyonlara yol açan persistan bir viral enfeksiyon ya da T-hücre aktivasyonunun olduğudur [40].

Yeterli veri bulunmamasına rağmen bazı gıda maddeleri, infeksiyöz ajanlar, toksinler, psikolojik stres, anestezi, ameliyat ve travma dâhil olmak üzere birçok çevresel faktörün MS'i tetikleyebildiği belirtilmektedir [41]. İsrail ve İngiltere'de

yapılan çalışmalar MS hastalarının sosyokültürel düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır [42].

2.2.4.Immunopatogenez

MS' in kadınlarda daha sık görülmesi, görece olarak immünsüprese bir durum olan gebelik döneminde geçici baskılanmanın olması, etkilenen kişiler ve yakınlarında diğer otoimmün hastalıkların yüksek oranda görülmesi, HLA alt-tipleri ile ilişkisi, deneysel alerjik ensefalite olan benzerliği ve serumda ve BOS'da miyelin antijenlerine karşı oto antikorların saptanabilmesi patogenezinde immün mekanizmaların varlığının kanıtı olarak gösterilmektedir [43]. SSS'de demiyelinizasyon alanları kan-beyin bariyeri, miyelin spesifik T hücreleri, miyelin komponentlerine karşı antikor salgılayan B hücreleri ve diğer mononükleer hücreleri içerirler ve immünolojik bakış açısıyla MS'de hasarlanmış ya da iyileşme sürecinde inflamasyon söz konusudur [44].

İmmünolojik süreçle ilintili olarak öne sürülmüş basamaklardan biri şöyle özetlenebilir; aktive T hücreleri yüzeylerinde adhezyon molekülleri sentezler ve kan beyin bariyerinin luminal yüzeyinde komplementer moleküllerin upregulasyonu gerçekleşir, daha sonra T lenfositler diapedez yoluyla kan beyin bariyerini geçerler. SSS içinde bu T lenfositler spesifik antijenlerle karşılaşır ve geç-tip hipersensitiviteye benzer bir inflamatuvar süreci başlatırlar [45]. Bu dönemde aynı zamanda sitotoksik T lenfosit proliferasyonu, antikor üretimi ve mikrogliyal aktivasyon da tabloya eşlik eder [46]. Tüm bunlar antijen sunan hücreler gibi davranırlar ve sınıf II majör histokompabilite antijenlerinin artışına yol açarak yerel immün yanıtı artırırlar [47]. Bu dönemde opsonize olmuş miyelin ve oligodendrositlere de tutunarak hücre-hücre yapışması ve inflamatuvar mediatörlerin sanılımı ile birlikte demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanma ortaya çıkar [44].

MS'de santral sinir sistemine inflamatuvar hücrelerin toplanması, demiyelinizasyonun gelişiminde kritik bir basamaktır. SSS' de birçok kemokin ailesine ait üyelerin sentezlenmesiyle SSS içine inflamatuvar hücre göçü gerçekleşir [48]. Aslında SSS' de MHC sınıf II moleküller bulunmaz ancak uygun bir sitokin (özellikle IFN-gama) stimülasyonu sonrası tüm glial ve nöronal hücreler MHC sınıf

II ekspresyonu yapabilirler [47]. Ayrıca MHC sınıf II ekspresyonu yapan insan oligodendrositleri, allereaktif veya MHC sınıf I ile sunulan peptidleri tanıyan kandan derive olan CD8+T hücrelerince efektif olarak yıkıma uğratılabilirler. SSS'de entegrasyonun kaybı, elektriksel aktivitede bozulma ve proinflamatuvar sitokinler yardımıyla MHC sınıf II ekspresyonu daha fazla indüklenir [47,49].

Miyelin reaktif T hücrelerinin periferik aktivasyonu için farklı görüşler bulunmaktadır. Örneğin miyelin basic protein (MBP) reaktif T hücrelerinin, bu protein ile sekans homolojisi paylaşan viral epitoplarla aktive olduğunu bildiren yayınlar vardır [50]. Miyelin reaktif T hücrelerinin bu aktivasyonu her zaman otoimmün yanıtı yol açmayan moleküler benzerlik veya süperantijenik stimülasyon ile oluştuğu da sıkça kabul gören bir durumdur [51]. Bu nedenle aktive olmuş T hücrelerinin büyük olasılıkla antiklonotipik veya anti-idiotipik T hücreler gibi regülâtör mekanizmalarla kontrol edildiği kabul edilir [52]. Bir kez aktive olduktan sonra miyelin reaktif T hücreleri kolaylıkla SSS' ye geçebilirler. Bu hücreler SSS' ye geçtikten sonra programlanmış hücre ölüm mekanizmalarıyla ölebilirler veya perivasküler makrofajlar veya mikroglia hücreleri gibi lokal antijen sunan hücrelerce sunulan edilen spesifik miyelin epitopuna bağlanarak reaktif olurlar [53]. Ancak olası otoimmün yanıtları tetikleyen kritik miyelin antijeni tam olarak bilinmemektedir [52]. MBP ve proteolipid protein (PLP) SSS miyelin proteinlerinin yaklaşık olarak % 80'nini oluşturur. Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) ve 2',3'-siklik nükleotid 3'-fosfodiesteraz (CNPase) miyelin oluşumu ve stabilitesine katılan diğer minör proteinlerdir[54]. Bunlardan özellikle MBP, deneysel alerjik ensefalitdeki (DAE) tetikleyiciliğinden dolayı MS'de üzerinde çalışılan ilk miyelin proteindir ancak daha sonraki yıllarda PLP ve MOG gibi diğer proteinlerin de DAE' de tetikleyici özellikleri olduğu bildirilmiştir [52].

Son yıllarda MS'nin primer bir dejeneratif hastalık mı, yoksa MS'de görülen dejenerasyonun ikincil bir durum mu olduğu tartışılmaktadır [55,56]. Öte yandan MS'de farklı patolojik tiplerin varlığı patogeneizde de farklı mekanizmaların rol oynayabileceğine işaret etmektedir [55]. Hastalığın erken aktif döneminde dört farklı histopatolojik görünüm tanımlanmıştır. Bunlardan ilki makrofaj ve mikroglial

aktivasyonla birlikte T hücre ilişkili inflamasyonun sorumlu mekanizma olarak suçlandığı, patolojisinde T hücre ve makrofajlarca oluşturulan inflamasyon, ışınsal tarzda yayılımla birlikte perivasküler demiyelinizasyon ve aktive makrofaj ve mikroglia ile ilişkili miyelin hasarının olduğu makrofaj ilişkili demiyelinizasyon (Tip I) görünümüdür [11,57]. Antikor ve kompleman ilişkili görünümde (Tip II) ise suçlanan olası mekanizma makrofaj ve mikroglial aktivasyonla birlikte T hücre ilişkili inflamasyon ve antikorca hedeflenen miyelinin kompleman bağımlı yıkımıdır. Antikor ve kompleman ilişkili görünümde patolojik bulgular makrofaj ilişkili demiyelinizasyon görünümüne benzer ancak ek olarak IgG depozisyonu ve aktif miyelin yıkımı olan sahalarda aktive olmuş komplemanlar izlenir. Distal oligodendrosit distrofisi olarak da adlandırılan [57,58]. Tip III görünümünde beyaz cevherin iskemik hasarına ikincil olarak gelişen T hücre ilişkili küçük damar vaskülitinin asıl mekanizma olduğu düşünülmektedir ve patolojisinde miyelinin perivasküler olarak korunduğu T hücre ve makrofajlarca oluşturulan inflamasyon, endotel hücre hasarı ve mikrovasküler yapılarıdaki tromboz ile birlikte küçük damar vaskülit, distal oligodendrosit yapılarında seçici MAG kaybıyla karakterize dejenerasyon ve bunu izleyen apoptoz ve demiyelinizasyon söz konusudur [11]. Plak çevresi beyaz cevherde sekonder makrofaj ilişkili demiyelinizasyonla birlikte primer oligodendrosit hasarı tip IV görünüm olarak adlandırılır ve makrofaj ve mikroglial aktivasyonla birlikte T hücre ilişkili inflamasyon, metabolik olarak bozulmuş oligodendrositlerin zemininde makrofajlarca tetiklenen demiyelinizasyon ve oligodendrositlerde olası genetik defekt öne sürülen mekanizmalardır. Tip IV görünümünün patolojik bulguları da tip I görünüme benzer ancak ek olarak plak çevresi beyaz cevheri çevreleyen küçük bir alanda belirgin oligodendrosit dejenerasyonu izlenir [11,57,58].

2.2.5. Klinik Özellikler

MS gelişmiş toplumlarda, genç erişkinlerde özür lülü ğ e en fazla yol aç an, hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini bozabilen nörolojik bir hastalıktır. Yeni MS tanısı almış hastaların yaklaşık %50'sinin 10 yıl içerisinde tek taraflı deste ğ e gereksinim duyabilece ğ i ve 30 yıl içerisinde tekerlekli sandalyeye ba ğ ımlı hale gelebilece ğ i düşünölmektedir [59].

Multipl sklerozda dissemine lezyonlar SSS'de serebral korteksten spinal korda kadar herhangi bir yerde olabilece ğ inden semptom ve bulgular çok de ğ işkendir; yani MS'in klasik bir formu yoktur. Klinik tablo akut olabilece ğ i gibi prodromal belirtilerle de başlayabilir. Semptomlar sıklıkla %65-75 alevlenme ve remisyonlar şeklinde görülür ve semptomların süresi, birkaç dakika, birkaç saat, haftalar veya aylarca devam edip de ğ işebilir. Multipl sklerozda bazen, halsizlik, baş ağrısı, depresyon, ekstremitelerde ağrılar gibi şüpheli semptomlar olabilir ve başlangıçta psikonevroz tablosunu andırabilir. Başlangıçta geçici karakterli hemipleji, diplopi, parestezi ve serebellar bozukluklar görölebilir [27,28,40].

Hastalı ğ ın seyri sırasında ortaya çıkan bulgu veya belirtilerin gerçek sıklı ğ ını saptamak oldukça güçtür. Mc Alpine ve arkadaşlarının çalışmasında MS başlangıç bulguları; bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük %40, optik nörit %22, parestezi %21, çift görme %12, vertigo %5, idrar yapmada güçlük %5, di ğ erleri %5 olarak bildirilmektedir. Ayrıca hastalı ğ ın seyri sırasında ortaya çıkan bulgularla ilgili üç ayrı çalışmanın de ğ erlendirilmesi ile yapılan bir derlemede; kas güçsüzlü ğ ü %80, optik atrofi %44-70, sfinkter bozuklu ğ u %56-74, mental bulgular %30 oranında bildirilmektedir [60].

a) Motor Bulgular

Motor güçsüzlük MS'in en sık görölen belirtilerindendir. Sıklıkla paraparezi ya da monoparezi şeklinde başlar, hemiparezi ve tetraparezi daha seyrekdir. Motor güçsüzlü ğ e hiperrefleksi, klonus, spastisite, patolojik refleksler, yüzeysel reflekslerin kaybı eşlik eder [38,49].

b) Duyusal Bulgular

MS'te uyuşukluk, parestezi, dizestezi gibi duyusal yakınmalar sık görülür. Bulgular spinotalamik trakt, posterior funnikulus ya da dorsal kök giriş bölgesi yerleşimli olabilir. MS hastalarında, servikal spinal kordun posterior kolonunu tutan lezyonlarda boynun fleksiyonu ile sırt, kol ve bacaklara yayılan elektriklenme hissi olur. Lhermitte belirtisi denilen bu bulgu, demiyelinizan liflerin mekanik deformasyonu sonucu hastaların 1/3'ünde görülür ve genç bir hastada tespit edildiğinde, ayırıcı tanıda MS mutlaka düşünülmelidir [29,38].

c) Görsel Bulgular

Tüm hastaların yaklaşık %25'inde görülen ilk klinik tablo optik nörit ya da retrobulber nörittir. Dakikalar, saatler ya da günler içinde gelişebilir. Tek gözde kısmi ya da tam görme kaybı olabilir. Genellikle baş ağrısı ve göz küresi hareketleriyle ortaya çıkan ağrı eşlik eder. Görme keskinliğinde azalmanın yanı sıra, sıklıkla santral skotom eşlik edebilir. Tipik olarak sadece bir göz tutulsa da bazen her iki göz aynı anda ya da ardarda tutulur. Lezyon genellikle optik sinirin orta ya da arka bölümünde olduğundan fundoskopik muayene normaldir. Hastaların büyük kısmı bir kaç hafta içinde iyileşir [38, 61].

d) Kraniyal Sinir Bulguları

Nistagmus, trigeminal nevralji, fasiyal paralizi ve Medial Longitudinal Fasciculus tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji en sık görülen beyin sapı bulgularıdır. Bilateral internükleer oftalmopleji, özellikle gençlerde MS için tipik bulgudur [27,38,61,62].

e) Serebellar Bulgular

Serebellar bulgular başlangıçta nispeten az görülmekle birlikte, hastalığın gidişatında sıklıkla gözlenir. MS'in karakteristik konuşma şekli olan patlayıcı tarzda konuşma "scanning speech" palatal ve labiyal kasların inkoordinasyonu ve kortikobulber yolların tutulumuna bağlıdır [38, 61].

f) Otonomik Fonksiyon Bozukluğu

Üriner sistem bozukluğu, hastaların %80'in de hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Üriner semptomların nedeni, spinal korddaki lezyon sonucu pontin miksiyon merkezi ile sakral spinal kordu bağlayan nöronal yolun kesintiye uğramasıdır. En sık görülen semptomlar, idrara yetişme güçlüğü (urgency), sık idrara çıkma, üriner inkontinans ve tam olmayan mesane boşalmasıdır. Akut relaps esnasında ya da sakral segmentleri tutan lezyonlarda idrar retansiyonu olabilir. Konstipasyon sıktır. Erkeklerde tüm bu bulgular impotansla birlikte [29,38,61].

g) Diğer Bulgular

MS'te kognitif fonksiyon bozuklukları sık olarak görülmektedir. Hastalar daha çok hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozukluğundan yakınır. Depresyon, öfori, demans, psikotik durumlar, bipolar affektif bozukluk olabilir. MS'li hastalarda normal popülasyondan daha sık epilepsiye rastlanır. „Fatigue“ (Yorgunluk), MS olgularında en sık görülen semptomlardanır. Özellikle sıcakla provoke olur, hasta en basit işleri yapamaz duruma gelebilir [14,38,61].

Klinik olarak MS, 4 alt grupta toplanmaktadır.

1-Relapsing Remitting Multipl Skleroz(RRMS) : MS başlangıcında %85, bütün değerlendirmede %44 oranında gözlenip, en sık rastlanan MS formudur. Ataklar arası çok uzun ve yıllar sonra minimal nörolojik bulgularla seyreden iyi huylu MS'den bahsedilmektedir [63]. 10 yıl içinde % 50, 25 yıl içinde % 90 SPMS'e gidiş olur.

2-Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS) : MS'in %30'unu içerir. SPMS, majör progresif alt sınıftır. Başlangıçta relapsing olup, yavaş kötüleşen faza dönen hastalarda ataklar, daha az sıklıkta olur ve sonunda durur. Ara sıra hastalık seyrinde stabil kalma, relaps veya minör remisyon evreleri eşlik edebilir. En çok otuzlu yaşların sonunda gelişir [63].

3-Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS) : MS'lerin %10'unu oluşturur. PPMS'de başlangıç yaşı daha ileridir ve eşit cinsiyet oranı vardır [64, 65].

Başlangıçtan itibaren hastalığın kliniğinde ilerleme olmaktadır. Buna ara sıra eşlik edebilen plato çizimler veya minör düzelmeler olabilir. İlerleme hızı farklıdır. Klinik bulgular daha çok myelopati şeklindedir.

4-Progresif Relapsing Multipl Skleroz: Gerek sekonder progresif MS zemininde, gerekse başlangıçtan itibaren progresif seyir gösteren olguların az bir kısmında, süperimpoze ataklar gözlenebilir. Bu olgular progresif relapsing (ya da relapsing progresif) olarak isimlendirilebilmekle birlikte, bu tür gidiş aslında son iki temel profilin deviasyonu olarak da değerlendirilebilmektedir [66,67]. Ancak ABD Ulusal Multipl Skleroz Derneği bunu da ayrı bir form olarak kabul etmiştir [68]. Progresif tabir edilen olgulardaki nörolojik defisitlerde ilerleme durumu kalıcıdır ve bu ilerleme 6, hatta McDonald kriterlerine göre 1 yıllık süreci kapsamalıdır.

Bu grupları ayıracak biyolojik markırlar ne yazık ki bulunmamaktadır. Asemptomatik hastalık tanısı otopsi çalışmalarına dayanılarak konulup, vakaların %20'ine yakın bir kısmını oluşturabilir [65,69].

2.2.6. Tanı kriterleri

Hastalığın kesin tanısını koyduracak patognomonik bir test bulunmamaktadır. MS, esasen klinik bir tanıdır. Günümüzde MS tanısı öykü ve nörolojik muayene bulgularına dayanılarak konulmakta ve yardımcı tanı yöntemleri ile desteklenmektedir.

MS tanısı için önerilen tanı kriterleri ilk olarak 1965 yılında Schumacher tarafında kaleme alınmıştır ve günümüzde de kullanılmakta olan tanı kriterlerinin temel prensiplerini içermektedir. Schumacher tanı kriterlerinde hastalık 10 ila 50 yaşları arasında görülen ataklı veya progresif bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Ataklar en az 24 saat sürmeli ve ataklar arasında en az 1 ay süre olmalıdır. Schumacher tanı kriterleri, özü itibariyle halen geçerli olan klinik bulgular ve labrotuvar bulgularının zamanda ve mekânda yayılımı prensiplerine dayanmaktadır. Schumacher tanı kriterlerinde yardımcı tanı kriterleri yer almamakla birlikte olası diğer tanıların dışlanması gerektiği vurgulanmıştır [70].

Tablo 3: Schumacher Kriterleri

1. Başlangıç yaşı 10-50 arasındadır.
2. Semptomlar tanı koydurucu özellik taşımaz, tanı koymak için santral sinir sistemine ait objektif nörolojik bulgular gereklidir.
3. Nörolojik bulgular 2 ya da daha fazla bölgeye ait olmalıdır.
4. En az 1 ay arayla ortaya çıkan ve en az 24 saat süren 2 ya da daha fazla atak geçirilmiş olmalıdır (Bu anamnez bilgisi de olabilir, muayene atak sırasında yapılmış da olabilir) veya en az 6 aydır devam eden nörolojik kötüleşme vardır.
5. Tanı bir nörolog tarafından konulmalıdır.
6. Tablo başka bir nörolojik hastalık ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.

Radyolojik, elektrofizyolojik yardımcı tanı yöntemleriyle beyin omurilik sıvısı incelemelerinin gelişmesiyle birlikte MS hastalarında bu incelemelerde karakteristik bulgular saptanmıştır. 1983 yılında Poser ve arkadaşları tanı kriterlerine klinik parametrelerin yanı sıra bu yardımcı tanı yöntemlerinin de eklenmesini önermişlerdir. Poser kriterlerinde hastalık tanısında kesin MS ve olası MS kategorileri ön görülmüş ve bu kategoriler de klinik ve laboratuvar destekli tanı grupları olmak üzere kendi içlerinde ikiye ayrılmışlardır. Yaş aralığı üst sınır 59'a yükseltilmiş ve L'hermitte fenomeni ile paroksizmal yakınmalar da 24 saatten kısa olmalarına rağmen atak tanımına dâhil edilmişlerdir. Atak tanısının öz geçmişi dayanabileceği kabul edilmiş, klinik veriler ise nörolojik muayenede gerekli görülmüştür. Labrotuvar destekli tanı için BOS analizinde oligoklonal bant pozitifliği ya da intratekal globulin sentezinde artışın gösterilmesi gerektiği kabul edilmiştir[3].

Tablo 4:Poser Kriterlerine Göre MS Sınıflaması (1983)

Kesin MS:

Klinik olarak kesin MS

A1: 2 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu

A2: 2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu

Laboratuvar destekli kesin MS

B1: 2 atak,1 lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

B2: 1 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu

B3: 1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu
ve BOS bulgusu

Olası MS

Klinik olarak olası MS

C1:2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu

C2:1 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu

C3:1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu

Laboratuvar destekli olası MS

D1: 2 atak ve BOS bulgusu

Not: Paraklinik bulgu: MRG veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu.
BOS bulgusu: İgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı.

2000 yılında MS tanısı için uluslararası bir panel toplanmış olup, klinik uygulamada ve araştırma protokollerinde kullanılmak üzere yeni tanı kriterleri önerilmiş ve McDonald kriterleri olarak kabul edilmiştir. Panelde MS tanısı için lezyonların zamanda ve mekânda yayılımlarının objektif olarak gösterilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Yardımcı tanı yöntemleri olarak manyetik rezonans görüntüleme, BOS incelemeleri, uyandırılmış potansiyeller yer almıştır. MS tanısı ile uyumlu BOS bulguları olarak Oligo klonal bant varlığı, artmış IgG indeksi ve milimetreküpde 50'den az mononükleer hücre varlığı kabul edilmiştir [71].

MS tanısında ana unsur olan lezyonların zaman ve mekânda dağılımının daha fazla vurgulanması, farklı görüntüleme kriterlerinin tanı şemasına dâhil edilmesi, BOS analizinin değerinin güçlendirilmesi ve PPMS tanısını kolaylaştırılması amacıyla 2005 yılında Amsterdam'da yapılan uluslararası panelde özgün ölçütler geliştirilmiş ve orijinal kriterlere bağlı kalınarak McDonald Kriterlerinin 2005 Revizyonu olarak sunulmuştur [72]. Revize edilmiş kriterler önceki kriterleri daha basitleştirmiş, netleştirmiştir ve görüntüleme kriterleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir. Yeni kriterlerde özellikle MRG ile zamansal yayılım ve alansal yayılım açısından kriterler sadeleştirilmiş ve özellikle PPMS için tanı kriterleri basitleştirilmiştir.

2006 yılında Swanton ve arkadaşları tarafından daha duyarlı olduğu ileri sürülerek McDonald kriterleri modifiye edilmiş ve 90 Klinik izole sendromlu (KİS) olgunun değerlendirilmesinde aynı özgüllükte ancak daha duyarlı bulunmuştur [73].

2007 yılında yine bu alandaki yetkin isimlerin katıldığı çok merkezli çalışmada 2001,2005 McDonald kriterleri ve yeni kriterler geniş bir kohortta KİS'li olgularda karşılaştırılmıştır [74]. Her üçüde yüksek spesifitede bulunurken, yeni kriter daha duyarlı bulunmuştur. Swanton ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmalarda 2 veya daha fazla karakteristik lokalizasyonda (periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord) en az bir lezyonun alansal dağılım kriterlerini, bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonunun ise, zamansal dağılım kriterlerini karşıladığı öne sürülmektedir [74]. MS'de alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri tablo 5 ve 6'da verilmiştir. Yine PPMS için tanı kriterleri de tekrar gözden geçirilmiş, tüm MS formlarının MRG ile tanı kriterlerinde uyum sağlamak için PPMS spesifik kriterlere

sadık kalınarak revizyon yapılmıştır[75]. PPMS için Tanı Kriterlerine (Mc Donald 2001,2005 ve 2010) Tablo 7’de yer verilmiştir.

Tablo 5: Zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve Swanton kriterleri)

McDonald 2001	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG’de kontrast tutan lezyon yeterli yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG’de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması
McDonald 2005	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG’de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse) veya ilk klinik olayda çekilen referans MRG’den en az 30 gün sonra çekilen MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi
Swanton 2007	Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG’de yeni T2 Lezyonu

Tablo 6: Alansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve Swanton kriterleri)

McDonald 2001	<p>Aşağıdakilerin en az üçü:</p> <p>≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥ 1 kontrast tutan lezyon</p> <p>≥ 3 periventriküler lezyon;</p> <p>≥ 1 jukstakortikal lezyon;</p> <p>≥ 1 infratentorial lezyon</p> <p>1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu olarak sayılabilir</p>
McDonald 2005	<p>Aşağıdakilerin en az üçü:</p> <p>≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥ 1 kontrast tutan lezyon</p> <p>≥ 3 periventriküler lezyon;</p> <p>≥ 1 jukstakortikal lezyon;</p> <p>≥ 1 infratentorial lezyon</p> <p>Spinal kord lezyon/lezyonları infratentoriyal lezyon yerine geçebilir</p> <p>Spinal kord lezyonları total lezyon sayısına dahildir</p> <p>Spinal kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine kabul edilir</p>
Swanton 2007	<p>≥ 2 karakteristik lokalizasyonda ≥ 1 lezyon</p> <p>Periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord</p> <p>Beyin sapı ve spinal kord sendromundakiler hariç semptomatik bölgedeki tüm lezyonlar</p>

Tablo 7. PPMS için Tanı Kriterleri (Mc Donald 2001,2005 ve 2010)

Mc Donald 2001	Mc Donald 2005	Mc Donald 2010
Anormal BOS	1 yıllık progresyon (retrospektif/prospektif)	1 yıllık progresyon (retrospektif/prospektif)
<u>Ve</u> Alansal yayılım ≥9 T2 beyin lezyonu veya ≥2 T2 spinal lezyon veya 4-8 beyin lezyonu+1 spinal kort lezyonu	<u>Ve</u> Aşağıdakilerden ikisi olmalı Kranyal MRG (≥9 T2 lezyon veya ≥4 T2 lezyon ile pozitif VEP) Spinal kort MRG (≥2 T2 spinal lezyon) Anormal BOS	<u>Ve</u> Aşağıdakilerden ikisi olmalı Kranyal MRG (Periventriküler, jukstakortikal veya infratentoryal alanların birinde ≥1 T2 lezyonu) Spinal kort MRG (≥2 T2 spinal lezyon) Anormal BOS
<u>veya</u> Anormal VEP ile 4-8 beyin lezyonu <u>veya</u> <4 beyin lezyonu + Bir spinal kort lezyonu <u>Ve</u> Zamansal yayılım (MRG ile) <u>veya</u> Bir yıllık progresyonun sürmesi		

2.2.7. Laboratuvar ve Görüntüleme

Manyetik Rezonans (MR): Manyetik rezonans yönteminin nöroloji pratiğine girmesiyle erken dönemde tanı konan hasta sayısı artmıştır. T2 ağırlıklı çekimlerde çok sayıda periventriküler farklı büyüklükte ventrikül eksenine dik, oval plaklar görülür. Ayrıca benzer lezyonlar serebellum, beyin sapında da izlenebilir. Servikal omurilikte daha sık torakal bölgede daha az oranda plaklar görülür. Gadalinium tutuluşu yeni plaklarda veya yeniden aktive olmuş plaklarda görülür ve bu durumun akut inflamasyonla birlikteliği patolojik olarak desteklenmiştir. Gadalinium tutuluşu genellikle 4 haftadan kısa sürer fakat 8 haftaya kadar devam edebilir. Kronik dönemde periventriküler bölgede hipointens alanlar görülür ve kara delikler olarak adlandırılır. Bu bulgular akson kaybını gösterir ve prognozunu kötü olacağını telkin eder. Yine aynı seansta kronik olgularda korpus kallosumda atrofik görünüm, ventriküllerde genişleme, kortikal atrofiler dikkat çeker [76,77].

Dört ana özelliğin üçü bir arada olacak:

1. Gadalinium (Gd) tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa dokuz tane T2 hiperintens lezyonlar
2. En az bir infratentorial lezyon
3. En az bir juksta-kortikal lezyon
4. En az üç periventriküler lezyon

Not: Bir omurilik lezyonu bir infratentorial beyin lezyonu ile yer değiştirebilir.

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmalarında ise beyin dokusu metabolitleri ölçülmektedir. MS'li hastalarda akut ve kronik lezyonlarda N-Asetil-Aspartat(NAA) azalmakta ve bu bulgular aksonal kayba işaret etmektedir. Akut MS plağında lipit piki çok artmaktadır [76].

MS'te MR görüntülemesi 3 temel bilgiyi sağlamaktadır:

1. Demiyelinizan lezyonların santral sinir sistemi boyunca yerleştiği alanlar (Alanda yayılım kriteri)
2. Tekrarlayan zamanlarda MRG incelemelerinde lezyonların zamansal değişimi (Zamanda dağılım kriteri)
3. Klinik görünümü taklit edebilecek olası farklı nedenlerin ayırıcı tanısında destek. (ayırıcı tanı kriterleri)

Tablo 8: MS Standart MR protokolü.

<p>Kranial MR: Sagittal FLAIR</p> <p>Aksiyal T2, FLAIR</p> <p>Aksiyal T1</p> <p>Kontrast verilerek aksiyal ve koronal T1 çekimleri</p> <p>Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg Gd 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dakika sonra)</p> <p>Spinal MR: Sagittal T2 ve T1</p> <p>Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg Gd 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dk sonra)</p>
--

Herhangi bir zamanda ilk klinik olayın başlangıcından en az 30 gün sonra yapılan referans tarama ile ilk MR karşılaştırıldığında görülen yeni bir T2 lezyonu belirlenmesi veya ilk klinik olayın başlangıcından en az 3 ay sonra gadolinyum tutulumunun belirlenmesi MRG incelemelerinde lezyonların zamansal değişimi kriteridir. Hastalığın erken dönemlerinde kontrast tutan lezyonların, inflamasyonun

ve relapsların ön planda olduğunu, zaman içinde kontrast tutulumu ve inflamasyonun yerini aksonal yıkımın ve atrofinin aldığını da MR çalışmaları göstermiştir [78, 79].

Tablo 9: MS'te Kranyal MR Lezyonlarının Özellikleri.

• Lezyon Sayısı ≥ 4
• Lezyon Hacmi > 3 mm çap
• Lezyon Lokalizasyonu: Çoğunluğu ak maddede, asimetric, korpus kallosum tutulumu, periventriküler, infratentoryal lezyonlar, jukstakortikal lezyonlar,
• Lezyon şekli: ovoid ve ventriküle dik
• Kontrast tutan lezyonlar: Bir veya daha fazla kontrast tutulumu gösteren lezyonlar

Tablo 10: MS'te Spinal MR Lezyonlarının Özellikleri.

• Lezyon Uzunluğu : ≤ 2 vertebra korpusu
• Lezyon Alanı : Saggital alanın $\leq 50\%$ 'si (≤ 15 mm)
• Lezyon Lokalizasyonu : Servikal, Torakal, Dorsal
• Lezyon Şekli : asimetric, multipl
• Lateral / dorsal $>$ anterior lokalizasyon
• Ödem ve kontrast tutulumu akut lezyonlarda,
• Fokal ve diffüz atrofi

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS): Multipl sklerozun akut alevlenmeleriyle birlikte BOS'ta lenfositik ya da polimorfonükleer pleositoz görülebilir. Bu kısa süreli ve milimetreküpte 200 hücreyi geçmeyen bir durumdur. BOS proteinleri özellikle erken vakalarda ve akut alevlenmeler sırasında yükselir. Bu yükseliş nadiren desilitrede 100 miligramın üstüne çıkar. . Beyin omurilik sıvısında gama globulin seviyesi artmıştır. Multipl sklerozlularda %60-75 vakada BOS gamma globulini total

proteinin %13'ünden fazla bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısı IgG seviyesinin MS'li vakalarda %63,5-90 oranında arttığı bulunmuştur.

BOS IgG X Serum albumini

IgG indeksi = -----

Serum IgG X BOS albumini

İmmunglobulin G (IgG) indeksi intratekal immün globulin üretimini gösteren önemli bir indekstir. İntratekal IgG sentezinin nonspesifik B-hücresinin aktivasyonuna bağlı olduğu, bunun ise demiyelinizasyon sürecinin sonucu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu indeksin 0.77'nin üzerinde olması klinik olarak kesin MS tanısı olan hastaların %80-90'ında görülmektedir [38,77,80-82]. IgG oligoklonal bantların varlığı lokal IgG üretiminin daha hassas bir ölçümüdür. Ancak bu bulgu nonspesifiktir ve serebral enfarkt, beyin tümörleri, paraneoplastik sendromlar, diabetes mellitus, borelliozis, nörosfiliz, çeşitli bağ dokusu hastalıkları ve hipotroidide de BOS'da oligoklonal bantlar görülebilir [83].

Beyin omurilik sıvısındaki diğer bir test; myelin basic protein (MBP)'nin ölçülmesidir. Akut MS'li ya da MS alevlenmesi olan hastaların %80'inde MBP yüksekliği gözlenir. MBP'nin MS'in aktivitesini gösterdiği hatta BOS'da olmamasının benign prognozu gösterdiği belirtilmiştir. MBP'nin idrarda seri olarak ölçülebilmesi demiyelinizasyonun belirleyicisi olarak faydalı olabilir [77,80,81].

Uyarılmış Potansiyeller (Evoked Potansiyeller): Santral sinir sisteminin eksternal stimulus ile uyarılması sonucu elde edilen elektriksel cevaplardır. Fonksiyonel bir nörofizyolojik testtir. Radyolojik olarak gösterilemeyen sessiz plakların mevcudiyetini gösterir. Görsel uyarılmış potansiyel (VEP), somatosensoriyal uyarılmış potansiyel (SEP), beyin sapı uyarılmış potansiyel (BAEP) kullanılmaktadır. Mc-Donald kriterlerinde ise VEP dikkate alınmıştır.

Vizüel uyarılmış potansiyel: Görsel uyarı verildikten sonra oksipital bölgeden kaydedilen potansiyellerdir. Test değişen siyah beyaz kareler şeklindedir. Ayrıca retrobulber nevrit olmaksızın değişmiş VEP potansiyeli olan hastalarda MR'da

periventriküler lezyonlar bulunmuştur. Uyarılmış potansiyeller (EP) içinde güvenilirliği en fazla olan VEP'dir (%50-96) [80,81,84].

Somatosensoriyal uyarılmış potansiyel: Periferik sinir, omurilik ve somatosensoriyal yollara ait subkortikal ve kortikal lezyonların lokalizasyonunda kullanılan önemli bir nörofizyolojik testtir. Median ve tibial sinirlerden uyarım yapılmaktadır. SEP'in güvenilirliği (%59-90) arasındadır. Multipl sklerozda duyu defektleri göstermektedir. Subklinik lezyonlar EP ile gösterilebilir. Ancak EP'nin normal olması MS tanısını dışlamamaktadır [80,84].

Beyin sapı uyarılmış potansiyel: Kulaktan 80-85 dB ile yapılan klik uyarımla 10 milisaniye içerisinde oluşan dalgalardır. Beyin sapında işitme yolları üzerinde olan patolojilerde tanıya yardımcı olmaktadır. Multipl sklerozda bilhassa beyin sapı lezyonlarını göstermede BAEP ile MR'ın birlikte kullanılması gerekebilir. Uyarılmış potansiyel içinde güvenilirliği en az olandır (%31-65)[80,81].

2.2.8. Ayırıcı Tanı

- Arteriovenöz malformasyon (serebral, beyin sapı, omurilik)
- Multipl serebral emboli
- Serebral vaskülit
- Lyme hastalığı
- Adult başlangıçlı lökodistrofiler
- Periyodik serebellar ataksi
- Kompresif myelopati
- Tümörler
- Sarkoidoz
- Arnold Chiari malformasyonu
- Familial spastik parapleji
- Leber'in optik atrofi
- HIV ile birlikte rekürren ensefalomyelopati
- Psikiyatrik bozukluklar gibi hastalıklar [76,77,83].

2.2.9. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

MS'li hastaların özürllük düzeyleri; klinik uyarlanım ve prediktif değeriği yönünden tartışılmakla birlikte, nörolojik ve psikiyatrik bulguları esas alan Genişletilmiş Özürllük Durum Ölçeği (EDSS) ile değerlendirilir[85]. İlk kez 1955 yılında Kurtzke tarafından Disability status scale (DSS) olarak sunulmuş, daha sonra 1983 yılında tekrar düzenlenerek EDSS olarak kullanıma geçmiştir [85,86].

EDSS kısmen, merkezi sinir sisteminin işlevsel sistemi olarak bilinen sekiz bölgesinin ölçümlerine dayanır. Ölçek önce yüz ve parmaklardaki geçici hissizlikler ya da görme bozuklukları gibi bu sistemlerdeki bozukluk derecesini ölçer. Sonra da yürüme mesafesinin kullanarak hareket açısından özürllüğü 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[87].

EDSS ölçeğindeki temel adımlar:

1. Normal nörolojik bulgular
2. Özürllük yok ve minimal anormal muayene bulgusu
3. Yalnızca bir işlev sisteminde minimal özürllük
4. Yardımsız yürüeyebilir, fakat bir işlev sisteminde orta derecede özürllük mevcuttur

5. En az 500 metre yardımsız yürüyebilir, fakat bir işlev sisteminde şiddetli derecede özürölülük mevcuttur
6. En az 200 metre yardımsız yürüyebilir, fakat özürölülük işini tam olarak yapmasını engelleyecek kadar şiddetlidir
7. 100 metre yürümek için dinlenme olsun olmasın baston, koltuk değneği ya da diğer yardımlara gereksinim duyar
8. Yardımla 5 metreden fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeyi kullanabilir ve yardımsız gidebilir
9. Tekerlekli sandalyeye bağımlı, gitmek için yardıma gereksinim duyar, kollar işlevseldir
10. Çaresiz ve yatağa bağımlı, kollar işlevsel değil, fakat yiyebilir ve konuşabilir
11. MS nedeniyle ölüm (nadir görülür)

EDSS'nın avantajları:

1. En uzun süre ve en yaygın kullanılan (>40 yıl), en çok bilinen değerlendirmedir.
2. MS'te sık görülen semptomlara odaklanmış standardize bir yöntemdir.
3. 1-10'a kadar sıralı ve basit bir karşılaştırma sağlar.
4. MS ile ilgilenen nörologlar arasında ortak bir terminoloji sağlar
5. Uygulaması kolaydır ve herhangi bir maliyeti yoktur [85,88].

2.2.10. MS Tedavisi

MS tedavisinde iki hedef vardır;

1. Öncelikle atakların önlenmesi, ilerleyici seyrin durdurulabilmesi veya yavaşlatılması
2. Atak geliştirse bu akut atağın en az zararla ve en kısa sürede tedavi edilmesi.

MS tedavisi 4 aşamadan oluşur;

1. Akut atak tedavisi
2. İmmünomodülatör tedavi
3. İmmünosupresif tedavi
4. Semptomatik tedavi

1. Akut atak tedavisi

MS hastalığının klasik formunun temel özelliği ataklarla seyretmesidir. McDonald 2010 kriterlerinde atak; hastanın bildirdiği ya da objektif olarak gözlemlenen, en az 24 saat süreli, enfeksiyon veya ateş yokluğunda gelişen merkezi sinir sisteminin akut enflamatuar, demiyelinizan olayı olarak tanımlanmıştır [75]. Yapılan çalışmalarda MS atak tedavisinde, yüksek doz intravenöz metilprednizolon en etkili tedavi olarak bildirilmiştir. Steroid tedavisine yanıtız olgularda plazmaferez ve intravenöz immünglobulin diğer tedavi seçenekleri olabilir [89].

Kortikosteroidler: MS'de atakların tedavisi için en sık kullanılan ilaçlar steroidlerdir. Steroidler sitoplazmik reseptörlere bağlanarak hücre nükleusunun içine girerler. İnterlökin-1, interlökin-2, tümör nekroz faktör alfa, proinflamatuar sitokinlerin transkripsiyonunu ve kollagenaz, elastaz ve plazminogen aktivatör gibi proinflamatuar enzimleri inhibe eder. Bu antiinflamatuar etkiler MS ataklarının tedavisi için kullanılmaktadır [90]. Tablo 11'de Kortikosteroidlerin hücresel mekanizmaları yer almaktadır [91].

Tablo:11. Kortikosteroidlerin hücresel mekanizmaları

Vasküler endotel	ıCAM-1,E-selektin ekspresyonunu azaltır PGI2 salınımını ve postkapiller venül geçirgenliğini azaltır iNOS aktivitesini azaltır
Kan-beyin bariyeri bütünlüğü	Kontrast tutulumunu azaltır Gelatinaz B aktivitesini azaltır MMP'ın doku inhibitörlerini artırır
Lökosit kemotaks	Monosit kemotaksisini azaltır Lökosit diapedezini azaltır
Dolaşımdaki lökosit sayısı	CD4 T lenfosit, B lenfosit ve monosit sayılarını azaltır
Makrofaj/mikroglia aktivasyonu	Fagositozu baskılar (in vitro)IFN- γ aracılı aktivasyonu baskılar (in vitro) ,Makrofaj-mikroglia proliferasyonunu baskılar(in vitro) iNOS aktivitesini baskılar
Makrofaj reseptörleri	Makroglia üzerindeki Fc, ve CR3 ve MHC'yi aksotomi sonrası in vivo ve in vitro olarak azaltır
Makrofaj sitokinleri	Araşidonik asit metabolitlerini, IL-1, 3-6, 8,TNF, GMCSF'yi azaltır Proteolitik enzim salınımını azaltır,TGF β -1 salınımını artırır
Lenfosit aktivasyonu ve sitokin sekresyonu	Antijen ve lektinlere proliferasyonu azaltır NK aktivitesini azaltır,IFN- γ ve ıL-2 salınımını azaltır.
T supresör lenfosit fonksiyonu	İn vitro aktiviteyi ve beyin omurilik sıvısındaki miktarı artırır
İmmunglobulin üretimi	SSS'de IgG oluşumunu azaltır

Çalışmalarda özellikle intravenöz (IV) metilprednizolonun etkili olduğu görülmüştür [92,93]. Kortikosteroidlerden, metilprednizolon 3-10 gün IV 1gr/gün verildikten sonra oral metilprednizolona geçilmesi görüşü tam olarak netlik kazanmamıştır. Genelde IV steroidlerin etkisi 90 gün boyunca sürer. Oral steroidlerin de etkin olabilmesi için en az 60-100 mg/gün dozunda başlanmalıdır. Steroid tedavisinden 3 ay sonra hastaların EDDS'lerine bakılarak nörolojik fonksiyonları değerlendirilmelidir. Genelde 3 ay sonra EDDS'ye bakıldığında akut ataktan sonra ortalama %43'lük bir defisit kaldığı görülür. Bu nedenle her relapsın hastaya zarar verici olduğu görülmüştür [93]. Kortikosteroidlerin etkisi altında, optik nörit atağı da dâhil olmak üzere akut atağın iyileşmesinin hızlandığı görünmektedir [94]. Ancak, hastaların 1/3'ü steroid kullanılmasına karşın ataktan sonra yeterli iyileşme gösteremeyebilir ve diğer tedaviler gerekir [90].

Steroid kullanımı sırasında yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Kısa dönem steroid kullanımının yan etkileri anksiyete, davranış değişiklikleri, psikoz, uyku bozuklukları, kilo alma, sıvı retansiyonu, infeksiyonlara yatkınlık, peptik ülser iken; uzun dönem steroid kullanımının yan etkileri osteoporoz, aseptik nekroz, kas kuvvetsizliği, miyelopati, diyabet, katarakt, hipertansiyon sayılabilir [95].

Plazmaferez: 1993 yılında ilk olarak Rodriguez ve ark. tarafından glukokortiid tedaviye yanıt vermeyen ağır atakta plazmaferez kullanımı bildirilmiştir[95]. Aynı görüş 1999 yılında Weinshenker BG ve ark. tarafından desteklenmiştir[96]. Bu çalışmalarda ağır motor kayıp, afazi ya da mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyan ve IVMP tedavisine yanıt alınamamış olgular seçilmiştir. 2002 yılında Keegan M. Ve ark. retrospektif olarak deneyimlerini sunmuş ve RRMS olgularında %40 oranında plazmaferez tedavisine yanıt gözlediklerini bildirmişlerdir [97]. 2005 yılında Keegan M. beyin biyopsisinde antikor ya da kompleman saptanan olgularda (Tip II) plazmafereze daha iyi yanıt alındığını bildirmiştir [98].

İntra venöz İmmunglobulin (IVIg): MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur [99]. Tek bir Klas IV çalışmada 24 saat içinde hastaların %68'inde iyileşme bildirilmiştir [100]. Yakın dönemde IVMP ek tedavi olarak IVIG kullanılan iki çalışmada olumlu sonuç alınamamıştır [99,101,102].

2. İmmünomodülatör Tedavi

Glatiramer asetat (GA) ve İnterferon-beta (IFN β) immünomodülatör ilaçlar olarak, 1990'lı yıllardan itibaren 20 yılı aşkın süredir klinik kullanıma sahiptir. Bununla birlikte immünomodülatör tedavilerin hangi hastalara ve ne zaman başlanması gerekliliği tartışılmakla birlikte, başta RRMS olmak üzere atakları sürmekte olan progresif seyirli ve kısmen tartışmalı olmakla birlikte ileride MS gelişme riski taşıyan hastaların tedavisinde kullanılabileceği kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda MS'li hastalarda, uzun dönemli immünomodülatör tedavilerin hastalığın klinik ve radyolojik yükünde azalmaya neden olduğu, ancak uzun dönemde özürülük üzerindeki etkinliğinin netleşmediği görülmektedir [103-105].

Glatiramer Asetat

4 aminositten oluşan (L-alanin, L-Lizin, L-tirozin, Lglutamik asit) sentetik bir polipeptidtir. Etki mekanizması; MBP ve diğer antijenlerle kompetisyona girerek T hücresi aktivasyonunu engellemek, antijen spesifik supresör hücreleri indüklemek, T1'den T2'ye geçişi sağlamak olarak tahmin edilmektedir [48,92]. Glatiramer asetatın aktif T hücrelerinin yüzey alıcılarıyla, varsayılan MS antijenine bağlanmasını bloke ederek etkili olduğuna ilişkin ipuçları vardır. T hücre popululasyonunun Th2 antiinflamatuvar şiftine neden olmaktadır. Bununla birlikte lezyon bölgesinde nörotrofik faktörler salınmasını sağlayarak, nöroprotektif etkisi gösterilmiştir [106].

En az 2 atağı olan ve EDSS skorları 6 veya daha az olan 48 hastaya günde 20 mg 2 yıl süresince glatiramer asetat verilen bir çalışmada relaps oranlarının %25 azaldığı görülmüş ve progresyonun yavaşladığı saptanmıştır [92,107].

RRMS hastalarda glatiramer asetat klinik veya radyolojik olarak atak sıklığını azaltır. Glatiramer asetat ile tedavi, radyolojik olarak MRG'de T2 lezyonların azalmasını ve olasılıkla hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. GA ile tedavi edilen hastalarda gözlenen nüks hızı anlamlı derecede azalmış olup %33 düzeyinde gerilemiştir [108]. Progresif hastalarda da yararlı etkileri görülebilmekle birlikte, bu hipotezi kanıtlayarak veriler yeterli değildir [109]. Glatiramer asetat genellikle iyi

tolere edilir, ancak ilaca bağılı injeksiyon yeri ağrısı, lenfadenopati, geçici göğüs ağrısı ve anksiyete bildirilmiştir.

İnterferon (IFN β) beta

İlk kez 1970 yılında MS'e viral enfeksiyonların yol açtığına inanıldığı dönemde kullanılmaya başlanmıştır [110,111]. İnterferonların immunomodulator, antiviral ve antiproliferatif özellikleri vardır. İnterferonların etki mekanizmalarının proinflatuar sitokinlerin inhibisyonu, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu, T hücrelerinin aktivasyonunun inhibisyonu ve antiinflatuar sitokinlerin stimülasyonu yolu ile olduğu düşünülmektedir. Beta interferon interlökin IL-10 ve IL-12 arasında dengeyi sağlar. Periferik kan mononükleer hücrelerden salgılanan IL-12'nin hastalığın progresyonu ile arttığı görülmüştür. IL-10 ise IL-12'nin endojen inhibitörüdür. Beta interferon MS hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerinden salgılanan IL-12'nin yapımını inhibe eder ve IL-10'un da 'up regulasyonu' sağlar. Beta interferonlar ile tedavi olan hastaların yıllık relaps oranları %30-37 azalır ve relapslarla ilişkili olan defisitleri azaltarak sekonder progresyonu engellediği düşünülür [112].

Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni plak gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri gösterilmiştir. IFN- β 1b (Betaferon) ve IFN- β 1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tip rekombinant insan interferon-beta ürünü vardır. İnjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından farklılıklar gösterebilir de her iki IFN β -1a ürününün fiziksel yapısı ve özellikleri özdeşdir [113].

IFN- β -1 tedavilerinin en sık karşılaşılan yan etkisi ateş, titreme, baş ağrısı ve miyaljilerle giden grip benzeri tablodur. Hastaların yarısında ortaya çıkabilir. İnjeksiyondan kısa bir süre sonra meydana gelir, fakat sıklıkla 24 saatten az sürer. İlaça düşük dozda (hedeflenen dozun % 25'i) başlamak ve kademeli olarak ilacı arttırarak bir ay içinde tam doza ulaşmak bu yan etki olasılığını azaltmaktadır. Öte yandan injeksiyonların gece yatarken yapılması ve injeksiyon öncesi ve sonrasında alınacak parasetamol (1000-2000 mg) veya ibuprofen (400-800 mg) gibi nonsteroid antiinflatuar ilaçlar söz konusu yakınmaları giderebilir. Bu yan etki kısa bir süre

içinde geçebilir, ancak bazı hastalarda yerini enjeksiyonun yapıldığını izleyen saatlerde bir kırıklık hissine bırakabilir. Bu kırıklık hissi bazı hastalarda haftalarca, bazılarında aylarca hatta tedavi yapıldığı süre boyunca görülmeye devam edebilir. Ancak tedaviyi kestirtecek boyuta ulaşması nadirdir [114].

İkinci sıklıkta karşılaşılan yan etki karaciğer enzimlerinde genellikle geçici olan bir yükselmedir ve hastaların üçte birinde görülebilir [115]. İlaç kesilmesini gerektirecek artış normal değerlerin 5 katının üstündeki artışlar olup bu durum genelde hastaların %3' ünden azında görülmekte ve ilacın bırakılmasıyla da normale dönmektedir. Hastaların özellikle interferon aldıkları ilk 6 ay içinde karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir. IFN- β alan hastalarda laboratuvar olarak ayrıca tam kan sayımı ve yıllık olarak tiroid fonksiyonlarının izlenmesi de gerekmektedir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık oldukça sık görülmekte olup subkutan enjeksiyon bölgesinde deri nekrozu ise nadir bir durumdur. IFN- β -1 tedavilerinin depresyona yol açması ya da olan depresyonu arttırmaları tartışmalı olmakla birlikte bu açıdan dikkatli olunmasında ve özellikle geçmişinde bipolar bozukluk öyküsü bulunan hastalarda kullanılmamasında yarar vardır.

İnterferon beta 1b

İnterferon beta-1b' nin gūnaşırı subkutan uygulanan preparatı RRMS hastalarında kuzey Amerika' da ilk onaylanan ilaçtır. Sistemik olarak uygulanan IFN β -1b' nin etkinliğini gösteren ilk Faz III çalışma çift kör plasebo kontrollü Kuzey Amerika IFN- β -1b çalışmasıdır [104]. Aktif yineleyici MS hastalarının dahil edildiği çalışmada subkutan gūnaşırı 1,6 mIU veya 8 mIU IFN- β -1b etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. İki yılın sonunda 8 mIU IFN alan hastaların yıllık atak sayısı plaseboya göre üçte bir oranında azalmış, ağır atak geçirenlerde %50 azalma gözlenmiş, ataksız takip edilen hasta oranında anlamlı bir farklılık saptanmış ve ilk atağa kadar geçen ortalama süre anlamlı derecede uzamış bulunmuştur. Yine 8 mIU IFN- β -1b ile tedavi edilen grupta MRG aktivitesi plaseboya göre anlamlı olarak azalmıştır. Yineleyici MS dışında IFN- β -1b' nin sekonder progresif MS

hastalarında da etkinliği incelenmiştir. Avrupa’da 1998’de atak geçiren SPMS hastalarında yürütölen bir Faz III klinik çalışmada, 11 8 mIU IFN- β -1b etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta IFN- β -1b ile tedavi edilen grupta progresyonda anlamlı yavaşlama gözlenmiş, bu da benzer özörlölük düzeyine ulaşılma 12 aylık bir gecikme sağlamıştır; tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmenin ise 9 ay geciktiği gözlenmiştir. Ayrıca IFN- β -1b ile tedavi edilen hastaların atak sıklığı ve MRG aktivitesi de anlamlı derecede azalmıştır [116]. Ancak, serebral atrofi gelişimi üzerine etkinliği net olarak ortaya konmamıştır. SPMS’ de IFN- β -1b etkinliği ile ilgili ikinci çalışma Kuzey Amerika’ da yürütölmüştür ve yine 8 mIU IFN- β -1b plasebo ile karşılaştırılmıştır. Avrupa IFN- β -1b çalışmasının aksine bu çalışmada özörlölük gelişimi üzerinde plasebo ve tedavi grupları arasında bir farklılık saptanmamıştır; ancak atak sayısı, MRG aktivitesi ve T2 lezyon yükü anlamlı farklılık gözlenmiştir. Mevcut veriler uzun IFN- β -1b kullanan hastaların bunları kullanmayan hastalara göre progresyonunun daha yavaş olduğunu ve erken dönemde sürekli uzun süreli tedavinin daha avantajlı olduğunu düşöndürmektedir. Atak sıklığının %40 oranında azaldığı belirtilmiştir [117]. Ancak uzun izlenen hasta sayısının çok sınırlı olması ve tedaviye cevapsız hastaların ilacı kesme eğilimi bu sonuçları etkiliyor olabilir. İnterferon- β -1b klinik izole sendromlu hastalarda da değerlendirilmiş ve aktif koldaki hastaların plasebo alanlara göre ikinci atağı daha geç geçirdikleri, dolayısıyla MS tanısını daha geç aldıkları gösterilmiştir [118]. Bu etkinin en fazla MRG lezyon yükü fazla olgularda göröldüğü dikkati çekmiştir.

İnterferon beta 1a

IFN- β -1a’nın iki ayrı preparatı kullanılmaktadır. Birincisi haftada bir kez intramösköler olarak uygulanan formu, diğeri de haftada 3 kez subkutan uygulanan formudur.

Intramösköler IFN- β -1a’nın etkinliğini araştıran ana çalışma aktif RRMS’li hastalarda plasebo kontrollü olarak yapılmıştır ve EDSS ile kanıtlanmış en az bir puanlık kötüleşme araştırılmıştır. IFN alan hastalarda daha az oranda progresyon gözlenmiştir; ayrıca yıllık atak sıklığında da anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bunun

dışında MRG' de kontrast tutan lezyon sayısında anlamlı derecede azalma olmuş, ancak T2 lezyon yükü üzerine etki anlamlı bulunmamıştır.

İntramüsküler IFN- β -1a, klinik izole sendromlu hastalarda da randomize çift kör bir çalışmada denenmiş [119] ve ilk kez optik nörit, beyin sapı/serebellar veya akut miyelit atağı geçiren ve beyin MRG'de demiyelinizasyonla uyumlu iki veya daha fazla lezyonu olan hastalar dahil edilmiştir. İnterferon alan grupta ikinci atağa kadar geçen sürenin daha uzun olduğu ve ikinci atağı geçiren hastaların oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Cilt altı uygulanan IFN- β -1a ile RRMS hastalarında yürütülen randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada da haftada 3 kez uygulanan 22 mcg veya 44 mcg IFN- β -1a plasebo ile karşılaştırılmıştır [120]. Bu çalışmada, atak sıklığının azaltılması, ilk atağa kadar geçen süre, ataksız hastaların oranı, ağır atakların sayısı her iki tedavi grubu da plasebo grubundan daha iyi sonuç vermiştir. Ayrıca IFN- β -1a alan grupta MRG aktivitesi ve lezyon yükünün azaldığı gösterilmiştir. Yüksek doz grubunun değerleri daha olumlu olsa da her iki doz grubu arasında anlamlı derecede bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın ardından plasebo grubu da 22 veya 44 mcg gruplarına randomize yapılan 2 yıllık takipte IFN etkinliğinin devam ettiği ve baştan beri IFN alan hastaların 2 yıl plasebo ardından IFN alanlara göre daha iyi seyrettiği görülmüştür [120].

Subkutan IFN- β -1a ile SPMS hastaları üzerinde de bir çalışma yürütülmüştür [121] ve son 2 yılda en az bir puanlık EDSS artışı bulunan hastalarda 22 mcg veya 44 mcg IFN- β -1a plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta ataklarla giden SPMS hastalarının ataksız seyreden SPMS hastalarından daha fazla yarar gördüğü düşünülmüştür. Subkutan IFN- β -1a da klinik izole sendromlu hastalarda incelenmiştir [122]. İlk atağın başlamasından itibaren 3 ay içerisinde görülmüş ve demiyelinizan hastalık lehine MRG bulguları olan hastalarda plasebo veya subkutan IFN- β -1a karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada IFN- β -1a grubunda ikinci atağı geçiren hastaların oranı daha düşük bulunmuştur.

Natalizumab

Lökosit yüzeyindeki α 4 integrine karşı bir monoklonal antikor olan natalizumab [123] Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde klasik

immunomodülatör tedavilere cevapsız veya çok aktif ataklı multipl skleroz tedavisinde monoterapi olarak onaylanmıştır. Yineleyici MS hastalarında iki farklı faz III natalizumab çalışması başlatılmış ve yakın zamanda sonuçları bildirilmiştir [124,125] Natalizumabın monoterapi olarak kullanıldığı ilk çalışmada,30 tedavi alan hastaların %96' sında kontrast tutan yeni lezyon gözlenmezken, plasebo grubunda bu sayı %68' dir. Benzer şekilde, atak sıklığı yaklaşık 2/3 azalmış olup natalizumab hastalık ilerlemesini anlamlı derecede geciktirmiştir. Natalizumabın İnterferon-β-1a ile beraber verilmesinin güvenlik ve etkinliğini inceleyen ikinci çalışmada31 kombinasyon tedavisi alanların atak oranı interferon-β-1a alanlarla karşılaştırıldığında % 54 azalmış, bu hastalardaki MRG lezyonlarının sayısı da anlamlı derecede düşmüştür. Bu çalışmalar sonucunda ABD' de Kasım 2004 'te ' RRMS' olgularında natalizumab tedavisi onaylanmıştır. Ancak, natalizumabla beraber haftada bir interferon-β-1a alan iki hastada progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmesi nedeniyle Şubat 2005' de bu ilaç piyasadan geri çekilmiştir [126-128]. Sonuç olarak, RRMS ve Crohn hastalığına yönelik çalışmalarda natalizumab alan tüm hastalar güvenlik açısından tekrar ayrıntılı klinik, laboratuvar ve MRG değerlendirmesinden geçmişlerdir [129]. Bunların sonucunda elde edilen bulgulara dayanarak Haziran 2006' da ABD' de “diğer tedavileri tolere edemeyen ya da yeterli yanıt vermeyen RRMS vakaları” için, Avrupa' da ise “interferon-β ile yeterli tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesi devam eden ya da daha başlangıçta hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda” monoterapi tedavi olarak natalizumabın kullanımı onaylanmıştır.

RRMS'da Natalizumabın güvenlik ve etkinliğini (AFFIRM) araştıran çalışmada; son 6 ay içinde herhangi bir immünoterapi almamış 942 MS hastasına monoterapi olarak natalizumab (28 aya kadar her 28 günde bir 300 mg intravenöz natalizumab veya plasebo) uygulanmıştır. Tedavi alan hastaların %96'sında gadolinyum tutan yeni lezyon gözlenmezken, plasebo grubunda bu sayı %68'dir. 1 ve 2. yıldan sonra nüks sıklığı yaklaşık 2/3 azalmış olup natalizumab hastalık ilerlemesini anlamlı derecede geciktirmiştir [130]. RRMS'da İnterferon-β-1a ile beraber Natalizumab verilmesinin güvenlik ve etkinliği (SENTINEL) çalışmasında

araştırılmıştır. Natalizumab-interferon- β -1a kombinasyonunu tek başına interferon- β -1a ile karşılaştırmıştır. Fakat 2 hastada John Cunningham virüs'ün (JCV) neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmesi sebebiyle çalışma durdurulmuştur. Araştırmalar sonucunda Natalizumab, MS'te diğer immünomodulatorlerle hastalık aktivitesinin durdurulamadığı olgularda, monoterapi olarak tekrar kullanılmaya başlanmıştır [131].

Multipl skleroz tedavisinde natalizumabın keşfi yeni bir immunolojik bakış açısı getirmiştir. Güvenlik profilinde soru işaretleri olan bu ilaçta PML gelişiminin JCV seropozitivitesi ve daha önceki immunsupresif ajan kullanımıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur [132]. Halen JCV seropozitif hastalar daha önce immunsupresif tedavi almamışlarsa 24 aya kadar güvenle Natalizumab tedavisi alabilmektedir. Seronegatif hastaların ise 6 ayda bir JCV antikoru açısından tekrar kan testlerinin yapılması önerilmektedir [133].

Natalizumabın onay aldığı 2006 yılı Haziran ayından bu yana seyrek de olsa yeni PML olguları da ortaya çıkmıştır. Genel riskin 1/1000' den az olduğu düşünülmektedir ve halen kimlerin bu infeksiyona yatkın oldukları araştırılmaktadır. Natalizumabın diğer olası yan etkileri arasında nadiren görülen erken ya da geç anaflaktik reaksiyon ve hepatotoksisite sayılabilir.

Rituximab

B hücreleri üzerine etkili bir monoklonal antikordur. B hücreleri üzerinde bulunan CD 20 molekülüne karşı reaksiyon göstererek etkisini oluşturur ve B hücrelerinin dolaşımdaki miktarını azaltır. İlk olarak romatolojik ve hematolojik hastalıklarda kullanılmış, son yıllarda MS ve noromiyelitis optikada da denenmektedir [134].

Rituximab kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Geniş bir faz III çalışma verisi bulunmamakla beraber, bir çalışmada, RRMS hastalarında, hem gadolinyum tutan lezyonlarda, hem de klinik relapslarda azalma gözlendiği, bir diğer çalışmada ise PPMS'te, yalnızca genç hasta grubunda ve inflamasyonu yüksek hastalarda etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir [135].

Yan etkileri:

- ✓ Nazofarenjit
- ✓ Üriner sistem enfeksiyonları
- ✓ Bulantı, kusma
- ✓ Lökopeni
- ✓ Ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas spazmları ve diyare
- ✓ PML (progressif multifokal lökoensefalopati)
- ✓ Ciddi mukokutanöz reaksiyonlar
- ✓ Tümör lizis sendromu
- ✓ Ölümcül infuzyon reaksiyonları
- ✓ Sistemik toksisiteler

Alemtuzumab

Alemtuzumab lenfosit yüzey belirteçlerinden CD52'ye karşı geliştirilmiş humanize bir monoklonal antikordur. Bütün olgun T ve B hücreleri ile monositlerde CD52 ekspresyonu vardır. Tek bir tedavi kümesi ile başlangıçta bir lenfosit depleksiyonuna yol açar; ardından ortaya çıkan düzeltici rekonstitusyonize lenfosit repertuarında uzun süreli bir farklılaşma yaratır. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, döküntü, bulantı, titreme ve ürtikerdir [136].

Fingolimod (FTY720)

Genel bilgiler ve etki mekanizması

1. FTY720 (fingolimod) in vivo sfingozin kinaz ile fosforile olmaktadır. S1P1, S1P3, S1P4 ve S1P5 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanmaktadır.

2. Fingolimod S1P reseptörlerine yapışarak reseptörün internalizasyonu ile reseptörü geri dönüşümsüz olarak membran üzerinden kaldırarak, işlevsel antagonizma yapmaktadır. S1P birçok dokuda eksprese olmakla birlikte, ilaç temel etkisini lenfositler üzerindeki reseptörler üzerinden ortaya çıkarmaktadır.

3. S1P reseptör sayısının azalması T hücrelerinin lenfoid dokulardan ayrılıp periferik çıkmasını engellemektedir. Fingolimod bu şekilde total lenfosit sayısını azaltmadan işlevsel immunmodulasyon yapmaktadır[137].

Periferik lenf nodlarındaki S1P reseptörlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanan fingolimod lenfositlerin lenf nodlarından çıkışını engelleyerek kan sayımına da yansıyan relatif bir lökopeniye sebep olmaktadır. Ancak bu lökopeni aynı zamanda tedavi etkinliğini takip amacıyla da kullanılmaktadır [138].

Türkiye’de ilk ruhsat aldığı endikasyonları

1. Tedavi almamış / yeni tanılı hastalarda:

- 1 yılda ≥ 2 , 2 yılda ≥ 3 ciddi atak ve
- Beyin MRG’sinde ≥ 1 kontrast tutan lezyon veya takip MRG’lerinde T2 lezyon sayısında artış görülmesi

2. İnterferon beta veya glatiramer asetatı yanıtı olmayan hastalarda:

- 1 yıllık tedavi ile ataklarında değişiklik olmaması veya ataklarında artış olması veya
- Önceki yıl ile karşılaştırıldığında daha ciddi atakların varlığı veya
- 1 yılda ≥ 2 ciddi atak ve beyin MRG’sinde ≥ 1 kontrast tutan lezyon veya takip MRG’lerinde T2 lezyonlarında artış olması

3. Enjeksiyon yolu ile ilaç kullanımı veya kullanılan maddeye karşı yan etkileri nedeni ile ciddi uyum sorunu yaşayan ve uzun yıllar boyunca enjeksiyon tedavisi nedeniyle vücutta enjeksiyona uygun yer kalmayan

hastalar. Uygulama günün aynı saatinde alınan 0,5 mg'lık kapsüller olarak piyasaya sunulmuştur.

Yan etkileri[139];

- Bradikardi
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma
- Lenfopeni
- Lipid profilinde bozulma
- Enfeksiyonlara yatkınlık
- Maküla ödemi (üveit öyküsü olanlarda ve diyabetik hastalarda daha sıktır)
- Geçici atrioventriküler bloklar
- Hipertansiyon
- Baş ağrısı
- Diyare
- Sırt ağrısı
- Öksürük
- Varisella enfeksiyonu

Dimetil Fumarat (BG-12)

Genel bilgiler ve etki mekanizması;

1. Dimetilfumarat (DMF) in vivo ortamda esterazlarla monometil fumarata (MMF) hidrolize olmaktadır. MMF sitrik asit siklusuna girerek karbondioksit ve suya ayrışıp, esas olarak solunum yolu ile atılmaktadır.
2. DMF'in yarılanma ömrünün yaklaşık olarak 12 dakika olmasına karşın, MMF'in yarılanma ömrü ise 36 saattir.
3. Hücresel redoks sistemini bozarak indirgenmiş glutationun miktarını arttırmaktadır. Bu durum nükleer faktor kappa B'nin (NF-κB) hücre çekirdeğine translokasyonunu azaltmaktadır. NF-κB inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adhezyon moleküllerini eksprese eden genleri regüle etmektedir

4. DMF'in yüksek konsantrasyonda apoptozu indukleyici etkisi de vardır.
5. Psöriasis çalışmalarında DMF'in özellikle T hücre alt popülasyonunu azalttığı gösterilmiştir.
6. MMF IL-4, IL-5 gibi TH2 sitokinlerinin düzeyini de arttırmaktadır. Bu sayede TH1 immunitesinden TH2'ye kaymaya neden olmaktadır.
7. DMF bir transkripsiyon faktörü olan Nrf2'nin ekspresyonunu da arttırmaktadır. Nrf2'nin insandaki işlevi henüz çok açık olmasa da Nrf2 knock-out farelerde miyelin kaybına bağlı lökoensefalopati ve astrogliosisin izlenmesi, ilacın SSS'de miyelin oluşumunu arttırabileceğini düşündürmektedir[140].

Günde iki kez alınan 120 veya 240 mg'lık kapsüller halinde piyasaya sunulmuştur. İlacın bir hafta boyunca 240 mg/gun'luk dozunun kullanıldıktan sonra 480 mg/gün'e çıkılması önerilmektedir. İlacın yemeklerle birlikte alınması durumunda ateş basması şeklinde ortaya çıkan yan etkisi daha az izlenmektedir [137].

Yan etkileri;

- Ateş basması
- Diyare
- Karın ağrısı
- Bulantı
- Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma
- Lenfopeni

Teriflunamid

Genel bilgiler ve etki mekanizması;

1. Leflunamidin aktif metabolitidir.

2. Antijen sunucu hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkiyi bozmaktadır.
3. Dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşür şekilde inhibe ederek, primidin sentezini bozmaktadır.
4. Proinflamatuvar faktörleri azaltır.
5. Tirozin kinazı inhibe eder.
6. T hücrelerini baskılar.
7. Teriflunamidin yarılanma süresi iki haftadır. Tedaviyi ani olarak kesmeyi gerektirecek yan etkilerin ortaya çıkması halinde ilacın eliminasyonunu hızlandıran kolestiramin tedavisinin verilmesi önerilmektedir.

Günde bir kez alınan 7 veya 14 mg'lık tabletler halinde piyasaya sürülmüştür. İlacın 7 mg'lık dozunun yıllık relaps hızını düşürdüğü, ancak özürülük birikimi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Özürülük üzerine etkin olan doz 14 mg'dır[141].

Yan etkileri;

- Bulantı
- Diyare
- Saçlarda seyrelme
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve toksik hepatit
- Enfeksiyonlara yatkınlık

Laquinimod

Genel bilgiler ve etki mekanizması;

1. Genel immunsupresyon yapmaz.
2. Anti-inflamatuar ve noroprotektif etkisi vardır.
3. TGF salgılanmasına yol açar.

4. İmmun yanıtın TH1'den TH2'ye kaymasını sağlar.

ALLEGRO çalışmasında (Assessment of Oral Laquinimod in Preventing Progression in Multiple Sclerosis) ilacın 0,6 mg/gün'luk dozu kullanılmış ve plaseboya göre klinik ve radyolojik parametrelerde düzelme olduğu gösterilmiştir. Ancak sonuçlar BRAVO (Benefit-Risk Assessment of Avonex and Laquinimod) çalışmasında tekrarlanamamıştır [142,143].

Yan etkileri[143]

- Genel olarak iyi tolere edildiği izlenmektedir.
- Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma
- Karın ağrısı
- Sırt ağrısı
- Öksürük

3.İmmünosupresif Tedavi

Multipl Skleroz hastalarında immünosupresif tedaviler 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmakla birlikte Mitoksantron dışında hiçbirinin etkinliği Faz III çalışmalarda gösterilmiş değildir. Ayrıca, ciddi yan etki profilleri nedeniyle immünosupresif ajanlar günümüzde yerini immunomodülatör ilaçlara bırakmıştır. Ancak bu tedaviler immunomodülatör tedavilere yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS' de, ataklı ilerleyici veya agresif gidişli MS' da, SPMS' de kullanılmaktadırlar. Daha aktif seyreden yani klinik ve MR görüntülemelerle hastalığın sık atak ve sık lezyon ile seyrettiği, sekeller bıraktığı ve progresif forma dönüşme eğilimi gösteren olgularda daha potent anti-inflamatuar etkinin sağlanabilmesi amacıyla immünosupresif tedaviler düşünülmelidir [144].

Mitoksantron

Antineoplastik ilaç olarak geliştirilen mitoksantron, DNA'ya çapraz bağlanarak RNA sentezini etkileyen bir antisenidion olup DNA onarım enzimi olan topoizomeraz II enzimini inhibe eder [145].

Mitoksantron 2 yıldan kısa bir süre toplam doz 120-140mg/m² aşmayacak şekilde 12 mg/m² dozunda 6 ay süre ile ayda bir indüksiyon tedavisi şeklinde, 2 yıl süre ile 3 aylık aralarla veya ilk 6 ay 6 haftada bir sonrasında 2 aylık aralarla toplam 4 kez şeklinde uygulanabilmektedir. Mitoksantron tedavi etkinliğinin görülmesi 1-2 ay ile en geç 6-12 ay arasında değişmektedir.

Faz II ve III çalışmalarına göre RRMS hastalarda Mitoksantron atak ve MR'da yeni lezyon sayısını azaltmaktadır. Bununla birlikte bu tedavi yaklaşımı birtakım ciddi riskleri de beraberinde getirmektedir. Mitoksantron tedavisi altındaki hastalar kardiyak miyopati, kardiyak ejeksiyon fraksiyonunda düşüş ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak toksisite yanısıra akut lösemi riski taşırlar. Ancak immunomodülatör tedavilere yeterli yanıt alınmadığında, sık ataklı veya RPMS olgularında, agresif gidişli olgularda ve SPMS olgularında tek başına veya ek tedavi olarak kullanılabilir [146, 147]. Tedaviye başlamadan önce sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçümü, düşük olan hastalara başlanmaması önerilmektedir [145].

Siklofosfamid

Tanımı ve etki mekanizması [148];

- Alkali bir immünsüpressiftir.
- Neoplastik ve otoimmün hastalıklarda 1966'dan beri kullanılmaktadır.
- Antiproliferatif bir ajandır. DNA yapısı üzerine direkt etkilidir. İmmün kompedan hücrelerin ölümüne yol açar.
- Temelde genel immünsupresyona yol açmakla birlikte, immünmodülatuar etkilerinden de bahsedilmektedir.

MS'te etkinliği konusunda kontrollü geniş çalışmalar yoktur. Eldeki veriler ışığında söylenebilecek olan:

- Hızla kötüleşen MS'lerde etkili
- Gad(+) lezyonu ya da relapslar ile birlikte kötüleşen vakalarda tercih edilmeli

- Primer progressif MS'te etkisiz
- Geç dönem sekonder progressif MS'lerde etkisiz

Siklofosfamid pulse tedavi şeklinde 800 mg/m² dozla başlanarak lökopeni ortaya çıkana kadar (2000mm³) doz artırılır ve sonrasında 4 haftada bir devam edilir. Bunun yanı sıra tek başına veya IVMP tedavisi ile birlikte 12-24 ay boyunca ayda 1 kez iv 1000mg veya indüksiyon tedavisi şeklinde 1.2.4.6. ve 8. günlerde 600 mg/m² dozunda verilebilir. Etkisinin ortaya çıkması haftalar sürebilir [149].

Yan etkileri;

- Bulantı
- Alopesi
- İnfertilite, amenore
- Enfeksiyonlar
- Mesane toksisitesi (hemorajik sistit), mesane kanseri
- Malignite riski, lösemi
- Miyokardit, pulmoner fibrozis
- Teratojen

Azathioprin

Bir purin analogu olan azathioprinin RRMS ve SPMS hastalarında atak sıklığını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, sakatlık derecesi üzerine etkisi net değildir [150]. Plasebo kontrollü bir çalışmada, 1. yılın sonunda EDSS skorlarında bir etki gözlenmezken 2. yılın sonundan itibaren azathioprin grubunda yararlı etki görülmüştür ve atak sayısı da belirgin bir azalma göstermiştir [151]. Tedavi dozu 2,5 mg/kg/gün eklinindedir. Tedaviye 50 mg/gün şeklinde başlanarak haftada birkez 50 mg artırılarak hedef doza çıkılır. Etkinin görülmesi birkaç ay sürer. Hastalarda

miyelotoksisite, hepatotoksisite, diyare, bulantı, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Tedavi başladıktan sonra sık aralıklarla tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Hastalarda azatiopürin kullanımı 10 yıldan uzun süreyi aşmamalıdır. 10 yıldan uzun süredir azatiopürin kullananlarda kullanım süresi ile kümülatif dozun 600 g üzerinde olması malignite riskini artırmaktadır [152].

Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz inhibitörü bir immunsupressiftir. Başlangıçta romatoid artrit hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarda kullanılan Metotreksat 1996 yılında MS olgularında 7,5 mg haftalık oral doz şeklinde denenmiştir.

Metotreksat sık ataklı veya hızlı seyirli RRMS ve SPMS olgularında kullanımı uygun bulunmuştur. Progresif MS olgularında hastalık seyri üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Hastalarda üst ekstremitte fonksiyonlarında az da olsa yarar sağlanmış olmakla birlikte ambulasyon üzerine etkisi gözlenmemiştir. Haftalık oral 10-20 mg veya 0,4-0,8 mg/kg İV dozlarda kullanılmaktadır. İlacın uzun süre kullanımı sonucunda pulmoner fibroz, hepatik fibroz, siroz, kemik iliği depresyonu riski akılda tutulmalıdır [153].

4.Semptomatik Tedavisi

Santral sinir sisteminin süregen bir hastalığı olan multipl skleroz seyrinde çok farklı belirti ve bulgular gelişebilir. Bu belirti ve bulgular beyin ve spinal korddaki inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı direkt olarak gelişen bulgular veya farmakolojik tedavi ve bununla ilişkili indirekt belirtiler olabilir. MS hastalarında sık izlenen kronik belirtilerin varlığında kullanılan semptomatik tedaviler akut veya uzun vadeli tedavinin her zaman bir parçasıdır [154].

MS, multidisipliner olarak izlenmesi gereken bir hastalıktır.

- I. Spastisite: Spastisite tedavisinde amaç fonksiyonu artırmak ve ağrıyı azaltmaktır. En sık kullanılan ajanlar baklofen ve tizanidindir. Son yıllarda GABA agonistleri, L-threonine, orphenadrine, kannabinoidler ve intratekal baklofen de kullanılabilecek ajanlar arasında gösterilmektedir.
- II. Psikiyatrik problemler: Depresyon, öfori, patolojik ağlama ve gülme atakları görülebilir. Tedavi de SSRI'lar ve amitriptilin kullanılabilir.
- III. Yorgunluk: MS hastalarında diğer sık görülen bir semptomdur. Sıklıkla yaklaşmakta olan alevlenmenin öncü belirtisidir. Tedavide modafinil ve amantadin kullanılabilir.
- IV. Mesane fonksiyon bozukluğuna ait belirtiler: Mesane kontrol bozukluğu MS hastalarında sıkça rastlanan bir durumdur. Tedavide steril ve efektif yapılacak kendi kendine sonda yoluyla boşaltma önerilmektedir. Ayrıca fenoksibenzamin, prazosin ve terazosin gibi adrenerjik alfa blokörler, baklofen, diazepam, dantrolen gibi kas gevşeticiler de önerilebilir. Detrüssör hiperrefleksisi söz konusu ise oksibutinin, imipramin, flavoksat gibi antikolinirik ilaçlar kullanılmalıdır.
- V. Barsak fonksiyon bozukluğu: MS hastalarında konstipasyon ve fekal inkontinans izlenebilmektedir. Lifli gıdaların tüketimi, laktuloz gibi laksatif kullanımı, hafif durumlarda yardımcı olabilir, daha ağır durumlarda sena ve bisacodyl gibi stimülan laksatifler işe yararmaktadır.
- VI. Cinsel fonksiyon bozukluğu: Hem kadın, hem de erkeklerde cinsel problemlere sık rastlansa da yalnızca bu problem ile başvuran hastaların sayısı kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda erektil disfonksiyon % 60 olarak bildirilmektedir. Sildenafil, erektil disfonksiyonda yararlı bulunmuştur. Ayrıca oral yohimbin, intrakorporal yohimbin-PGE1 enjeksiyonları etkili tedavilerdir.
- VII. Paroksizmal belirtiler: Hastalık süreci sırasında tekrarlayan ve stereotipik olarak ortaya çıkan, kısa motor ve sensoriyal fenomenlerdir. Birkaç saniyeden

uzun sürmezler. Tonik nöbetler, nistagmus, hemifasiyal spazm, narkolepsi, paresteziler, dizartri görülebilir. Tedavide karbamazepin, valproat, gabapentin ve trisiklik antidepresanlar kullanılabilir.

VIII. Ağrı: Ağrı, Lhermitte fenomeni, trigeminal nevralsi veya retrobulber nöritle ilişkili olabilir. Diğer ağrı tipleri arasında ağrılı fleksör-ekstansör spazmlar, ekstremitelerin ağrılı tonik spazmları, yanma ağrısı, psöдорadiküler ağrı, eklem kontraktürü ve osteoporozdan kaynaklanan ağrı yer almaktadır.

IX. Hareket Bozuklukları: En sık izlenen tremordur. İstirahat tremoru, postural tremor ve aksiyon tremoru görülmekte olup MS' de en tipik olan aksiyon tremorudur. İzoniazid, pirimidon, karbamazepin, gabapentin, klonazepam, propranolol kullanılabilir. Yanıtsız hastalarda talamik cerrahi uygulanmaktadır [63,155,156].

2.3. Baş ağrısı

Baş ağrısı, toplumda çok sık görülmesi, iş gücü kaybına neden olması, bazen de hayatı tehdit eden hastalıkların belirtisi olabilmesi nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken bir durumdur [157].

Baş ağrısı ana semptom veya eşlikçi belirti olarak her aşamadaki hekime en sık başvuru nedenlerinden biridir. Baş ağrıları bir hastalık olarak ele alındığında, aynı dili konuşmak açısından sınıflandırma süreci anlam kazanmıştır. Önceleri çalışmalarda dahil etme ve dışlama kriteri olarak başlayan süreç, sonrasında ekip çalışması ile yapılan sınıflamalara uzanmıştır. Baş ağrıları için ortak dil konuşma çabası ilk kez 1955'te Vahlquist tarafından önerilen migren tanı ölçütleri ile başlamıştır [158].

1962'de "National Institute of Health" çatısı altında toplanan "Ad-Hoc" komite kısa sözlüksel tanımlama boyutunda baş ağrısı bozukluklarına ait bir sınıflama yayınlamıştır[159]. Bu sınıflama pek çok subjektif yoruma müsait açıklamalar içerdiği için tartışılmıştır. Bu tartışmalar ışığında 1979'da Pinsky ve Sommer tarafından önerilen migren tanı ölçütleri yayınlanmıştır [160].

1982’ de kurulan Dünya Baş ağrısı Cemiyeti (IHS) çatısı altında kurulan sınıflama alt komitesi tarafından 1988’ de yayınlanan Baş ağrısı bozukluklarının uluslararası sınıflaması (ICHD-I) ise sonrasında yayınlanan eleştiriler ve önerilerle birlikte sınıflamaya ait ilk ciddi çalışma olmuştur [161]. Bu sınıflama 96 sayfadan oluşuyordu ve 165 farklı tanıyı içeriyordu. Yıllarca yararlı bir rehber olarak hekimlerin kullanımına sunulan bu sınıflama için yapılan eleştiriler doğrultusunda 1993 yılında yeni sınıflama çalışmaları başlatılmıştır [162]. Farklı nedenlerle ancak 1999’da faaliyete geçebilen komisyon çalışmasını 2002 yılında tamamlamış ve 2004 yılında ilki gibi Cephalalgia dergisinde yayınlanmıştır (ICHD-II)[17]. Bu ikinci versiyon 160 sayfadan oluşuyordu ve 259 farklı tanıyı içeriyordu.

A:PRİMER BAŞAĞRILARI:

1.Migren

1.1.Aurasız migren

1.2.Auralı migren

1.2.1.Tipik aura ile giden migren

1.2.2.Tipik auralı nonmigren başağrısı

1.2.3.Başağrısız tipik aura

1.2.4. Familyal hemiplejik migren

1.2.5. Sporadik hemiplejik migren

1.2.6. Baziller migren

1.3.Çocukluk dönemi periyodik sendromları

1.3.1.Periyodik kusma

1.3.2. Abdominal migren

1.3.3. Çocukluk döneminin benign paroksizmal vertigosu

1.4. Retinal migren

1.5. Migren komplikasyonları

1.5.1.Kronik migren

1.5.2.Migren statusu

1.5.3.İnfarkt yapmayan tekrarlayıcı aura

- 1.5.4. Migrene bağlı enfarkt
- 1.5.5. Epilepsi nöbetini tetikleyen migren
- 1.6. Olası migren
 - 1.6.1. Olası aurasız migren
 - 1.6.2. Olası auralı migren
 - 1.6.3. Olası kronik migren
- 2. Gerilim tipi başağrısı
 - 2.1. Sık olmayan epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.1.1. Perikranial hassasiyetle birlikte sık olmayan epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.1.2. Perikranial hassasiyetle birlikte olmayan sık olmayan epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.2. Sık epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.2.1. Perikranial hassasiyetle birlikte sık epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.2.2. Perikranial hassasiyetle birlikte olmayan sık epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.3. Kronik gerilim tipi başağrısı
 - 2.3.1. Perikranial hassasiyetle birlikte kronik gerilim tipi başağrısı
 - 2.3.2. Perikranial hassasiyetle birlikte olmayan kronik gerilim tipi başağrısı
 - 2.4. Olası gerilim tipi başağrısı
 - 2.4.1. Olası sık olmayan epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.4.2. Olası sık epizodik gerilim tipi başağrısı
 - 2.4.3. Olası kronik gerilim tipi başağrısı
- 3. Küme ve diğer otonomik trigeminal başağrıları
 - 3.1. Küme başağrısı
 - 3.1.1. Epizodik
 - 3.1.2. Kronik
 - 3.2. Paroksizmal hemikrania
 - 3.2.1. Epizodik
 - 3.2.2. Kronik
 - 3.3. Kısa süreli, tek taraflı, konjonktival enjeksiyon ve sulanma ile birlikte olan nevraljiye benzer başağrısı “SUNCT”

- 3.4.Olası trigeminal otonomik sefalalji
 - 3.4.1.Olası küme başağrısı
 - 3.4.2.Olası paroksizmal hemikranya
 - 3.4.3.Olası SUNCT
- 4.Diğer primer başağrıları
 - 4.1. Primer saplanma başağrıları
 - 4.2. Primer öksürükle ortaya çıkan başağrıları
 - 4.3. Primer egzersiz sonucu ortaya çıkan başağrıları
 - 4.4.Seksüel aktivite ile ortaya çıkan başağrıları
 - 4.4.1.Preorgazmik
 - 4.4.2.Orgazmik
 - 4.5.Hypnic tip başağrısı
 - 4.6. Primer gök gürlemesi başağrısı
 - 4.7.Devamlı hemikranya
 - 4.8.Yeni günlük persistan başağrısı “NDPH”

B:SEKONDER BAŞAĞRILARI:

- 5.Kafa veya boyun travması ile ilgili başağrıları
 - 5.1.Akut posttravmatik başağrısı
 - 5.1.1.Orta derecede veya ciddi yaralanmalara bağlı akut posttravmatik başağrısı
 - 5.1.2.Minör kafa travmasına bağlı akut posttravmatik başağrısı
 - 5.2.Kronik posttravmatik baş ağrısı
 - 5.2.1. Orta derecede veya ciddi yaralanmalara bağlı kronik posttravmatik başağrısı
 - 5.2.2. Minör kafa travmasına bağlı kronik posttravmatik başağrısı
 - 5.3.Akut post kamçılanma başağrısı
 - 5.4.Kronik post kamçılanma başağrısı
- 6. Servikal vasküler bozukluklarla ilgili başağrıları
 - 6.1.Akut iskemik stroğa veya transient iskemik atağa bağlı başağrısı
 - 6.1.1. İskemik stroğa bağlı başağrısı

- 6.1.2. Transient iskemik atağa bağlı başağrısı
- 6.2. Nontravmatik intrakranyal hemorajiye bağlı başağrısı
 - 6.2.1. İntraserebral hemorajiye bağlı başağrısı
 - 6.2.2. Subaraknoid hemorajiye bağlı başağrısı
- 6.3. Rüptüre olmamış vasküler malformasyona bağlı başağrısı
 - 6.3.1. Sakküler anevrizmaya bağlı başağrısı
 - 6.3.2. Arteriovenöz malformasyona bağlı başağrısı
 - 6.3.3. Dural arteriovenöz fistüle bağlı başağrısı
 - 6.3.4. Kavernöz anjioma bağlı başağrısı
 - 6.3.5. Ensefalotrigeminal veya leptomenenjiyal anjiomatozise bağlı başağrısı
“Sturge Weber Sendromu”
- 6.4. Arterite bağlı başağrısı
 - 6.4.1. Dev hücreli arterite bağlı başağrısı
 - 6.4.2. Primer SSS anjitisine bağlı başağrısı
 - 6.4.3. Sekonder SSS anjitisine bağlı başağrısı
- 6.5. Karotis veya vertebral arter ağrısı
 - 6.5.1. Arteriel diseksiyona bağlı baş, boyun veya yüz ağrısı
 - 6.5.2. Endarterektomi sonrası başağrısı
 - 6.5.3. Karotis anjioplastisi başağrısı
 - 6.5.4. İntrakranyal endovasküler olaylara eşlik eden başağrısı
 - 6.5.5. Anjiografi başağrısı
- 6.6. Serebral ven trombozuna bağlı başağrısı
- 6.7. Diğer intrakranial vasküler bozukluklara bağlı başağrısı
 - 6.7.1. Subkortikal infarkt ve lökoensefalopati ile birlikte olan serebral otozomal dominant arteriopati
 - 6.7.2. Mitokondrial ansefalopati, laktik asidoz ve stroğa benzer epizodlar
 - 6.7.3. SSS nin benign anjiopatisi
 - 6.7.4. Pitüiter felç bağlı başağrısı
- 7. Nonvasküler intrakranial bozukluklarla ilgili başağrıları
 - 7.1. Beyin omurilik sıvısı basıncı yükselmesine bağlı başağrısı
 - 7.1.1. İdiopatik intrakranial hipertansiyona bağlı başağrısı

- 7.1.2. Metabolik toksik veya hormonal sebeplerle intrakranyal basınç (İCP) artışına bağlı baş ağrısı
- 7.1.3. Hidrosefaliye sekonder intrakranial basınç artışına bağlı baş ağrısı
- 7.2. Beyin omurilik sıvısı basıncı düşmesi düşmesine bağlı baş ağrısı
 - 7.2.1. Lomber ponksiyon sonrası baş ağrısı
 - 7.2.2. BOS fistülü baş ağrısı
 - 7.2.3. Spontan “veya idiopatik” intrakranial basınç düşmesine bağlı baş ağrısı
- 7.3. Nonenfeksiyöz inflamatuvar hastalıklara bağlı baş ağrısı
 - 7.3.1. Nörosarkoidoza bağlı baş ağrısı
 - 7.3.2. Aseptik menenjitte bağlı baş ağrısı
 - 7.3.3. Diğer nonenfeksiyöz inflamatuvar hastalıklara bağlı baş ağrısı
 - 7.3.4. Lemfositik hipofizitise bağlı baş ağrısı
- 7.4. İntrakranial neoplazma bağlı baş ağrıları
 - 7.4.1. İntrakranial basınç artışı veya hidrosefaliye sebep olan neoplazma bağlı baş ağrısı
 - 7.4.2. Direkt olarak neoplazma bağlanan baş ağrısı
 - 7.4.3. Karsinomatöz menenjitte bağlı baş ağrısı
 - 7.4.4. Hipotalamik veya pitüiter, fazla veya az sekresyona bağlı baş ağrısı
- 7.5. İntratekal enjeksiyona bağlı baş ağrısı
- 7.6. Epileptik nöbete bağlı baş ağrısı
 - 7.6.1. Hemikrania epileptika
 - 7.6.2. Nöbet sonrası baş ağrısı
- 7.7. Chiari malformasyonu tip 1’e bağlı baş ağrısı
- 7.8. Nörolojik defisit ve serebrospinal lemfositosisle birlikte baş ağrısı
- 7.9. Diğer nonvasküler intrakranial bozukluklara bağlı baş ağrısı
- 8. Maddelerle veya bırakılmaları ile ilgili baş ağrıları ⁴
 - 8.1. Madde kullanımı veya etkisinde kalma ile ortaya çıkan baş ağrısı
 - 8.1.1. Nitrik oksite bağlı baş ağrısı
 - 8.1.1.1. Nitrik oksite bağlı ani baş ağrısı
 - 8.1.1.2. Nitrik oksite bağlı gecikmiş baş ağrısı
 - 8.1.2. Fosfodiesteraz inhibitörlerine bağlı baş ağrısı
 - 8.1.3. Karbonmonoksit baş ağrısı

- 8.1.4. Alkol başağrısı
 - 8.1.4.1. Alkole bağlı ani başağrısı
 - 8.1.4.2. Alkole bağlı gecikmiş başağrısı
- 8.1.5. Bazı yiyecek maddeleri ve içindekilere bağlı başağrısı
 - 8.1.5.1. Monosodyum glutamat başağrısı
- 8.1.6. Kokaine bağlı başağrısı
- 8.1.7. Kanabise bağlı başağrısı
- 8.1.8. Histamine bağlı başağrısı
 - 8.1.8.1. Histamine bağlı ani başağrısı
 - 8.1.8.2. Histamine bağlı gecikmiş başağrısı
- 8.1.9. Kalsitonin gene related peptit'e " CGRP" bağlı başağrısı
 - 8.1.9.1. Kalsitonin gene related peptit'e " CGRP" bağlı ani başağrısı
 - 8.1.9.2. Kalsitonin gene related peptit'e " CGRP" bağlı gecikmiş başağrısı
- 8.1.10. Diğer ilaçların kullanımının yan etkilerine bağlı başağrıları
- 8.1.11. Diğer madde kullanımı veya etkisinde kalma ile ortaya çıkan başağrısı
- 8.2. Yüksek doz kullanımı sonrası ortaya çıkan başağrısı
 - 8.2.1. Ergotamin yüksek doz kullanımına bağlı başağrısı
 - 8.2.2. Triptanların yüksek doz kullanımına bağlı başağrısı
 - 8.2.3. Analjeziklerin yüksek doz kullanımına bağlı başağrısı
 - 8.2.4. Opioidlerin yüksek doz kullanımına bağlı başağrısı
 - 8.2.5. Bazı ilaç kombinasyonlarının yüksek doz kullanımına bağlı başağrısı
 - 8.2.6. Diğer ilaçların yüksek doz kullanımına bağlı başağrısı
 - 8.2.7. Olası aşırı doz ilaç kullanımına bağlı başağrısı
- 8.3. Kronik kullanıma bağlı başağrısı
 - 8.3.1. Eksojen hormon kullanımına bağlı başağrıları
- 8.4. İlaç bırakılmasına sekonder gelişen başağrıları
 - 8.4.1. Kafein bırakılmasına sekonder gelişen başağrıları
 - 8.4.2. Opioidlerin bırakılmasına sekonder gelişen başağrıları
 - 8.4.3. Östrojenin bırakılmasına sekonder gelişen başağrıları
 - 8.4.4. Diğer kronik kullanılan ilaçların kesilmesine bağlı başağrısı
- 9. Enfeksiyonla ilgili başağrıları

- 9.1.İntrakranial enfeksiyona bağlı baş ağrısı
 - 9.1.1.Bakteriel menenjitte bağlı baş ağrısı
 - 9.1.2.Aseptik menenjitte bağlı baş ağrısı
 - 9.1.3.Ensefalite bağlı baş ağrısı
 - 9.1.4.Beyin absesine bağlı baş ağrısı
 - 9.1.5.Subdural ampiyeme bağlı baş ağrısı
- 9.2.Sistemik enfeksiyonlar
 - 9.2.1.Bakteriel enfeksiyona bağlı baş ağrısı
 - 9.2.2.Viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı
 - 9.2.3.Sistemik enfeksiyona bağlı baş ağrısı
- 9.3.AİDS'e bağlı baş ağrısı
- 9.4.Kronik enfeksiyon sonrası baş ağrısı
 - 9.4.1.Bakteriyel menenjit sonrası kronik baş ağrısı
- 10.Homoestaz bozukluklarına bağlı baş ağrıları
 - 10.1.Hipoksi ve hiperkapniye bağlı baş ağrısı
 - 10.1.1.Yüksek rakım baş ağrısı
 - 10.1.2.Dalgıç baş ağrısı
 - 10.1.3.Sleep apne baş ağrısı
 - 10.2.Dialize bağlı baş ağrısı
 - 10.3.Arteriel hipertansiyona bağlı baş ağrısı
 - 10.5.1. Feokromositomaya bağlı baş ağrısı
 - 10.5.2. Hipertansif ensefalopatisiz hipertansif krize bağlı baş ağrısı
 - 10.5.3. Hipertansif ensefalopatiye bağlı baş ağrısı
 - 10.5.4. Preeklamsiye bağlı baş ağrısı
 - 10.5.5. Eklamsiye bağlı baş ağrısı
 - 10.5.6. Eksojen ajanlara pressör cevaba bağlı baş ağrısı
 - 10.4. Hipotiroidizme bağlı baş ağrısı
 - 10.5.Sürate bağlı baş ağrısı
 - 10.6.Kardiyak sefalalji
 - 10.7.Diğer homoestazis bozukluklarına bağlı baş ağrısı
- 11. Kranium, boyun, göz, kulak, burun, sinüs, diş, ağız veya diğer yüz veya kranyal yapılarla ilgili baş ve yüz ağrıları

- 11.1.Kafatası bozukluklarına bağlı başağruları
- 11.2.Boyun bozukluklarına bağlı başağruları
 - 11.2.1.Servikojenik başağrısı
 - 11.2.2.Retrofarengeal tendinite bağlı başağruları
 - 11.2.3.Kranioservikal distoniye bağlı başağruları
- 11.3.Gözlerle ilgili başağruları
 - 11.3.1.Akut glokoma bağlı başağruları
 - 11.3.2.Refraksiyon kusurlarına bağlı başağruları
 - 11.3.3.Oküler inflamatuvar hastalıklara bağlı başağruları
- 11.4.Kulaklarla ilgili başağruları
- 11.5.Rinosinüzitise bağlı başağrısı
- 11.6.Dişler çene ve bunların çevre oluşumlarına bağlı başağruları
- 11.7.Temporomandibuler eklem hastalığına bağlı başağruları
- 11.8.Diğer kranium, boyun, göz, kulak, burun, sinüs, diş, ağızla ilgili başağruları
- 12.Psikiyatrik bozukluklara bağlı başağruları
 - 12.1.Somatizasyon bozukluklarına bağlı başağruları
 - 12.2.Psikotik bozukluklara bağlı başağruları

C:KRANİYAL NEVRALJİLER, SANTRAL VE FASİYAL AĞRILAR VE DİĞER BAŞAĞRILARI:

- 13.Kranial nevraljiler ve fasyal ağrının santral sebepleri
 - 13.1.Trigeminal nevralji
 - 13.1.1.Klasik
 - 13.1.3.Semptomatik
 - 13.2.Glossofaringeal nevralji
 - 13.2.1.Klasik
 - 13.2.2.Semptomatik
 - 13.3.Nervus intermedius nevraljisi
 - 13.4.Süperior laringeal nevralji
 - 13.5.Nazosilier nevralji

- 13.6.Supraorbital nevrâlji
- 13.7.Diğer terminal dal nevrâljileri
- 13.8.Oksipital nevrâlji
- 13.9.Boyun-dil sendromu
- 13.10.Eksternal bası başağrısı
- 13.11. Soğuk stümülüs başağrısı
 - 13.11.1.Soğuğa maruz kalmayla
 - 13.11.2.Soğuk bir şeyler yeyip içmeyle
- 13.12. Kranyal sinirlerin, servikal köklerin basısı ve distorsiyonu
- 13.13.Optik nevrit
- 13.14.Oküler diabetik nöropati
- 13.15.Herpes zoster
 - 13.14.1.Akut herpes zoster
 - 13.14.2.Postherpetik nevrâlji
- 13.16. Tolosa hunt sendromu
- 13.17.Oftalmoplejik migren
- 13.18.Santral nedenli fasyal ve baş ağrısı
 - 13.18.1.Anesteziya dolorosa
 - 13.18.2.Santral post-strok ağrısı
 - 13.18.3.Multibl sklerozise bağlı fasyal ağrı
 - 13.18.4.Persistan idiopatik fasyal ağrı
 - 13.18.5.Yanan dil sendromu
- 13.19.Diğer kranial nevrâljiiler veya diğer santral fasyal ağrılar
- 14.Diğer başağrıları, kranial nevrâljiiler, santral veya Primer fasyal ağrılar
 - 14.1.Diğer sınıflandırılmamış başağrıları
 - 14.2.Belirlenmemiş başağrıları

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 [163].

Primer baş ağrısında altta yatan bir neden saptanamaz ve bunlar gerilim, migren, küme baş ağrıları ile diğer nadir görülen baş ağrılarıdır. Primer baş ağrıları tüm baş ağrılarının %90'nını oluşturur[164]. Primer baş ağrısı olan hastalarda kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve kraniyal MRG'de yapısal bir anormallik saptanmaz [165]. Sekonder baş ağrısı ise beyin tümörü, inme, enfeksiyon veya metabolik bozukluk gibi başka bir hastalığa bağlıdır. Beyin görüntüleme yöntemleri ve diğer testler primer baş ağrılarının sekonder nedenlerden ayırt etmek için kullanılır[166].

2.3.1.Migren

Migren viseral bir ağrı olup, baş ağrısı yanı sıra sistemik bulgu ve özellikler taşıyan kompleks nörolojik bir rahatsızlıktır. Özellikle kadınlarda daha sık görülmesi (K/E: 2-3/1), doğurganlık periyodunda sıklığının artması yapılan pek çok araştırmada kanıtlanmıştır [167]. İlk kez 1988'de "International Headache Society (IHS)" tarafında primer baş ağrıları başlığı altında sınıflandırılmış ve tanı kriterleri belirlenmiştir[161,168].

Migren, yaşam kalitesinde diyabet, depresyon, hipertansiyon ve osteoartritte olduğu kadar kayıplara yol açar[169]. Yapılan çalışmalara göre ülkemizde baş ağrısı prevalansı ortalama %16,4 olarak bildirilmektedir [170]. Genellikle erkeklerin %10,9'u ve kadınların %21,8'i baş ağrısından etkilenmektedir [171].

Migren patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu primer bir baş ağrısıdır ve oldukça yaygındır. Son yıllarda migren patofizyolojisinde entegre nörovasküler teori kabul edilmektedir ve trigeminovasküler sistemin aktivasyonu sonucu vazoaaktif peptidlerin salınmasına bağlı ağrıya duyarlı yapılarda kan damarlarının dilate olması nörojenik

inflamasyonu artırmakta trigeminal sinir aktivasyonu ile ağrıya yol açmaktadır [168, 172,173].

Migren atağında dört evre bulunabilir. Başağrısından saatler veya günler önce ortaya çıkan öncü belirtiler (prodrom) evresi, hemen öncesinde yer alan aura evresi, ağrı evresi ve düzelme evresidir. Çoğu olguda birden fazla evre görülse de migren tanısı için mutlaka bulunması gereken bir evre yoktur [174].

Prodrom evresi: Baş ağrısından saatler veya bazen günlerce önce başlayabilir. Bu öncü belirtilerden hipotalamusun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Öncü belirtiler migren hastalarının %20-60'ında görülmektedir. Belirtiler kişiler arasında değişkenlik gösterebilmekte ve hastalar tarafından ani ortaya çıkan psikolojik, nörolojik veya otonomik semptomlar şeklinde tarif edilmektedir [175].

Aura evresi: Migren aurası bir atağın öncesinde, beraberinde veya nadiren sonrasında görülen pozitif veya negatif karakterli fokal nörolojik belirtilerin bir karışımıdır. Aura belirtilerinin çoğu, 5 ile 20 dakika içinde gelişir ve sıklıkla 60 dakikadan kısa sürer. Aura görsel, duyuşsal veya motor fenomenler şeklinde olabilir ve bazen lisan ve beyin sapı işlevlerini de etkileyebilir[161]. Baş ağrısı sıklıkla auranın bitiminden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkarsa da bazen birkaç saat gecikebilir veya hiç ortaya çıkmayabilir [176,177]. Prospektif bir çalışmada baş ağrısının aurayı %80 oranında izlediği gösterilmiştir [177].

Ağrı evresi: Migrenin tipik baş ağrısı tek taraflı zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir ve fiziksel aktivite ile artar. Ağrı başlangıçtan itibaren iki yanlı olabilir (hastaların %40'ında) veya tek taraflı başladıktan sonra jeneralize olabilir. Migren ağrısı en sık sabaha karşı 5 ile öğlen 12 arasında başlar[178]. Başlangıç genellikle tedricidir ve ağrı sıklıkla başlangıçtan sonraki 2-12 saat içinde maksimum şiddete ulaşarak atağa dönüşür, sonra da yavaş yavaş azalarak geçer. Tedavi edilmemiş bir migren atağının ortalama süresi 24 saattir ve alışılmış zaman aralığı erişkinlerde 4-72 saat arasında, çocuklarda ise 1-48 saat arasında değişebilmektedir[179]. Şiddeti 0 ile 10 arasında değişen ölçekten genellikle 7-8 puan alır [180].

Düzelme evresi: Düzelme evresinde ağrı giderek azalır ve kaybolur. Hasta kendini tükenmiş, huzursuz ve kayıtsız hissedebilir. Konsantrasyon güçlüğü, kafa derisinde hassasiyet duygu durum değişiklikleri olabilir [163].

Tablo 12:Aurasız migren tanı kriterleri [181]

<p>A. B-D maddelerine uyan en az 5 atak</p> <p>B. 4-72 saat süren baş ağrısı atakları</p> <p>C. Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerden en az ikisine sahiptir:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Tek taraflı yerleşim2. Zonklayıcı nitelik3. Orta veya şiddetli ağrı4. Günlük fiziksel aktivite ile artış ya da onlardan kaçınmaya neden olması <p>D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birisinin bulunması:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bulantı ve/veya kusma2. fotofobi ve fonofobi <p>E. Başka bir bozukluğa bağlanamamalı</p>
--

Tablo 13. Auralı migren tanı kriterleri [181]

<p>A. B ve C maddelerine uyan en az iki atak</p> <p>B. Aşağıdaki dört özellikten en az üçünün olması</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fokal beyin fonksiyon bozukluğu ile açıklanabilecek ve tamamen düzelen aura belirtileri2. En az bir aura belirtisinin en az 4 dakika veya daha uzun sürede yavaşça ortaya çıkması veya birbiri ardına iki veya daha fazla belirtinin çıkması3. Her belirtinin 60 dakikadan kısa sürmesi; eğer birden fazla aura belirtisi varsa süre bununla orantılı olarak artabilir.4. Baş ağrısının aura sırasında başlaması veya daha sıklıkla auradan sonra arada 60 dakikadan kısa bir belirtisiz dönem sonrasında başlaması <p>C. Baş ağrısının başka bozukluğa bağlanamaması gerekir.</p>

İki hastalığın birlikteliği rastlantısal, ortak risk faktörlerine bağlı, hastalıklardan birinin diğerine bağlı olması veya aynı gen lokusunda yer alan iki hastalığın birlikte gen dağılımı göstermesine bağlı olabilir. İskemik serebrovasküler olay, epilepsi, multipl skleroz, mitokondriyal hastalıklar, serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarkt ve lökoensefalopati (CADASIL), alerji, astım, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozukluğu gibi hastalıkların migren ile birlikte görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir [163].

Migren, inme, epilepsi, psikiyatrik rahatsızlıklar (depresyon, anksiyete, mani, panik atak v.b.) ve patent foramen ovale (PFO), mitral kapak prolapsusu gibi kardiyak hastalıklarla da birlikte görülebilir. Yandaş hastalık ayırıcı tanıyı zorlaştırır, yaşam kalitesini bozar, tedavi rejimine uyumu etkiler, tedavi seçeneklerinde sınırlamalara yol açar ve baş ağrısının seyrini değiştirerek bazı vakalarda kronikleşmeye neden olur. Migrenli hastalarda yandaş hastalığın araştırılması, migrenin temel mekanizmalarına yönelik epidemiyolojik ve biyolojik ipuçları sağlayabilir. Ayrıca migren ve yandaş hastalığın birlikte değerlendirilmesi, hastanın tedavisi için de önemlidir [182].

2.3.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Primer baş ağrısı bozukluklarından Gerilim Tipi Baş Ağrısı sosyo-ekonomik etkileri de fazla olan baş ağrısı tiplerindedir. GTBA 30 dakikadan 7 güne kadar sürebilen, ağrıların devamlı hal almasıyla da kronikleşebilen baş ağrısı tipidir. İki taraflı, baskılayıcı ve sıkıştırıcı özellikte olan ağrılar hafif ve orta şiddettedir. Yürüme gibi fiziksel aktivitelerden etkilenmemektedir. İştahsızlık olabilirken bulantı ve kusmanın olmadığı fakat fotofobi ve fonofobiden birinin eşlik edebileceği baş ağrısıdır [17].

Gerilim Tipi Baş Ağrısı'nın hayat boyu prevalansı %34,8-%78 arasında belirtilmiştir. Bu oran kadınlarda %37,1-%88 arasında iken erkeklerde %32,3-%69 olarak tespit edilmiştir [183]. Türkiye baş ağrısı epidemiyoloji verilerine göre Türkiye'de GTBA prevalans oranları epizodik GTBA için %20-%30, kronik GTBA için %3,1 olarak bulunmuştur [171]. GTBA prevalansı 20 ile 50 yaşları arasında en yüksek düzeydedir. Prevalansı 30 ve 40 yaşlar arasında zirve yapmaktadır [174].

GTBA'da ağrının periferel mekanizmalardan mı yoksa merkezi sinir sisteminden mi kaynaklandığı halen tartışma konusudur. Myofasial mekanizmalar GTBA patofizyolojisinde önemli yer tutar ve perikranial miyofasial yapılardaki hassasiyet en karakteristik bulgudur [183].

Tablo 14: Epizodik Gerilim tipi Baş Ağrısı tanı kriterleri [181]

<p>A. B ve D şıklarındaki özellikleri tamamlayan en az 10 ağrı atağının olması ve ağırlı günlerinin toplamının bir ayda 1 ya da daha fazla, fakat 15 günden az olması veya bir yılda 15 ya da fazla fakat 180 günden az olması.</p> <p>B. Baş ağrısı ataklarının yarım saat ile 7 gün arasında sürmesi</p> <p>C. Aşağıdaki ağrı özelliklerinden en az ikisinin varlığı;</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bilateral lokalizasyonlu2. Basınç-sıkışma-ağırlık tarzında künt(zonklayıcı değil) karakterde3. Hafif veya orta şiddette4. Yürüme gibi günlük aktivitelerle artmayan ağrı. <p>D. Aşağıdakilerden ikisinin varlığı</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ağrıya bulantı ve kusmanın eşlik etmemesi(anoreksi olabilir)2. Fotofobi veya fonofobiden birden fazlasının olmaması <p>E. Altta yatan sistemik veya nörolojik bir bozukluğun olmaması.</p>

Yukarıdaki kriterlere uyan bir ayda 15, bir yılda 180 günden fazla ağırlı gün olması ve bu durumun 6 aydır devam ediyor olması halinde süregen gerilim tipi baş ağrısı söz konusudur [181].

2.3.3.Küme Baş Ağrısı

Küme baş ağrısı orbital, supraorbital veya temporal alanlarda, kesinlikle tek taraflı, 15-180 dakika süren şiddetli ağrı ile tanınır. Ağrı sıklığı, küme döneminde

gün aşırı bir kereden günde 8 defaya kadar değişir. Ataklar sırasında, ağrı tarafında konjunktivada kanlanma, göz yaşarması, nazal konjesyon, burun akıntısı, alın ve yüzde terleme, miyozis, göz kapağında düşme ve göz kapağı ödemi görülebilir. Çoğu hasta atak sırasında huzursuz ya da ajitedir [174].

Tablo 15: Küme Baş Ağrısı tanı kriterleri [181]

- A. B-D ölçütlerine uyan en az 5 atak
- B. Şiddetli ya da çok şiddetli, tedavi edilmezse 15-180 dakika süren, unilateral orbital, supraorbital ve / veya temporal ağrı
- C. Baş ağrısına aşağıdakilerden en az biri eşlik eder:
 - 1. ipsilateral konjunktival kanlanma ve/ veya göz yaşarması
 - 2. ipsilateral nasal konjesyon ve/ veya burun akıntısı
 - 3. ipsilateral göz kapağı ödemi
 - 4. ipsilateral alın ve yüzde terleme
 - 5. ipsilateral miyozis ve/veya pitozis
 - 6. bir huzursuzluk veya ajitasyon hissi
- D. Ataklar günaşırı bir defadan günde 8'e kadar sıklık sergiler
- E. Başka bir hastalığa bağlanmaz

2.3.4.Paroksismal Hemikranya

Paroksismal hemikranya'da görülen ağrı, eşlik eden belirti ve bulgular, küme baş ağrısına benzer özellikler gösterir. Paroksismal hemikranya ağrıları daha kısa sürelidir ve daha sık gelir. Daha çok kadınlarda görülür ve indometasine tam olarak yanıt verir [21].

Tablo 16: Paroksizmal Hemikranya Tanı Kriterleri [181]

<p>A. B-D kriterlerine uyan en az 20 atak</p> <p>B. Tek yanlı, orbital, supraorbital veya temporal, 2-30 dakika süren, şiddetli ağrı atakları</p> <p>C. Baş ağrısına aşağıdakilerden en az biri eşlik eder:</p> <ul style="list-style-type: none">1.Aynı tarafta konjunktival kanlanma ve/veya göz yaşarması2.Aynı tarafta nazal konjesyon ve/veya burun akıntısı3.Aynı tarafta göz kapağı ödemi4.Aynı taraf alın ve yüz yarısında terleme5.Aynı tarafta miyozis ve/veya pitozis <p>D. Ağrılı dönemin yarısından fazlasında atak sıklığı günde 5'in üzerindedir; ancak daha az sıklık gösteren dönemler olabilir.</p> <p>E. Ataklar, tedavi edici indometasin dozu ile tamamen önlenir.</p> <p>F. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.</p>

2.3.5. Trigeminal Nevralji

Trigeminal nevralji tek taraflı, kısa süreli, elektrik çarpması benzeri ağrılar ile tanınır. Ani başlar ve ani sonlanır. Trigeminal sinirin bir veya iki dalının dağılım alanı ile sınırlıdır. Ağrı, genellikle yüz yıkama, traş olma, sigara içme, konuşma ve/veya diş fırçalama gibi önemsiz uyaranlarla ortaya çıkabildiği gibi, sıklıkla kendiliğinden başlar. Nazolabial oluk ve/veya çenedeki küçük alanlar ağrının ortaya çıkmasında duyarlı bölgelerdir.

Tablo 17: Trigeminal Nevralji Tanı Kriterleri[181]

- A. Saniyenin anlık bir bölümünden iki dakikaya kadar sürebilen, trigeminal sinirin bir veya iki dalını etkileyen ve B-C kriterlerine uyan paroksizmal ağrı atakları
- B. Ağrı aşağıdaki özelliklerden en az birisini taşır:
 - 1) Şiddetli, keskin, yüzeysel veya saplanıcı
 - 2) Tetik alanlarından veya tetikleyici faktörler ile başlama
- C. Ataklar her bir hastada birbirini taklit eder.
- D. Klinik olarak belirgin bir nörolojik bozukluk yoktur.
- E. Başka bir bozukluğa bağlanamaz.

2.3.6. Multipl Skleroz ve Baş Ağrısı

Multipl skleroz ve baş ağrısı arasında tam olarak açıklanamamış bir ilişki söz konusudur. Baş ağrısının MS atağının ilk veya erken semptomu olabileceği net olarak tariflenmiştir [184]. Birçok yazar tarafından migren benzeri baş ağrısı ve multipl skleroz arasında muhtemel bir ilişki olabileceği bildirilmiştir [11,13].

MS ve baş ağrısı ilişkisi hakkındaki ilk makale 1969 yılında yayımlanmıştır [185]. Bu güne kadar yapılan farklı çalışmalarda MS hastalarında baş ağrısı sıklığı %4-61,8 arasında bildirilmiştir[9-13,185-187]. MS'lilerde migren sıklığı %24,6-70, GTBA sıklığı ise %24-48,2 arasında bulunmuştur [9-12]. Migreni olan MS hastalarının %77,6'sında,GTBA'sı olan hastaların %62,5'unda baş ağrılarının MS öncesinde başladığı bildirilmiştir [187]. RRMS hastalarında migren, SPMS hastalarında GTBA prevalansı daha yüksek bulunmuştur [13,185,186]. Başka bir çalışmada ise, tersine hastalık seyri ile baş ağrısı tipi ilişkisi saptanmamıştır [13].

Rolak ve Brown prospektif olarak yaptıkları çalışmada 104 MS hastasında %52 oranında migren benzeri baş ağrısı saptamışlardır[151]. Baş ağrısı MS hastalığının ilk veya erken bir semptomu olabileceği net olarak tariflenmiştir. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda baş ağrısının MS hastalarında ilk klinik

semptom olma oranı %2-26 olarak geçmektedir[13, 188]. Prospektif olarak yapılan Rolak ve Brown'ın çalışmasında 104 hastanın 7'sinde ilk semptom olarak baş ağrısı saptanmıştır [13].

MS'li hastalardaki baş ağrısı gelişme mekanizması tam olarak netlik kazanmış değildir. Freedman ve Gray [11] MS'te küçük kan damarlarının inflamatuvar hücrelerce tıkanıklığa uğraması migren benzeri baş ağrısını tetiklediğini savunurken, Rolak ve arkadaşları [13] bu hastalardaki baş ağrısının lokus serulous gibi "varsayılan" migren merkezlerinin stimülasyonuna veya beyin sapındaki demiyelinizasyonun yarattığı "varsayılan" merkezlerin disinhibisyonuna bağlı olduğunu savunmaktadırlar. Periaquaduktal gri cevher gibi spesifik beyin bölgesindeki izole MS plaklarının da baş ağrısı yapması nedeniyle bu bölgenin ağrı modülasyonu için kilit bölge olabileceğini düşündürmektedir [189].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Multiple skleroz hastalarında primer baş ağrısı prevalansının ve uluslar arası baş ağrısı grubunun belirlediği kriterlere dayanarak Baş ağrısı tiplendirmesinin yapılmasını ve primer başağrısı ile MS klinik ve manyetik rezonans görüntüleme de ki plak lokalizasyonu arasındaki ilişkisini değerlendirmek üzerine planlanmıştır.

Bu araştırmada Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğimize başvuran Mc Donald tanı kriterlerine göre MS tanısı alan hastaların dosyalarından retrospektif yöntemle, baş ağrısının varlığını ve özelliklerini, hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır. Uzun yıllardır kliniğimize başvuran tüm hastalara ayrıntılı olarak baş ağrısı varlığı ve ek şikâyetleri sorgulanmakta ve elde edilen veriler titizlikle döküman te edilmiştir. Hastaların şikâyetleri Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğunun (IHS: İnternational Headache Society) 2004 tanı kriterlerine uygun olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Fonksiyonel kayıp genişletilmiş disabilite durum skalası (EDSS) ile skorlanmıştır[85]. EDSS, her bir basamağındaki artış ile işlevlerde kötüleşmeyi gösteren 10 basamaklı bir ölçektir. Puanlama, 6 farklı sistemdeki puanlarla ifade edilen, yürüyebilirlik ve çalışma yeteneğinin ölçülmesine dayanır. “Sıfır”ın anlamı belirti ve bulgu yok demektir; 1-3 hafif özür lülük ile hiç bulgu eşlik etmemesi ya da yürümede minimal bozulma ile birlikte dir. 3.5-5.5 orta derecede bir özür lülüğü gösterir ve yürümede bir bozukluk tabloya eşlik eder. 100m yürümek için bastona ihtiyaç olduğunda EDSS puanı 6.0 dır. EDSS: 8.0 tekerlekli sandalyeye mutlak bağımlılığı gösterir. EDSS: 10 ise multipl skleroz nedeniyle ölümü ifade eder.

Hastaların retrospektif olarak kraniyal MR'ları retrospektif olarak, uzman bir radyolog ile beraber değerlendirilerek demyelinizan plak sayıları belirlendi, demyelinizan plak lokalizasyonu jukstakortikal, perikallosal, infra tentoryal ve spinal plak şeklinde dökümantasyonu yapılarak baş ağrısı arasında ilişkileri araştırılmıştır.

Çalışmamız, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.06.2014 gün ve 109 sayılı kararı ile olumlu olarak nitelendirilmiş ve onay almıştır.

3.1.İstatistiksel Analiz

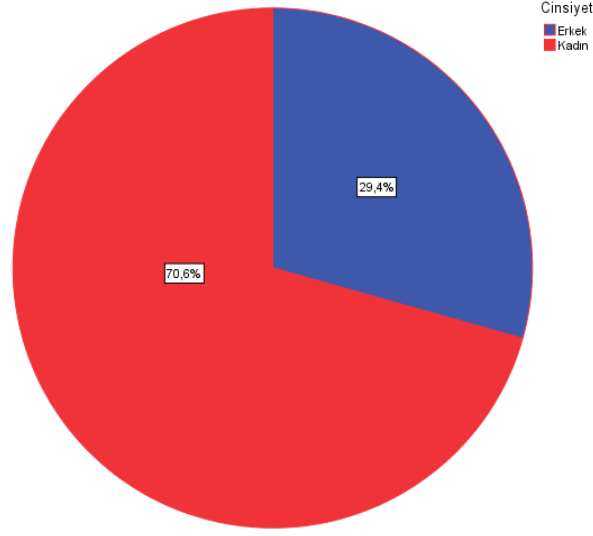
Verilerin analizinde frekans tabloları korelasyon analizi, student- T testi, One way Anova ve Ki-kare test kullanılmıştır.

4. BULGULAR

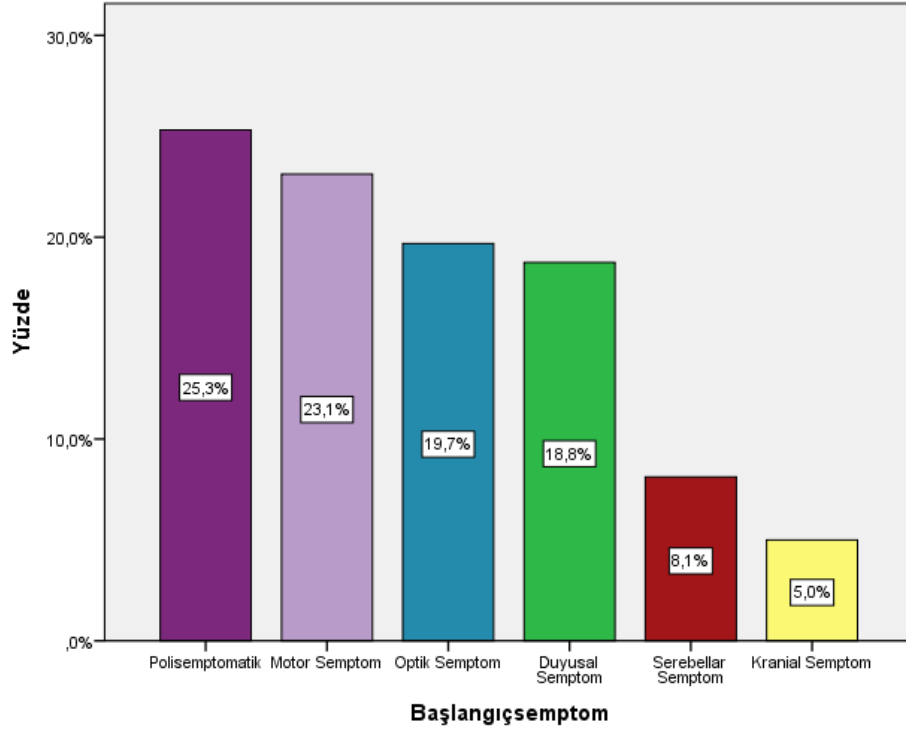
Çalışmaya katılanların 226'sı kadın (%70,6), 94'ü erkekti(%29,4). MS hastalarının başlangıç semptomlarına bakıldığında ilk üç sırada; polisemptomatik yakınması olanlar (%25,3), motor semptomları olanlar (%23,1) ve optik yakınmaları (%19,7) yer almaktaydı. Hastaların %54,4'ünde primer baş ağrısı mevcuttu (%30,6=Migren, %23,8=Gerilim tipi baş ağrısı). Küme tipi ve diğer primer baş ağrısına rastalanmadı.

Tablo18:Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet ve başlangıç semptomları.

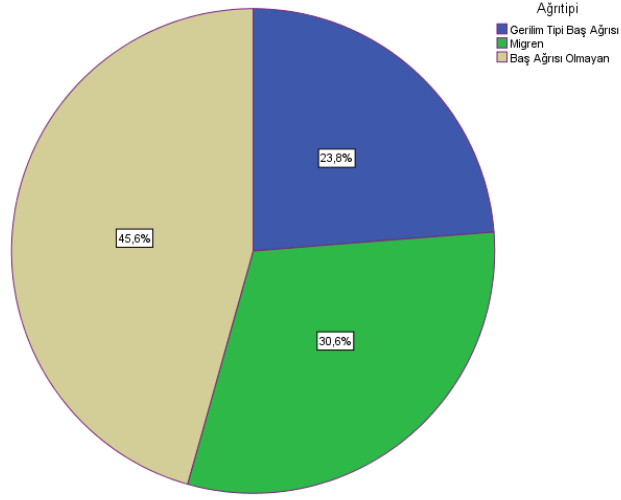
		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	K	226	70,6
	E	94	29,4
Başlangıç semptom	Polisemptomatik	81	25,3
	Motor	74	23,1
	Optik	63	19,7
	Duyusal	60	18,8
	Serebellar	26	8,1
	Kranial	16	5,0
Primer baş ağrısı	Baş ağrısı olmayan	146	45,6
	Migren	98	30,6
	Gerilim tipi baş ağrısı	76	23,8



Şekil 1:Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı.



Şekil 2:Katılımcıların Başlangıç Semptomlarına Göre Dağılımı.



Şekil 3: Katılımcıların Baş Ağrısına Göre Dağılımı.

Çalışmaya katılan 289 hasta MS koruyucu tedavisi almakta olup 98 hasta Glatiramer asetat sc, 75 hasta İnterferon beta 1a sc, 50 hasta interferon bata 1a im , 35 hasta interferon beta 1b sc, 20 hasta fingolimod, 11 hasta natalizumab kullanmaktaydı. 31 hasta ise koruyucu tedavi kullanmıyordu.

Tablo19: Çalışmaya katılan Multipl Skleroz hastalarının koruyucu tedavi kullanımları.

İlaç durumu	Hasta sayısı
İnterferon beta 1a sc	75
İnterferon beta 1a im	50
İnterferon beta 1b sc	35
Glatiramer asetat sc	98
Natalizumab	11
Fingolimod	20
Kullanmayan	31

Katılımcıların yaş ortalaması $37,5 \pm 10,8$ iken en küçük yaş 17, en büyük yaş da 68 idi. Ortalama EDSS ise $2,6 \pm 1,9$ olarak bulundu. Lezyon lokalizasyonlarına bakıldığında en fazla perikallosal lezyonlar mevcuttu (ort=11,7). Beyindeki toplam lezyon sayısına bakıldığında ise ortalama $17,2 \pm 6,7$ en az lezyon sayısı 9, en çok lezyon sayısı ise 44 idi.

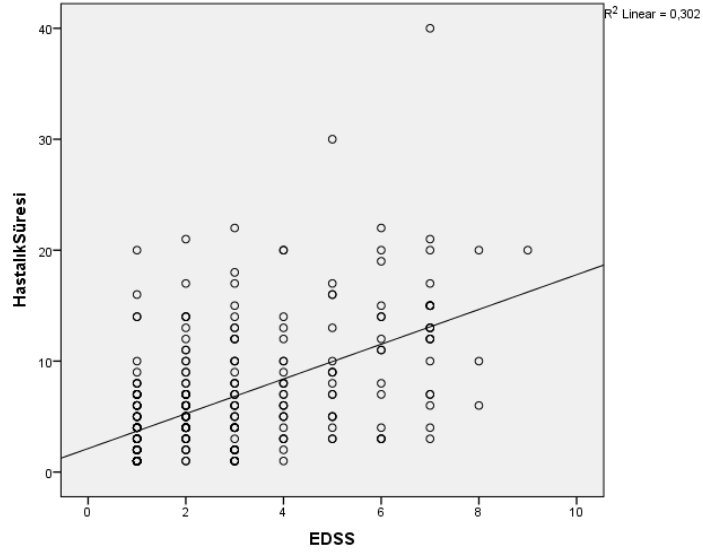
Tablo20: Katılımcıların yaş, EDSS ve Beyin MR lezyon sayıları.

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	33,4	9,79	17	57
EDSS	1,8	1,3	1	7
Hastalık Süresi	6,3	5,5	1	40
Jukstakortikal	2,7	1,5	0	9
Perikallosal	11,7	4,8	4	29
İnfratentorial	1,9	1,3	0	6
Spinal	0,8	1,1	0	6
Toplam Lezyon Sayısı	17,2	6,7	9	44

MS hastalarının hastalık süreleri ile EDSS skorları arasındaki ilişkiye baktığımızda aralarında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$, $R = 0,550$).

Tablo 21: MS hastalarının hastalık süreleri ile EDSS skorları arasındaki ilişki

		EDSS
Hastalık süresi	Pearson Correlation	0,550*
	Sig. (2-tailed)	0,001

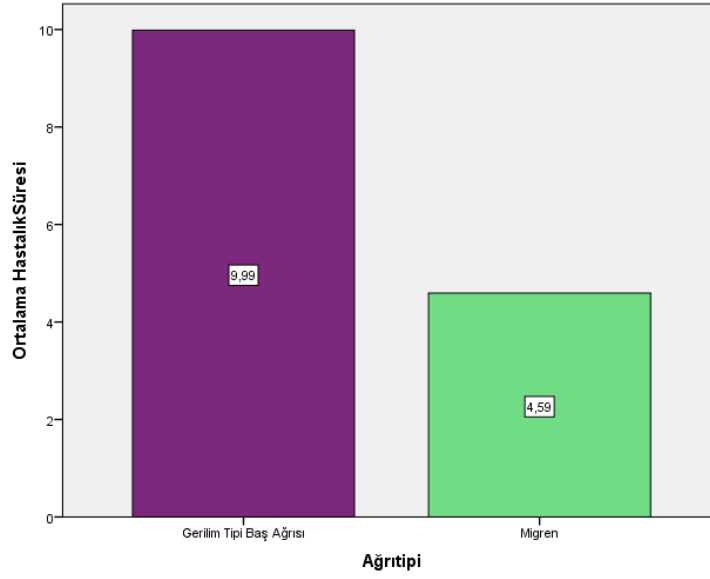


Şekil 4: MS hastalarının hastalık süreleri ile EDSS skorları arasındaki ilişki

Ortalama hastalık süresi gerilim tipi baş ağrısı olanlarda 9,9 iken, migren tipi baş ağrısı olanlarda 4,5 yıl olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,05$).

Tablo22: Katılımcıların hastalık süreleri ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.

Primer baş ağrısı	Hastalık süresi			p
	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	
Gerilim tipi baş ağrısı	76	9,9	6,9	0,001
Migren	98	4,5	3,8	

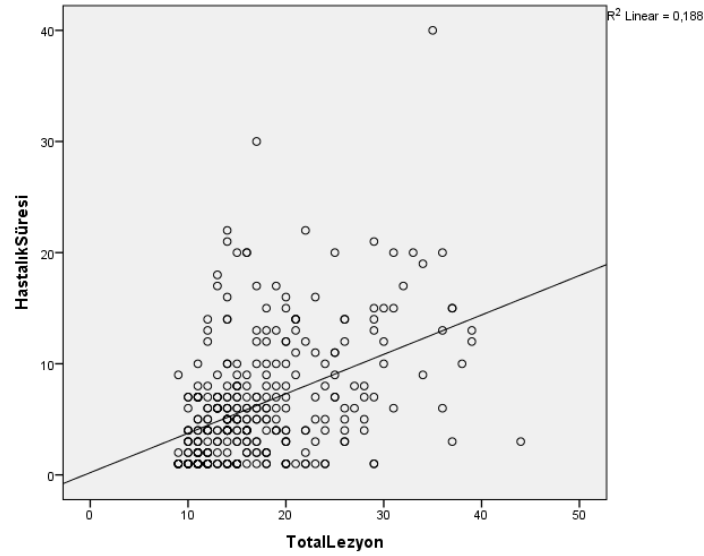


Şekil 5: Katılımcıların hastalık süreleri ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki

MS hastalarının hastalık süreleri ile beyindeki total lezyonları arasındaki ilişkiye baktığımızda aralarında pozitif yönde orta bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$, $R = 0,434$).

Tablo 23: Katılımcıların hastalık süreleri ile MR Total lezyonları arasındaki ilişki

		Total lezyon
Hastalık süresi	Pearson Correlation	0,434*
	Sig. (2-tailed)	0,001



Şekil 6: Katılımcıların hastalık süreleri ile MR Total lezyonları arasındaki ilişki

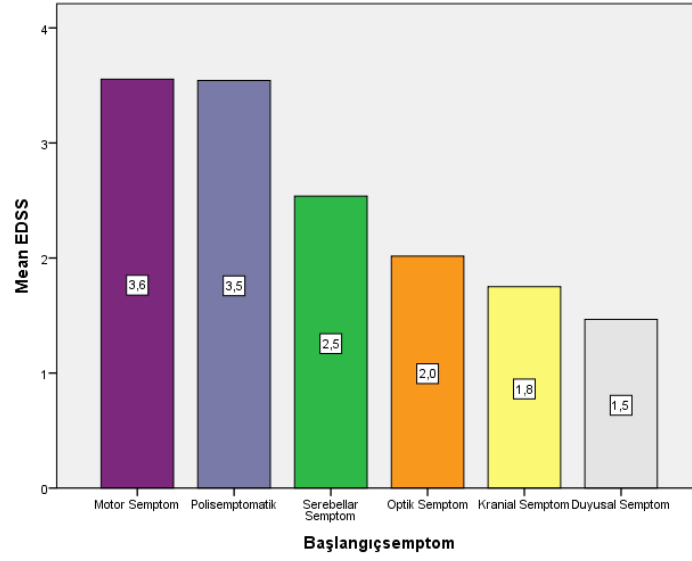
Çalışmaya katılan hastaların başlangıç semptomlarına göre ortalama EDSS skorlarına bakıldığında; en yüksek skor polisemptomatik ve motor semptomları olanlarda (3,5) görülmüştür.

Başlangıç semptomları ile ortalama EDSS skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$).

Polisemptomatik ve motor atak yakınmaları olanların ortalama EDSS skorları optik, duyuşsal ve kranial semptomu olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Tablo24: Katılımcıların Başlangıç Semptomları ile EDSS Skorları Arasındaki İlişki.

	EDSS					p
	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	
Motor	74	3,5	2,1	1	9	<0,05
Polisemptomatik	81	3,5	2,0	1	8	
Serebellar	26	2,5	1,8	1	7	
Optik	63	2,0	1,3	1	7	
Kranial sinir	16	1,7	1,1	1	5	
Duyusal	60	1,4	0,9	1	6	
Total	320	2,6	1,9	1	9	

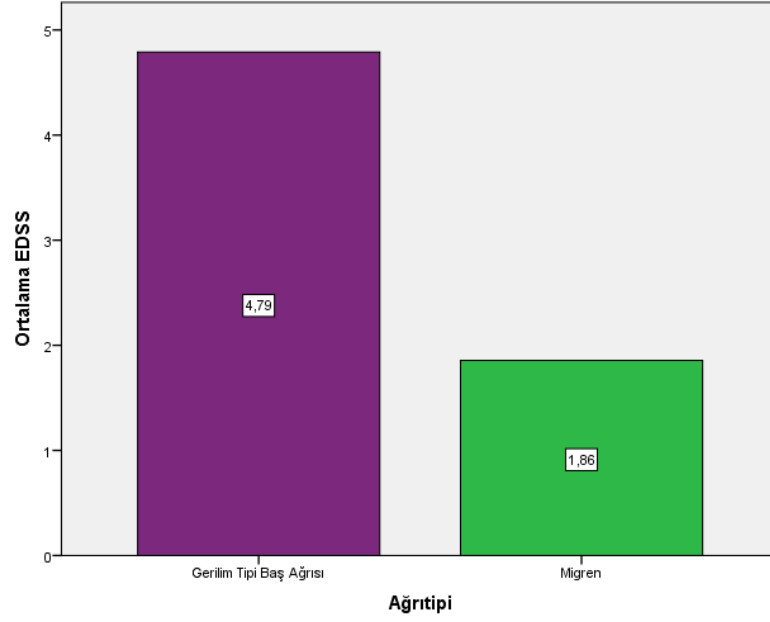


Şekil 7:Katılımcıların Başlangıç Semptom ve Ortalama EDSS Skorları Arasındaki İlişki.

Hastaların ortalama EDSS skoru gerilim tipi baş ağrısı olanlarda 4,7 iken, migren tipi baş ağrısı olanlarda 1,8 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$).

Tablo25:Katılımcıların EDSS skorları ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.

Primer baş ağrısı	EDSS			p
	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	
Gerilim tipi baş ağrısı	76	4,79	2,12	0,001
Migren	98	1,86	1,13	

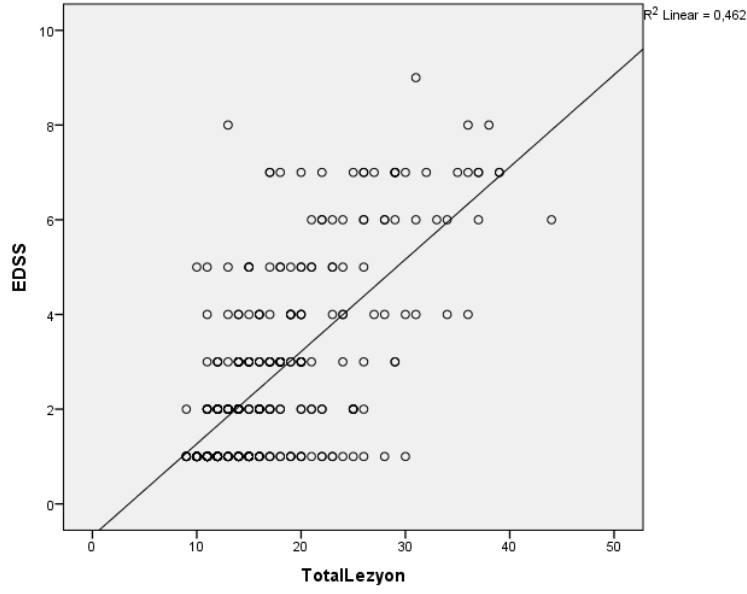


Şekil 8: Katılımcıların ortalama EDSS skoru ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki

MS hastalarının beyinlerindeki toplam lezyon sayısı ile EDSS skorları arasındaki ilişkiye baktığımızda aralarında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$, $R = 0,679$).

Tablo 26: Katılımcıların MR Lezyon Sayısı ile EDSS Skorları Arasındaki İstatistiksel Analiz.

		Toplam Lezyon Sayısı
EDSS	Pearson Correlation	0,679
	p	0,001
	Sayı	320



Şekil 9:Katılımcıların Toplam Lezyon Sayısı ile EDSS Skorları Arasındaki İlişki.

Gerilim tipi baş ağrısı olanların; %96,1'inde jukstakortikal, %100'ünde perikallosal, %93,4'ünde infratentorial, %64,5'inde serebellar lezyon vardı.

Migren tipi baş ağrısı olanların; %98'inde jukstakortikal, %100'ünde perikallosal, %78,6'sında infratentorial, %45,9'unda serebellar lezyon vardı.

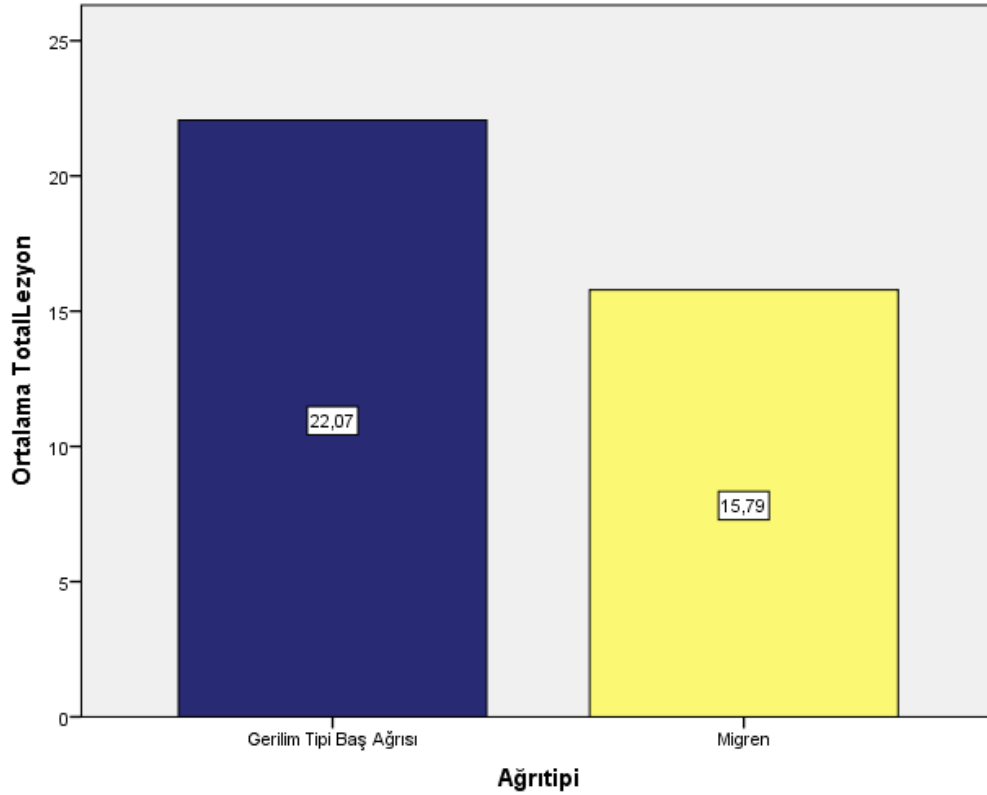
Tablo27:Katılımcıların MR lezyon yerleri ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.

Lezyon yeri		Gerilim tipi baş ağrısı		Migren	
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde
Jukstakortikal	Var	73	96,1	96	98
	Yok	3	3,9	2	2
Perikallosal	Var	76	100	98	100
	Yok	0	0	0	0
İnfratentorial	Var	71	93,4	77	78,6
	Yok	5	6,6	21	21,4
Serebellar	Var	49	64,5	45	45,9
	Yok	27	35,5	53	54,1

Hastaların beyindeki ortalama total lezyon sayıları gerilim tipi baş ağrısı olanlarda 22,07 iken, migren tipi baş ağrısı olanlarda 15,79 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$).

Tablo28:Katılımcıların MR total lezyon sayıları ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki.

Primer baş ağrısı	Total Lezyon			p
	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	
Gerilim tipi baş ağrısı	76	22,07	8,15	0,001
Migren	98	15,79	6,07	

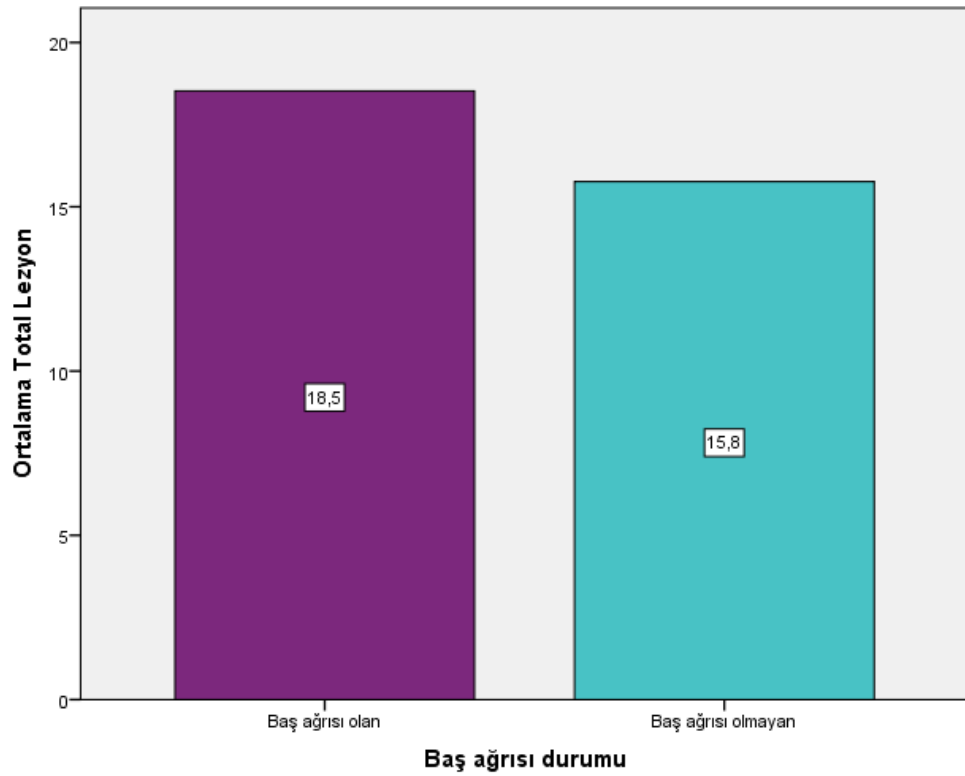


Şekil 10: Katılımcıların MR Total lezyon sayıları ile primer baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki

Hastaların beyindeki ortalama total lezyon sayıları baş ağrısı olanlarda 18,53 iken, baş ağrısı olmayanlarda 15,77 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$).

Tablo29:Katılımcıların MR total lezyon sayıları ile baş ağrısı arasındaki ilişki.

Baş ağrısı durumu	Total Lezyon			p
	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	
Baş ağrısı olan	174	18,53	7,69	0,001
Baş ağrısı olmayan	146	15,77	5,12	



Şekil 11: Katılımcıların MR total lezyon sayıları ile baş ağrısı arasındaki ilişki

Duyusal, kranial, optik ve serebellar başlangıç semptomları olanlarda migren daha sık gözlenirken; motor ve polisemptomatik başlangıç semptomları olanlarda gerilim tipi baş ağrısı daha sıklı.

Tablo 30: Başlangıç semptomları ile baş ağrısı tipleri arasındaki ilişki

			Ağrı tipi		Toplam	p*	
			Gerilim tipi baş ağrısı	Migren			
Başlangıç semptomu	Duyusal Semptom	Sayı	6	27	33	0,001	
		Yüzde	18,2	81,8	100,0		
	Kranial Semptom	Sayı	1	6	7		
		Yüzde	14,3	85,7	100,0		
	Motor Semptom	Sayı	26	13	39		
		Yüzde	66,7	33,3	100,0		
	Optik Semptom	Sayı	8	20	28		
		Yüzde	28,	71,4	100,0		
	Serebellar Semptom	Sayı	6	8	14		
		Yüzde	42,9	57,1	100,0		
	Polisemptomatik	Sayı	29	24	53		
		Yüzde	54,7	45,3	100,0		
	Toplam		Sayı	76	98		174
			Yüzde	43,7	56,3		100,0

*Ki-kare test

5. TARTIŞMA

Multipl Skleroz santral sinir sisteminde inflamatuvar demyelinizasyon ve aksonal kayıpla karakterize bir hastalıktır. Prevelansı 120/100000 ve yıllık insidansı 7/100000 şeklindedir[190].

Multipl Skleroz'un genç erişkinlerde ve özellikle kadınlarda sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde başlangıç yaşı 20 ile 40 arasındadır. Çeşitli prevalans çalışmalarında kadın/erkek oranı 2-3/1 olarak bildirilmektedir [33]. Genetik ve çevresel (enfeksiyon, coğrafik ve sosyokültürel farklılıklar, beslenme alışkanlıkları vs.) faktörler MS etyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Çocukluk döneminde ilk 15 yaş ve bu dönemdeki çevresel faktörlerin Multiple Skleroz gelişmesinde önemli olduğu düşünülmektedir [191].

MS Hastalarında başlangıç belirtileri oldukça değişkendir. Hemen her türden nörolojik belirti ve bulgularla başlayabilir. Hiçbir klinik belirti MS için özgül değildir. MS'te ortaya çıkan semptomlar çalışmanın türüne, çalışma grubuna, kullanılan yöntemlere göre farklılıklar göstermektedir. McAlpine ve arkadaşlarının çalışmasında, MS başlangıç bulguları; bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük %40, optik nörit %22, parestezi %21, çift görme %12, vertigo %5, idrar yapmada güçlük %5 olarak belirtilmektedir. McAlpine'in başka bir serisinde; parestezi %40, monoparezi/parezi %39, optik nörit %26 başlangıç bulguları olarak belirtilmektedir. Paty ve Poser'in 461 hastadan oluşan serisinde optik nörit %17, çift görme %13,parestezi ve duysal bozukluk %36, denge ve yürüme bozukluğu %18, motor güçsüzlük %10 olarak tanımlanmıştır. Ancak özellikle son yıllarda hasta kayıtlarının daha sağlıklı yapılması ve sağlıklı sorgulanması sonucunda başlangıç bulgusu olarak duysal ve paroksizmal bulguların daha sık ortaya çıktığı belirtilmektedir [192].

MS tanısında ana unsur olan lezyonların zaman ve mekanda dağılımının daha fazla vurgulanması, farklı görüntüleme kriterlerinin tanı şemasına dahil edilmesi,

BOS analizinin değerinin güçlendirilmesi ve PPMS tanısını kolaylaştırılması amacıyla 2005 yılında Amsterdam'da yapılan uluslar arası panelde özgün ölçütler geliştirilmiş ve orijinal kriterlere bağlı kalınarak McDonald Kriterlerinin 2005 Revizyonu olarak sunulmuştur [72]. Revize edilmiş kriterler önceki kriterleri daha basitleştirmiş, netleştirmiştir ve görüntüleme kriterleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir. Yeni kriterlerde özellikle MRG ile zamansal yayılım ve alansal yayılım açısından kriterler sadeleştirilmiş ve özellikle PPMS için tanı kriterleri basitleştirilmiştir.

MS'de gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Klinik dizabiliteyi değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke Dizabilite Status Skalası (DSS) ya da genişletilmiş formu (EDSS) kullanılmaktadır [85]. Bu skalada MS'te görülen nörolojik bozukluklarla özrllük birlikte değerlendirilebilmektedir. EDSS ordinal (sıralı) bir skaladır. 0 normal muayenede elde edilen nörolojik değerlendirme sonucu iken, 10 MS'e bağlı ölüm olarak değerlendirilmektedir. Bu skala ile özellikle 4 puanın üzerinde değerlendirilen durumlarda hastanın ambulasyon kapasitesi hakkında değerli bilgiler verir [88, 193]. Bu çalışmada hastalığa bağlı özürlülüğü değerlendirmek için EDSS'den faydalanılmıştır.

Baş ağrısı multipl sklerozun genel semptomları arasında yer almaz. MS ve baş ağrısı ilişkisi hakkındaki ilk makale 1969 yılında yayımlanmıştır [8]. MS hastalarında primer baş ağrısı tiplerinin sıklığını araştıran çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmalarda migren %24.6-70, gerilim tipi baş ağrısı %24-48.2 arasında bildirilmiştir [9-12]. Multipl skleroz ve baş ağrısı arasında tam olarak açıklanmamış ilişki söz konusudur. Baş ağrısının MS atağının ilk veya erken semptomu olabileceği net olarak tariflenmemiştir [1]. Birçok yazar tarafından migren benzeri baş ağrısı ve multipl skleroz arasında muhtemel bir ilişki olabileceği bildirilmiştir [1,13].

Beyin manyetik rezonans görüntülemede plak yerleşimleri ile baş ağrısı varlığı arasında ilişki inceleyen çalışmalar ve vaka bildirimleri bulunmaktadır [16, 18-26]. Bazılarında ise beyin sapı ve periaquaduktal 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 [16,18,20-26].

Bu çalışmada Multipl sklerozlu hastalarda primer baş ağrısı prevalansı ile Uluslararası Baş Ağrısı Grubu'nun belirlediği kriterlere dayanarak baş ağrısı tiplendirmesinin yaparak, primer baş ağrısı ile MS klinik ve manyetik rezonans görüntüleme plak lokalizasyonu arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır.

Literatürde kadın erkek oranı 2-3/1 olarak saptanmıştır [194]. Bizim çalışmamızda ise bu oran 2,40 olarak saptanmıştır.

Genelde hastaların yaklaşık 2/3'ünde başlangıç yaşı 20 ile 40 arasındadır[33]. Çalışmamızda katılımcıların yaş ortalaması $37,5\pm 10,8$ iken en küçük yaş 17, en büyük yaş da 68 idi.

Londra kohortu incelendiğinde başlangıç semptomları %45 duyuşal, %17 optik nörit, %20 motor, %13 diplopi / vertigo ve yine %13 dengesizlik/ekstremitte ataksisi olarak sıralanmaktadır. Bizim çalışmamızda başlangıç semptomlarına bakıldığında Çalışmaya katılanların ilk üç sırada; polisemptomatik yakınması olanlar (%25,3), motor semptomları olanlar (%23,1) ve optik yakınmaları (%19,7) yer almaktaydı.

D'Amico ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada hastaneye başvuran 137 MS hastasındaki primer baş ağrıların yaşam boyu prevalansı %57,7 bulunmuştur [186]. Villani ve arkadaşlarının yaptığı kontrol grubunun olmadığı prospektif çalışmada, hastaneye başvuran 102 MS hastasında primer baş ağrıların yaşam boyu prevalansı %61,8 olarak tespit edilmiştir [195]. Boneschi ve arkadaşları tarafından yapılan kontrol grubunun olmadığı diğer prospektif çalışmada, 428 MS hastasında baş ağrısının yaşam boyu prevalansı %35,5 bulunmuştur [187].

Ülkemizde yapılan Multiple sklerozlu hastalarda baş ağrısı sıklığını araştıran bir çalışmada 139 MS ve 59 kontrol (52 psöriazis, 7 myastenia gravis) hastası alınmış, MS grubunda baş ağrısının yaşam boyu prevalansı % 74,8, kontrol hastalarında % 71,2 olarak bulunmuştur [196].

Rolak ve Brown hastaneye başvuran MS tanısı almış 104 hasta ve kontrol grubu olarak MS ön tanısı sonrasında MS tanısı ekarte edilen 35 hasta ile başka nörolojik hastalığa sahip 100 hastayı dahil ettikleri prospektif çalışmalarında, baş ağrısının yaşam boyu prevalansını MS hastalarında %52 oranında, 35 hastalık ilk grupta %14 oranında, 100 hastalık ikinci grupta ise %18 bulmuş, MS hastalarında kontrol gruplarına göre daha sık oranda baş ağrısı görüldüğünü ileri sürmüşlerdir

[13]. Vacca ve arkadaşlarının yaptığı başka bir 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 tespit edilmiştir [195]. Nicoletti ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, bu konuda yapılmış olan ilk toplum bazlı çalışmadır. Kontrol gurubu olarak genel İtalyan popülasyonu seçilmiştir. MS hastalarında baş ağrısı %57,4 iken kontrol grubunda %37,2 tesbit edilmiştir [11]. 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 populasyonla benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir [12].

Bizim çalışmamızda primer baş ağrısına bakıldığında hastaların %54,4'ünde mevcuttu. Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirildi. Bu oran literatürdeki sağlam popülasyondaki baş ağrısı sıklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

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[10]. 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[9]. 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 [12].

Ülkemizde yapılan Multiple sklerozlu hastalarda baş ağrısı sıklığını araştıran bir çalışmada MS hastalarında %36 GTBA, %25,2 Migren varlığı tespit edilmiştir. MS ve kontrol grubunda hastalık öncesi, hastalık sonrası ve de atak döneminde baş ağrısı sıklığı ve tipi arasında fark tespit edilmemiş, MS hastalarının %33,8'inde, kontrol hastalarının %30,5'inde hastalığın alevlenme dönemlerine baş ağrısı eşlik ettiğini ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir [196].

Bizim yaptığımız çalışmalarda literatürdeki oranlara benzer olarak MS hastalarında %30,6'sında Migren, %23,8'inde Gerilim tipi baş ağrısı tespit edildi.

Ancak çalışmamız retrospektif yapıldığından baş ağrısının MS ataklarıyla olan ilişkisi net olarak değerlendirilememiştir.

Multipl Sklerozda başlangıç tutulumu açısından 2 ya da daha fazla sistemin varlığının, kötü prognoz göstergesi olduğuna dair bulgular mevcuttur. Başlangıçta 2 veya 2'den fazla sistem tutulumuna sahip hastalar yüksek EDSS puanlarına diğer monosemptomatik başlangıçlı hastalara göre daha erken ulaşmaktadır [197-199].

MS hastalarının hastalık süreleri ile EDSS skorları arasındaki ilişkiye baktığımızda aralarında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$, $R=0,550$).

Çalışmamızda başlangıç semptomlarının EDSS değeri ile olan ilişkisi incelenmiş olup en yüksek skor polisemptomatik olanlarda, ikinci sırada ise motor semptomları olanlarda görülmüştür. Başlangıç semptomları ile ortalama EDSS skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Polisemptomatik ve motor atak yakınmaları olanların ortalama EDSS skorları optik, duyuşsal ve kranial semptomu olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Bizim çalışmamızda MS profilaksisi alan hastalardan İnterferon beta 1a sc kullanan 75,İnterferon beta 1a im kullanan 50,İnterferon beta 1b sc kullanan 35, Glatiramer asetat sc kullanan 98, Natalizumab kullanan 11 Fingolimod kullanan 20 hasta mevcuttu. İmmünmodülatuvar ilaç kullananlarda baş ağrısı prevalansı literatürde IFN-b için %14,3-50,9 ve glatiremer asetat için ise %6-60,3 arasında bildirilmiştir [11,12,186,187,200]. Ancak İnterferon başlanmasından sonra yeni başlangıçlı baş ağrısını değerlendiren Pollman ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında bildirilen en yüksek oran %12,retrospektif olanında %17 idi [187]. Biz çalışmamızda baş ağrısı ile profilaksi ilaçların ilişkisini ayrıca sorgulamadık; bu ilaçlara bağlı yeni başlangıçlı baş ağrısının oranını bilemiyoruz. Ancak daha önce yapılmış bildirimlerden hareketle kontrol gruplarındaki baş ağrısı sıklığının MS hastalarındakine benzemesi nedeniyle, profilaksi kullanımının baş ağrısını etkilemediğini düşündük, ancak yine de başka geniş çalışmalarla onaylanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sailer ve ark'nın yaptığı çalışmada, 10 yıl takip edilen MS olgularında, MRG'deki toplam lezyon yükünün EDSS ile belirgin ilişkili olduğu görülmüştür [201]. Hastalığın erken dönemlerindeki MRG'de tespit edilen T2 ağırlıklı görüntülerdeki patolojik değişikliklerin miktarı, hastalığın klinik seyrinin ve ilerideki özürllülük derecesinin tahmin edilmesini sağlamaktadır. Grimaud ve ark'nın yaptığı bir MRG çalışmasında, 15 MS olgusundaki beyin lezyonları dokuz MRG parametresi ile incelenmiş ve EDSS'leri belirlenmiştir [202]. Lezyonların büyüklüğünü ve patolojisini gösteren dört parametre (Proton Dansite toplam lezyon yükü, MTI, Hesaplanmış T1 ve T1 hipointens lezyon yükü) ile EDSS arasında kuvvetli ilişki olduğu görülmüştür. Bu tür parametreler MS'de tedavinin takibinde faydalı olabilir, ancak bu tekniklerin pratikte kullanılabilmesi için daha geniş çalışmalar yapılmalıdır.

Birden fazla MRG parametresinin beraber kullanılması, klinik durum hakkında muhtemelen daha fazla tahmini bilgi verecektir ve bu amaçla Difüzyon MRG ve MRS gibi yeni teknikleri içeren çalışmalar yapılmaktadır. Bu teknikler, miyelin ve akson bütünlüğü hakkında detaylı bilgiler vererek ve atrofinin ölçülmesini sağlayarak, özürllülük hakkında daha objektif ipuçları sergilemektedir [202].

MS'in tanısında MRG'nin çok önemli rolü vardır ve klinik çalışmalarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde paraklinik ölçüm olarak kullanılmaktadır. MRG takibinin klinik takibe iki üstünlüğü, daha objektif ve patolojik olaylara daha duyarlı olmasıdır. Ancak bunlara rağmen, MS'de klinik ile MRG bulguları arasındaki korelasyon zayıftır. Bazen fazla sayıda lezyona rağmen, minimal semptom görülürken, bazen de birkaç lezyon daha fazla özürllülüğe neden olabilmektedir. Bu nedenle, hastalık aktivitesini belirlemek ve hastalığın gelişimini daha iyi anlamak için, MRG sensitivitesini artıracak yeni MR teknikleri üzerinde çalışılmaktadır [202-204].

Çalışmamızda MR bulguları ile EDSS direkt bir ilişkinin gösterilmesi çok zordur. Çünkü daha önce yapılan çalışmaların çoğunda, atak ve remisyon dönemlerinde kontrastlı MR veya değişik zamanlarda MR takipleri ya da daha farklı görüntüleme teknikleri gibi MS görüntülenmesinde değerli bilgiler verebilecek yöntemler uygulanmıştır [201-203]. Bu çalışmada ise, sadece toplam plak sayısı ve plak lokalizasyonlarının kliniğe yansıyan etkileri araştırılabilmektedir. Fakat, özürllülüğün SSS'de multipl fonksiyon kaybını gösteren toplam lezyon yükü ile

ilişkili olduğu da söylenmektedir [205]. MS hastalarının beyinlerindeki toplam lezyon sayısı ile EDSS skorları arasındaki ilişkiye baktığımızda aralarında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$, $R=0,679$).

Gee ve arkadaşları kraniyal MRG'de demyelinizasyon saptanan 1533 hastanın hastane kayıtlarını gözden geçirmişler ve MS tanısı olan 277 hastayı çalışmaya dâhil 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 [16]. 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 [18]. 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 [25]. Vilisaar ve Constantinescu 18 yaşında, progresif relapsing MS ve SUNCT tanısı olan, ponsta demyelinize plakları olan bir olgu bildirmiştir [26]. Leandri ve arkadaşları, Gentile ve arkadaşları ve Liu ve arkadaşları küme baş ağrısının ponsta yerleşen plakla açıklanabileceğini iddia ettikleri vaka bildirimlerinde bulunmuşlardır [20,21,24]. Fragosa ve arkadaşları şiddetli migren atağı ile beyin sapı lezyonlarını ilişkilendirmiştir [23]. Alstadhaug ve arkadaşları şiddetli baş ağrısı ile C2 dorsal boynuz lezyonunu ilişkilendirmiştir [22]. Yaptığımız çalışmada hastaların beyindeki ortalama total lezyon sayıları baş ağrısı olanlarda 18,53 iken, baş ağrısı olmayanlarda 15,77 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı, total lezyon sayıları yüksek olanlarda baş ağrısı görülme sıklığı artmaktaydı. Ayrıca Gerilim tipi baş ağrısı olanların; %96,1'inde jukstakortikal, %100'ünde perikallosal, %93,4'ünde infratentorial, %64,5'inde serebellar lezyon vardı. Migren tipi baş ağrısı olanların; %98'inde jukstakortikal, %100'ünde perikallosal, %78,6'sında infratentorial, %45,9'unda serebellar lezyon vardı. Mevcut veriler genelleme yapmak için yetersiz olmakla birlikte, Migrende; GTBA'ya oranla jukstakortikal lezyonlar daha sık iken

infratentoryal ve serebellar lezyonlar rölatif olarak GTBA'daha yüksek oranda gözlemlendi, her iki grubun tamamında perikallosal lezyon mevcuttu.

Çalışmamıza katılan hastaların ortalama EDSS skoru, gerilim tipi baş ağrısı olanlarda 4,7 iken, migren tipi baş ağrısı olanlarda 1,8 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$). Ayrıca ortalama hastalık süresi gerilim tipi baş ağrısı olanlarda 9,9 iken, migren tipi baş ağrısı olanlarda 4,5 yıl olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$). Hastalık süresi veya EDSS skorunun artışının direkt veya indirekt olarak GTBA için bir risk faktörü olabileceği kanaatine varmakla beraber geniş çalışmalara ihtiyacın mevcudiyetine inanmaktayız.

Yaptığımız çalışmada ayrıca duyuşsal, kranial, optik ve serebellar başlangıç semptomları olanlarda migren daha sık gözlenirken; motor ve polisemptomatik başlangıç semptomları olanlarda gerilim tipi baş ağrısı daha sık olarak saptandı. Bu oran ile ilgili literatürde benzer çalışma verileri bulunmadığından başka çalışmalara gerek duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda katılımcıların yaş ortalaması $37,5 \pm 10,8$ iken en küçük yaş 17, en büyük yaş da 68 idi. Kadın/erkek oranı 2,4 olarak bulundu.

Başlangıç semptomlarının EDSS değeri ile olan ilişkisi incelenmiş olup en yüksek skor polisemptomatik olanlarda ikinci sırada ise motor semptomları olanlarda görülmüştür. Başlangıç semptomları ile ortalama EDSS skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Polisemptomatik ve motor atak yakınmaları olanların ortalama EDSS skorları optik, duyuşsal ve kranial semptomu olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Bizim çalışmamızda primer baş ağrısına bakıldığında hastaların %54,4'ünde mevcuttu (%30,6=Migren, %23,8=Gerilim tipi baş ağrısı). Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirildi. Bu oran literatürdeki normal popülasyondaki baş ağrısı sıklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. MS hastalarının hastalık süreleri ile EDSS skorları arasındaki ilişkiye baktığımızda aralarında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,05$, $R=0,550$).

MS hastalarının beyinlerindeki toplam lezyon sayısı ile EDSS skorları arasındaki ilişkiye baktığımızda aralarında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$, $R=0,679$). Uzun hastalık süresi ve yüksek EDSS skorunda GTBA sıklığı daha yüksek bulundu.

Yaptığımız çalışmada hastaların beyindeki ortalama total lezyon sayıları baş ağrısı olanlarda 18,53 iken, baş ağrısı olmayanlarda 15,77 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı, total lezyon sayıları yüksek olanlarda baş ağrısı görülme sıklığı artmaktaydı

Sonuç olarak MS ile primer baş ağrısı arasında güçlü bir bağlantı olduğunu düşünmekteyiz. Geniş katılımlı çalışmalarla bu ilişkinin fizyopatolojisi, klinik ve

radyolojik özelliklerinin tüm yönlerinin incelenmesi ile daha net sonuçlar elde edilebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Watkins, S.M. and M. Espir, *Migraine and multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1969. **32**(1): p. 35-7.
2. Schumacker, G.A., et al., *PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **122**: p. 552-68.
3. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 227-31.
4. Rubin, S.M., *Management of multiple sclerosis: an overview*. Dis Mon, 2013. **59**(7): p. 253-60.
5. Krupp, L.B., *Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment*. CNS Drugs, 2003. **17**(4): p. 225-34.
6. Stadelmann, C., *Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications*. Curr Opin Neurol, 2011. **24**(3): p. 224-9.
7. Naismith, R.T., K. Trinkaus, and A.H. Cross, *Phenotype and prognosis in African-Americans with multiple sclerosis: a retrospective chart review*. Mult Scler, 2006. **12**(6): p. 775-81.
8. *Headache in multiple sclerosis*. Br Med J, 1969. **2**(5659): p. 713-4.
9. Nicoletti, A., et al., *Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily*. Cephalalgia, 2008. **28**(11): p. 1163-9.
10. Vacca, G., et al., *Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study*. Neurol Sci, 2007. **28**(3): p. 133-5.

11. Freedman, M.S. and T.A. Gray, *Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis*. Can J Neurol Sci, 1989. **16**(1): p. 63-6.
12. Putzki, N., et al., *Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis*. Eur J Neurol, 2009. **16**(2): p. 262-7.
13. Rolak, L.A. and S. Brown, *Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature*. J Neurol, 1990. **237**(5): p. 300-2.
14. Dede Özlem, Duman Taşkın, *Multipl Skleroz Hastalarında Ağrı, Uyku Kalitesi ve Duygu Durumun Hastalığın Klinik Özellikleri ile İlişkisi, Türkiye Klinikleri J Neur 2013;8(2):39-45*.
15. Sandyk, R. and G.I. Awerbuch, *The co-occurrence of multiple sclerosis and migraine headache: the serotonergic link*. Int J Neurosci, 1994. **76**(3-4): p. 249-57.
16. Gee, J.R., et al., *The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis*. Headache, 2005. **45**(6): p. 670-7.
17. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. Cephalalgia, 2004. **24 Suppl 1**: p. 9-160.
18. Haas, D.C., P.F. Kent, and D.I. Friedman, *Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area*. Headache, 1993. **33**(8): p. 452-5.
19. Galer, B.S., et al., *Apoplectic headache and oculomotor nerve palsy: an unusual presentation of multiple sclerosis*. Neurology, 1990. **40**(9): p. 1465-6.
20. Leandri, M., G. Cruccu, and A. Gottlieb, *Cluster headache-like pain in multiple sclerosis*. Cephalalgia, 1999. **19**(8): p. 732-4.
21. Gentile, S., et al., *Cluster headache attacks and multiple sclerosis*. J Headache Pain, 2007. **8**(4): p. 245-7.
22. Alstadhaug, K., K. Breivik, and Z. Rusic, *Recurrent headache due to MS plaque*. Headache, 2008. **48**(3): p. 453-4.
23. Fragoso, Y.D. and J.B. Brooks, *Two cases of lesions in brainstem in multiple sclerosis and refractory migraine*. Headache, 2007. **47**(6): p. 852-4.

24. Liu, F.C., J.L. Fuh, and S.J. Wang, *Symptomatic trigeminal autonomic cephalgia associated with allodynia in a patient with multiple sclerosis*. J Chin Med Assoc, 2008. **71**(11): p. 583-6.
25. Davey, R. and A. Al-Din, *Secondary trigeminal autonomic cephalgia associated with multiple sclerosis*. Cephalalgia, 2004. **24**(7): p. 605-7.
26. Vilisaar, J. and C.S. Constantinescu, *SUNCT in multiple sclerosis*. Cephalalgia, 2006. **26**(7): p. 891-3.
27. *Bradly WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice. Tan E, Özdamar SE (Çeviren) s.1583-1614, 5.baskı, Ankara, Veri Medikal Yayıncılık, 2008.*
28. *Rowland LP. Meritt' s neurology. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins1999.*
29. *Bradley W, Daroff R , Fenichel G, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management, Fourth Edition, 2004. Part III, 60: 1631- 1664.*
30. Kurtzke, J.F., *Epidemiology and etiology of multiple sclerosis*. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2005. **16**(2): p. 327-49.
31. Hawker, K. and E. Frohman, *Multiple sclerosis*. Prim Care, 2004. **31**(1): p. 201-26.
32. Turk Boru, U., et al., *Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey*. Neuroepidemiology, 2006. **27**(1): p. 17-21.
33. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1502-17.
34. Polliack, M.L., Y. Barak, and A. Achiron, *Late-onset multiple sclerosis*. J Am Geriatr Soc, 2001. **49**(2): p. 168-71.
35. *W. Ian McDonald, John H. Noseworthy. Multiple Sclerosis 2. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück, (eds). Immunology, Pathology and Pathogenesis (First ed) Butterworth-Heinemann, Philadelphia 2003, pp. 33-113.*
36. *Aeron E Miller, Fred D Lublin, Patricia K Coyle. Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003, pp. 1-29, 103-29.*

37. Hickey, W.F., *The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective*. J Neuroimmunol, 1999. **98**(1): p. 37-44.
38. *Gilroy J. Basic Neurology*. Rana Karabudak, çeviri ed. 3.baskı, Güneş Yayınevi, Ankara; 2002:199-219.
39. Bobowick, A.R., et al., *Twin study of multiple sclerosis: an epidemiologic inquiry*. Neurology, 1978. **28**(10): p. 978-87.
40. *İdiman E. Multipl Skleroz'un immunopatogenezi*. Türkiye Klinikleri Noroloji Dergisi 2004; **3**:171-76.
41. Coo, H. and K.J. Aronson, *A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis*. Neuroepidemiology, 2004. **23**(1-2): p. 1-12.
42. Zilber, N. and E. Kahana, *Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel*. Acta Neurol Scand, 1996. **94**(6): p. 395-403.
43. Marrie, R.A., *Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology*. Lancet Neurol, 2004. **3**(12): p. 709-18.
44. Martino, G., et al., *Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex*. Lancet Neurol, 2002. **1**(8): p. 499-509.
45. Nakajima, H., et al., *Decreased CD14+CCR2+ monocytes in active multiple sclerosis*. Neurosci Lett, 2004. **363**(2): p. 187-9.
46. Markovic-Plese, S., C. Pinilla, and R. Martin, *The initiation of the autoimmune response in multiple sclerosis*. Clin Neurol Neurosurg, 2004. **106**(3): p. 218-22.
47. Wucherpfennig, K.W., *The structural interactions between T cell receptors and MHC-peptide complexes place physical limits on self-nonsel discrimination*. Curr Top Microbiol Immunol, 2005. **296**: p. 19-37.
48. Compston, A., *The pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis*. Clin Neurol Neurosurg, 2004. **106**(3): p. 246-8.
49. Friese, M.A. and L. Fugger, *Autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy?* Brain, 2005. **128**(Pt 8): p. 1747-63.

50. Zhou, D. and B. Hemmer, *Specificity and degeneracy: T cell recognition in CNS autoimmunity*. Mol Immunol, 2004. **40**(14-15): p. 1057-61.
51. Chitnis, T. and S.J. Khoury, *Role of costimulatory pathways in the pathogenesis of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(5): p. 837-49; quiz 850.
52. Stinissen, P., R. Medaer, and J. Raus, *Myelin reactive T cells in the autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis*. Mult Scler, 1998. **4**(3): p. 203-11.
53. Pedotti, R., et al., *Involvement of both 'allergic' and 'autoimmune' mechanisms in EAE, MS and other autoimmune diseases*. Trends Immunol, 2003. **24**(9): p. 479-84.
54. Bullard, D.C., et al., *Critical requirement of CD11b (Mac-1) on T cells and accessory cells for development of experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Immunol, 2005. **175**(10): p. 6327-33.
55. Dymont, D.A., G.C. Ebers, and A.D. Sadovnick, *Genetics of multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2004. **3**(2): p. 104-10.
56. Maggs, F.G. and J. Palace, *The pathogenesis of multiple sclerosis: is it really a primary inflammatory process?* Mult Scler, 2004. **10**(3): p. 326-9.
57. Rinaldi, L. and P. Gallo, *Immunological markers in multiple sclerosis: tackling the missing elements*. Neurol Sci, 2005. **26 Suppl 4**: p. S215-7.
58. Mycko, M.P., et al., *Microarray gene expression profiling of chronic active and inactive lesions in multiple sclerosis*. Clin Neurol Neurosurg, 2004. **106**(3): p. 223-9.
59. Confavreux, C., S. Vukusic, and P. Adeleine, *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process*. Brain, 2003. **126**(Pt 4): p. 770-82.
60. McDonald IR, Compston A. *The symptoms and signs of multiple sclerosis*. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald IR, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier. 2006;183-269.

61. Saud A, Miller J.R. *Multiple Sclerosis*. In: Rowland Lp, ed. *Merritt's Textbook of Neurology*. (9th ed). USA, Williams and Wilkins Co, 1995:804-824.
62. Okuyucu, E.E., et al., *Acute 'upside-down' visual inversion due to multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2008. **14**(2): p. 266-7.
63. Thompson, A.J., *Symptomatic treatment in multiple sclerosis*. *Curr Opin Neurol*, 1998. **11**(4): p. 305-9.
64. Weinshenker, B.G., *The natural history of multiple sclerosis*. *Neurol Clin*, 1995. **13**(1): p. 119-46.
65. Thompson, A.J., et al., *Primary progressive multiple sclerosis*. *Brain*, 1997. **120 (Pt 6)**: p. 1085-96.
66. Kremenchutzky, M., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation*. *Brain*, 1999. **122 (Pt 10)**: p. 1941-50.
67. Weinshenker, B.G., *Progressive forms of MS: classification streamlined or consensus overturned?* *Lancet*, 2000. **355**(9199): p. 162-3.
68. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. *Neurology*, 1996. **46**(4): p. 907-11.
69. Lycklama, G., et al., *Spinal-cord MRI in multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*, 2003. **2**(9): p. 555-62.
70. Schumacher, G.A., *Multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1966. **14**(6): p. 571-3.
71. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2001. **50**(1): p. 121-7.
72. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. *Ann Neurol*, 2005. **58**(6): p. 840-6.

73. Swanton, J.K., et al., *Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(7): p. 830-3.
74. Swanton, J.K., et al., *MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study*. Lancet Neurol, 2007. **6**(8): p. 677-86.
75. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.
76. *İdiman E.: Demyelinizan hastalıklar : Oğul E. (Ed), Klinik Nöroloji, Nobel-Güneş Yayınevi, Bursa, 159-185, 2002.*
77. *Olek M.J and Dawson D.M.: In Bradley, Multiple Sclerosis; 60-143, 2003.*
78. Barkhof, F., G.B. Karas, and M.A. van Walderveen, *T1 hypointensities and axonal loss*. Neuroimaging Clin N Am, 2000. **10**(4): p. 739-52 ,ix.
79. Filippi, M. and F. Agosta, *Magnetic resonance techniques to quantify tissue damage, tissue repair, and functional cortical reorganization in multiple sclerosis*. Prog Brain Res, 2009. **175**: p. 465-82.
80. *L.P Rowland.: In "Merritt's Textbook of Neurology". Baltimore; 804-826, 1995.*
81. Pirttila, T. and T. Nurmikko, *CSF oligoclonal bands, MRI, and the diagnosis of multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 1995. **92**(6): p. 468-71.
82. Andersson, M., et al., *Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994. **57**(8): p. 897-902.
83. *Gilroy J.M. In Basic Neurology; 2002.*
84. Rolak, L.A., *The diagnosis of multiple sclerosis*. Neurol Clin, 1996. **14**(1): p. 27-43.
85. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
86. Nortvedt, M.W. and T. Riise, *The use of quality of life measures in multiple sclerosis research*. Mult Scler, 2003. **9**(1): p. 63-72.

87. Gaspari, M., et al., *An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis*. Artif Intell Med, 2002. **25**(2): p. 187-210.
88. Willoughby, E.W. and D.W. Paty, *Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique*. Neurology, 1988. **38**(11): p. 1793-8.
89. Aysun Ü, Ufuk E. *Multipl Sklerozda Atak Tedavisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi*. 2009;2:75-9.
90. Eraksoy M, Akman Demir G. *Merkez sinir sisteminin miyelin hastalıkları*. A.Emre ÖGE (editör). *İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. İstanbul: Nobel kitabevi, 2004: 505-535*.
91. Andersson, P.B. and D.E. Goodkin, *Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review*. J Neurol Sci, 1998. **160**(1): p. 16-25.
92. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). *Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 1. baskı, London: Martin Dunitz, 2003.
93. Procházková, L., 2-31-26 *Mega doses methylprednisolone in multiple sclerosis*. Journal of the Neurological Sciences. **150**: p. S120.
94. Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Emre M(Çeviren) s.771-797, 8.baskı, Ankara, Günes Kitabevi, 2006.
95. Zivadinov, R., et al., *Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS*. Neurology, 2001. **57**(7): p. 1239-47.
96. Weinschenker, B.G., et al., *A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease*. Ann Neurol, 1999. **46**(6): p. 878-86.
97. Keegan, M., et al., *Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response*. Neurology, 2002. **58**(1): p. 143-6.

98. Keegan, M., et al., *Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange*. Lancet, 2005. **366**(9485): p. 579-82.
99. Sellebjerg, F., et al., *EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses*. Eur J Neurol, 2005. **12**(12): p. 939-46.
100. Soukop, W. and H. Tschabitscher, *[Gamma globulin therapy in multiple sclerosis. Theoretical considerations and initial clinical experiences with 7S immunoglobulins in MS therapy]*. Wien Med Wochenschr, 1986. **136**(18): p. 477-80.
101. Sorensen, P.S., et al., *IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS*. Neurology, 2004. **63**(11): p. 2028-33.
102. Visser, L.H., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS*. Mult Scler, 2004. **10**(1): p. 89-91.
103. Paty, D.W. and D.K. Li, *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group*. Neurology, 1993. **43**(4): p. 662-7.
104. *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group*. Neurology, 1993. **43**(4): p. 655-61.
105. *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group*. Lancet, 1998. **352**(9139): p. 1498-504.
106. Ziemssen, T. and W. Schrempf, *Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis*. Int Rev Neurobiol, 2007. **79**: p. 537-70.

107. Sawcer S, Robertson N, Compston A. *Genetic epidemiology of multiple sclerosis. Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R (editors). Multiple Sclerosis Clinical Challenges and Controversies. 1.baskı, London: Martin Dunitz,1997:13-35.*
108. Johnson, K.P., et al., *Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. 1998 [classical article]. Neurology, 2001. 57(12 Suppl 5): p. S46-53.*
109. Wolinsky, J.S., et al., *Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Neurol, 2007. 61(1): p. 14-24.*
110. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis. Lancet, 2002. 359(9313): p. 1221-31.*
111. Hall, G.L., A. Compston, and N.J. Scolding, *Beta-interferon and multiple sclerosis. Trends Neurosci, 1997. 20(2): p. 63-7.*
112. Revel, M., *Interferon-beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Pharmacol Ther, 2003. 100(1): p. 49-62.*
113. Clerico, M., et al., *The therapy of multiple sclerosis with immune-modulating or immunosuppressive drug. A critical evaluation based upon evidence based parameters and published systematic reviews. Clin Neurol Neurosurg, 2008. 110(9): p. 878-85.*
114. Tremlett, H.L. and J. Oger, *Ten years of adverse drug reaction reports for the multiple sclerosis immunomodulatory therapies: a Canadian perspective. Mult Scler, 2008. 14(1): p. 94-105.*
115. Tremlett, H. and J. Oger, *Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. J Neurol, 2004. 251(11): p. 1297-303.*
116. Miller, D.H., et al., *Effect of interferon-beta1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Study Group on Interferon-beta1b in secondary progressive multiple sclerosis. Ann Neurol, 1999. 46(6): p. 850-9.*

117. Buttmann, M. and P. Rieckmann, *Interferon-beta1b in multiple sclerosis*. Expert Rev Neurother, 2007. **7**(3): p. 227-39.
118. Kappos, L., et al., *Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study*. Lancet, 2007. **370**(9585): p. 389-97.
119. Kinkel, R.P., et al., *IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event*. Neurology, 2006. **66**(5): p. 678-84.
120. *PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS*. Neurology, 2001. **56**(12): p. 1628-36.
121. *Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results*. Neurology, 2001. **56**(11): p. 1496-504.
122. Comi, G., et al., *Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study*. Lancet, 2001. **357**(9268): p. 1576-82.
123. Rice, G.P., H.P. Hartung, and P.A. Calabresi, *Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale*. Neurology, 2005. **64**(8): p. 1336-42.
124. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 899-910.
125. Rudick, R.A., et al., *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 911-23.
126. Kleinschmidt-DeMasters, B.K. and K.L. Tyler, *Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2005. **353**(4): p. 369-74.
127. Langer-Gould, A., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab*. N Engl J Med, 2005. **353**(4): p. 375-81.
128. Van Assche, G., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease*. N Engl J Med, 2005. **353**(4): p. 362-8.

129. Yousry, T.A., et al., *Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 924-33.
130. Havrdova, E., et al., *Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study*. Lancet Neurol, 2009. **8**(3): p. 254-60.
131. Hutchinson, M., et al., *The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL*. J Neurol, 2009. **256**(3): p. 405-15.
132. Derfuss, T., et al., *Natalizumab therapy for multiple sclerosis*. Semin Neurol, 2013. **33**(1): p. 26-36.
133. Sorensen, P.S., et al., *Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab*. Mult Scler, 2012. **18**(2): p. 143-52.
134. Cree, B.A., et al., *An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica*. Neurology, 2005. **64**(7): p. 1270-2.
135. Palanichamy, A., et al., *Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis patients*. J Immunol, 2014. **193**(2): p. 580-6.
136. Wiendl, H. and B. Kieseier, *Multiple sclerosis: reprogramming the immune repertoire with alemtuzumab in MS*. Nat Rev Neurol, 2013. **9**(3): p. 125-6.
137. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 387-401.
138. Khoshnam, M. and M.S. Freedman, *Disease-specific therapy of idiopathic inflammatory demyelinating disorders*. Expert Rev Neurother, 2012. **12**(9): p. 1113-24.
139. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 402-15.

140. Kappos, L., et al., *Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study*. Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1463-72.
141. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1293-303.
142. Comi, G., et al., *Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 36-week double-blind active extension of the multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group placebo-controlled study*. Mult Scler, 2010. **16**(11): p. 1360-6.
143. Comi, G., et al., *Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2012. **366**(11): p. 1000-9.
144. Weiner, H.L., *Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2004. **223**(1): p. 1-11.
145. Karabudak R. *Mutipl Skleroz Karabudak R (ed), Temel ve Klinik Nöroimmünoloji(1. bs). Ada Basın Yayın Ltd. Şti Ankara 2013, pp177-475.*
146. Morrissey, S.P., E. Le Page, and G. Edan, *Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis*. Int MS J, 2005. **12**(3): p. 74-87.
147. Martinelli Boneschi, F., et al., *Mitoxantrone for multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **5**: p. Cd002127.
148. Weiner, H.L., et al., *Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group*. Neurology, 1993. **43**(5): p. 910-8.
149. Rinaldi, L., et al., *Cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: benefits and risks*. Neurol Sci, 2009. **30 Suppl 2**: p. S171-3.
150. Fernandez, O., V. Fernandez, and E. De Ramon, *Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2004. **223**(1): p. 29-34.

151. Yudkin, P.L., et al., *Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis*. *Lancet*, 1991. **338**(8774): p. 1051-5.
152. Casetta, I., G. Iuliano, and G. Filippini, *Azathioprine for multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. Cd003982.
153. Gray, O.M., G.V. McDonnell, and R.B. Forbes, *A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2006. **12**(4): p. 507-10.
154. Lassmann, H., *Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis*. *J Neurol Sci*, 2008. **274**(1-2): p. 45-7.
155. Sadiq SA. *Multiple Sclerosis*. In: Rowland LP (edt), *Merrit's Textbook of Neurology (11th ed) Williams&Wilkins, Philadelphia 2005, pp. 941-67*.
156. Hinds, J.P., B.H. Eidelman, and A. Wald, *Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey*. *Gastroenterology*, 1990. **98**(6): p. 1538-42.
157. Peatfield R, Campbell JK. *Fast Facts: Headaches.1st ed. Oxford: Health Press; 2002. p.791-8*.
158. Vahlquist, B., *Migraine in children*. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1955. **7**(4-6): p. 348-55.
159. Gobel, H., *Classification of headaches*. *Cephalalgia*, 2001. **21**(7): p. 770-3.
160. Prensky, A.L. and D. Sommer, *Diagnosis and treatment of migraine in children*. *Neurology*, 1979. **29**(4): p. 506-10.
161. *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society*. *Cephalalgia*, 1988. **8 Suppl 7**: p. 1-96.
162. *ICD-10 Guide for Headaches. International Headache Classification Committee*. *Cephalalgia*, 1997. **17 Suppl 19**: p. 1-82.
163. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby P (ed). *Headache in Clinical Practice 2nd ed. Martin Dunitz; 2002*.

164. Evans, R.W., *Diagnostic testing for the evaluation of headaches*. Neurol Clin, 1996. **14**(1): p. 1-26.
165. Schaefer, P.W., et al., *Headache: when is neurologic imaging indicated?* J Am Coll Radiol, 2007. **4**(8): p. 566-9.
166. Yu, S.Y., et al., *The burden of headache in China: validation of diagnostic questionnaire for a population-based survey*. J Headache Pain, 2011. **12**(2): p. 141-6.
167. Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. *Epidemiology and economic impact of migraine*. Curr Med Res Opin 2001;17(1):4-12.
168. Ertas, M., et al., *A comparative ID migraine screener study in ophthalmology, ENT and neurology out-patient clinics*. Cephalalgia, 2009. **29**(1): p. 68-75.
169. İnan LE. *[Headache: diagnosis, treatment,current approaches]*. Başağrısı: Tanıdan Tedaviye Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul:Veri Medikal Yayıncılık; 2009. p.30.
170. Karli, N., et al., *The validation of ID Migraine screener in neurology outpatient clinics in Turkey*. J Headache Pain, 2007. **8**(4): p. 217-23.
171. Siva A. *[The epidemiology of headache]*.Turkiye Klinikleri J Neur 2003;1(2):94-7.
172. Silberstein SD *Migraine pathophysiology and its clinical implications*.Cephalalgia 24 Suppl 2:2-7,2004.
173. Goadsby, P.J., R.B. Lipton, and M.D. Ferrari, *Migraine--current understanding and treatment*. N Engl J Med, 2002. **346**(4): p. 257-70.
174. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Baş ağrısının patofizyolojisi ve epidemiyolojisi, Primer baş ağrısı bozuklukları. Klinik Uygulamada Baş Ağrısı*.(Çeviri editörü: Mustafa Ertas, Gülşen Akman–Demir) İkinci baskı. İstanbul,Yelkovan Yayıncılık 1:11-47; 2:62-147,2002.
175. Silberstein, S.D. and W.B. Young, *Migraine aura and prodrome*. Semin Neurol, 1995. **15**(2): p. 175-82.
176. Jensen, K., et al., *Classic migraine. A prospective recording of symptoms*. Acta Neurol Scand, 1986. **73**(4): p. 359-62.

177. Blau, J.N., *Classical migraine: symptoms between visual aura and headache onset*. Lancet, 1992. **340**(8815): p. 355-6.
178. Selby, G. and J.W. Lance, *Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960. **23**: p. 23-32.
179. Kelman, L., *The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs*. Headache, 2004. **44**(9): p. 865-72.
180. Stewart, W.F., A. Shechter, and R.B. Lipton, *Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration*. Neurology, 1994. **44**(6 Suppl 4): p. S24-39.
181. *Headache Classification Committee of the International Society. Baş ağrısı bozukluklarının Uluslar arası sınıflaması. Çeviri editörü: Oğuzhanoğlu A. Türk Nöroloji Derneği Yayınları 2:14-36,2004.*
182. Sacco, S., et al., *Comorbid neuropathologies in migraine*. J Headache Pain, 2006. **7**(4): p. 222-30.
183. *Coskun O. Gerilim tipi baş ağrısı ve tedavisi. Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2008, 1(1):22-6.*
184. Watkins, S.M. and M. Espir, *Migraine and multiple sclerosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1969. **32**(1): p. 35-37.
185. *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.*
186. D'Amico, D., et al., *Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis*. Cephalalgia, 2004. **24**(11): p. 980-4.
187. Martinelli Boneschi, F., et al., *Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2008. **14**(4): p. 514-21.
188. Kurtzke, J.F., et al., *Studies on natural history of multiple sclerosis. 4. Clinical features of the onset bout*. Acta Neurol Scand, 1968. **44**(4): p. 467-94.

189. Raskin, N.H., Y. Hosobuchi, and S. Lamb, *Headache may arise from perturbation of brain*. *Headache*, 1987. **27**(8): p. 416-20.
190. Coles, A., *Multiple sclerosis*. *Pract Neurol*, 2009. **9**(2): p. 118-26.
191. *Adams and Victor's, Multipl Skleroz Principles of Neurology. 9.baskı (Çev.Ed: Emre M) s.771-790, Güneş Kitapevi, İstanbul, 2008.*
192. *Eraksoy M. MS Akademisi Türkiye. İstanbul: Turgut Yayıncılık;2008: 19 -26.*
193. Kurtzke, J.F., *The Disability Status Scale for multiple sclerosis: apologia pro DSS sua*. *Neurology*, 1989. **39**(2 Pt 1): p. 291-302.
194. Vukusic, S. and C. Confavreux, *[Natural history of multiple sclerosis]*. *Presse Med*, 2010. **39**(3): p. 359-62.
195. Villani, V., et al., *Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study*. *Neurol Sci*, 2008. **29 Suppl 1**: p. S146-8.
196. *Sorgun M, Yücesan C. Headache in multiple sclerosis. Turk J Med Sci (2013) 43: 1042-1049.*
197. Ebers, G.C., *Natural history of primary progressive multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2004. **10 Suppl 1**: p. S8-13; discussion S13-5.
198. McDonnell, G.V. and S.A. Hawkins, *Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions*. *J Neurol Sci*, 2002. **199**(1-2): p. 1-15.
199. Cottrell, D.A., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis*. *Brain*, 1999. **122 (Pt 4)**: p. 625-39.
200. Pollmann, W., et al., *Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS*. *Neurology*, 2002. **59**(4): p. 636-9.
201. Sailer, M., et al., *Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination*. *Neurology*, 1999. **52**(3): p. 599-606.

202. Grimaud, J., et al., *Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study*. J Neurol, 1999. **246**(10): p. 961-7.
203. Filippi, M., et al., *Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 1998. **158**(2): p. 148-53.
204. Comi, G., et al., *Clinical, neurophysiological, and magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **64 Suppl 1**: p. S21-5.
205. Link, J., et al., *Increased transforming growth factor-beta, interleukin-4, and interferon-gamma in multiple sclerosis*. Ann Neurol, 1994. **36**(3): p. 379-86.

8.ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Hatay'da doğdum. İlköğrenimimi Necatibey İlköğretim Okulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Yüksel Acun Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2004 yılında eğitime başlamış olduğum Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2010 yılında mezun oldum. Aralık 2010 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve kendi isteğimle Ağustos 2011'de istifa ettim. 2011 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Mustafa Kemal Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Multipl Siklaroz hastalarında baş ağrısı sıklığının klinik ve radyolojik bulgular ile arasındaki ilişkinin araştırılması”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	04/06/2014/109

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	2014/104	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:24	Tarih: 05/06/2014					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.YUSUF ÖNLEN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.İsmet Murat MELEK	Nöroloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Cumali GÖKÇE	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Zafer YÖNDEN	Tıbbi Biyokimya	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Fatih SEFİL	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Multipl Siklaroz hastalarında baş ağrısı sıklığının klinik ve radyolojik bulgular ile arasındaki ilişkinin araştırılması”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	04/06/2014/109

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	2014/104	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:24	Tarih: 05/06/2014					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.YUSUF ÖNLEN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.İsmet Murat MELEK	Nöroloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Cumali GÖKÇE	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Zafer YÖNDEN	Tıbbi Biyokimya	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Fatih SEFİL	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Multipl Siklaroz hastalarında baş ağrısı sıklığının klinik ve radyolojik bulgular ile arasındaki ilişkinin araştırılması”							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		04/06/2014/109							
Av.Süleyman TENKEKİOĞLU	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	<i>Sedat</i>
Yusuf COŞKUN	Esnaf	Serbest Çalışan	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Osman ÖZKAN	Eğitimci	Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	<i>Osman</i>
Murat EKENER	Kimyager	Serbest Çalışan	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
Enver Sedat BORAZAN
Etik Kurul Sekreteri

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.