



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA  
MERKEZİ**

**GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA OPTİK KOHERENS  
TOMOĞRAFİ BULGULARI, GÖRME KESKİNLİĞİ VE  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE  
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Kıvanç Özen**

**İZMİR 2022**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA**  
**MERKEZİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA OPTİK KOHERENS**  
**TOMOGRAFİ BULGULARI, GÖRME KESKİNLİĞİ VE**  
**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE**  
**İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Kıvanç Özen**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr. Gamze Türe**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR 2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bana destek olan Göz Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Emre Ayıntap'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yapım sürecinde, uzmanlık eğitimimde bana desteğini sunan bana her konuda gece gündüz demeden destek veren tez danışmanım Prof.Dr. Gamze Türe'ye teşekkür ederim.

Cerrahi açıdan çok daha fazla yol almamı sağlayan ve her konuda cesaretlendiren Op.Dr. Kutlay Kandemir'e; cerrahi ve teorik bilgilerini örnek aldığım Başasistan Op. Dr. Ekrem Talay ve Başasistan Op. Dr. Hakan Öztürk'e; okuloplasti ve refraktif cerrahi konularında cerrahi ve teorik olarak destek olan Başasistan Op. Dr. Hasan Aytoğan'a; çalışma disipliniyi örnek aldığım ve tez hazırlığım sırasında bana destek olan Doç. Dr. Seda Karaca Adıyeye'ye; bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan çekinmeyen her konuda destek olan Doç.Dr. Berna Yüce ve Op.Dr. Bediz Özen'e ; şaşılık ve pediatrik oftalmolojide destek olan Op.Dr. Duygu İnci Bozbiyık ve Op.Dr. Emine Kaya Güner'e ; yetişmemde katkı sağlayan Op.Dr. Neslişah Kutlu Uzakgider, Op.Dr. Mehmet Özbağcıvan'a teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığım boyunca gerek hastane içi gerek hastane dışında keyifli zaman geçirdiğim her konuda bana destek olan asistan arkadaşlarıma, Göz Hastalıkları kliniğinin değerli hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her konuda sonsuz desteği olan biricik annem ve babama; beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan biricik kardeşime; umutsuzluğa kapıldığımda beni motive eden, her türlü fedakarlığı gösteren, sevgisi ve sabrıyla bana destek olan biricik hayat arkadaşım Dr. Tuğba Demir Özen'e teşekkür ederim.

Dr.Kıvanç Özen

İzmir,2022

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Multipl Skleroz.....	2
2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji .....	2
2.1.4. Patoloji ve İmmunoloji .....	3
2.1.5. Klinik .....	5
2.1.6. Klinik Tipleri .....	7
2.1.7. Tanı Kriterleri .....	8
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	10
2.1.9.Tedavi .....	13
2.1.10 Prognoz .....	15
2.2 Retina.....	17
2.2.1 Retina Embriyolojisi .....	17
2.2.2 Retina Anatomisi ve Histolojisi .....	18
2.2.2.1 Retina Pigment Epiteli .....	19
2.2.2.2 Fotreseptör Tabaka.....	20
2.2.2.3 Dış Limitan Membran .....	21
2.2.2.4 Dış Nükleer Tabaka.....	21
2.2.2.5 Dış Plexiform Tabaka .....	21
2.2.2.6 İç Nükleer Tabaka .....	21
2.2.2.7 İç Plexiform Tabaka.....	22
2.2.2.8 Ganglion Hücre Tabakası.....	23

2.2.2.9 Retina Sinir lifi tabakası.....	24
2.2.2.10 İç Limitan Membran .....	24
2.2.2.11 Makula .....	24
2.3 Optik Sinir .....	25
2.4 Multipl Skleroz Tanı ve Takibinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri .....	27
2.4.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) Tanımı ve Özellikleri .....	27
2.4.2 MS’de MRG bulguları .....	28
2.4.3 Optik Koherens Tomografi .....	29
2.4.4 Optik Koherens Tomografi ve Nörodejeneratif Hastalıklar .....	31
2.5 MS’te Göz Bulguları Değerlendirme Yöntemleri: .....	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>33</b>
3.1 Etik Kurul .....	33
3.2. Hasta Seçimi .....	33
3.3. Birincil Sonuç Değişkenleri .....	34
3.4. İkincil Sonuç Değişkenleri .....	34
3.5. Oküler Muayene ve Veriler .....	34
3.6. Optik Kohorens Tomografi Değerlendirilmesi .....	35
3.7. EDSS Skoru Değerlendirilmesi .....	38
3.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	38
3.9. İstatistiksel Analiz .....	38
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>39</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>57</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>58</b>
<b>8.EKLER.....</b>	<b>66</b>
EK -1 Etik Kurul Onay Belgesi.....	66
EK-2 Özgeçmiş .....	68

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. 2017 Mc Donald kriterleri

Tablo 2. MS ayırıcı tanıları

Tablo 3. EDSS Skor Tablosu

Tablo 4. Multipl skleroz hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 5. Hasta-kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin ve OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 6. ON olan ve ON olmayan MS hasta gruplarının demografik, klinik özelliklerinin ve OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. ON olan, ON olmayan hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin ve OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Hastaların klinik özelliklerinin ilişkisi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Retinal tabakaları oluşturan hücreler

Şekil 2. Uluslararası Optik Koherens Tomografi İsimlendirme Paneli tarafından önerilen ve kabul edilen OKT anatomik yer işaretleri

Şekil 3. Sağ gözde ON öyküsü olan bir hastada yapılan OKT

Şekil 4. Sağ göz sağlıklı kontrol hastasında yapılan OKT

Şekil 5. MS hastasının sağ göz total maküler volumünün ölçülmesi

Şekil 6. Sağlıklı kontrol grubunun sağ göz total maküler volum ölçümü

Grafik 1. Total maküler volumün gruplara göre dağılımı

Grafik 2. İç nükleer tabakanın hacimsel olarak gruplara göre dağılımı

Grafik 3. İç pleksiform tabakanın hacimsel olarak gruplara göre dağılımı

Grafik4. Gruplara göre pRNFL kalınlığı

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**EBV:** Ebstein-Barr Virüsü

**EDSS:** Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)

**EDI:** Enhanced Depth Imaging (Arttırılmış Derinlik Görüntüleme)

**EDIGK:** En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

**ELM:** External Limiting Membrane (Dış Limitan Membran)

**ETDRS:** Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

**EZ:** Ellipsoid Zon

**GCL:** Ganglion Cell Layer (Ganglion Hücre Tabakası)

**GCL+IPL:** Ganglion Cell Inner Plexiform Layer (Ganglion Hücre ve İç Plexiform Tabaka)

**HLA:** Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

**IFN:** İnterferon

**IL:** İnterlökin

**ILM:** Internal Limiting Membrane (İç Limitan Membran)

**INL:** Inner Nuclear Layer (İç Nükleer Tabaka)

**IPL:** Inner Plexiform Layer (İç Pleksiform Tabakası)

**KİS:** Klinik İzole Sendrom

**LGN:** Lateral Genikulat Nukleus

**LogMAR:** Logarithm of Minimum Angle of Resolution

**Max:** Maksimum

**MHC:** Major Histocompatibility Complex (Majör Doku Uygunluk Kompleksi)

**Min:** Minimum

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**mRNFL:** Makular Retina Sinir Lifi Tabakası

**MS:** Multipl Sklerozis

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**MZ:** Miyoid Zon

**NMO:** Nöromiyelitis Optika

**OKT:** Optik Koherens Tomografi

**ONL:** Outer Nuclear Layer (Dış Nükleer Tabaka)

**ON:** Optik Nevrit

**OPL:** Outer Plexiform Layer (Dış Pleksiform Tabaka)

**Ort:** Ortalama

**PPMS:** Primer Progresif MS

**pRNFL:** Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası

**RNFL:** Retinal Nerve Fiber Layer (Retina Sinir Lifi Tabakası)

**RPE:** Retina Pigment Epiteli

**RRMS:** Relapsing-Remitting MS (Tekrarlayan ve Düzelen MS)

**SD:** Standart Deviation (Standart Sapma)

**SD-OKT:** Spektral Domain Optik Kohorens Tomografi

**SPMS:** Sekonder Progresif MS

**TD-OKT:** Time Domain Optik Kohorens Tomografi

**TMV:** Total Maküler Volüm

## ÖZET

**Amaç:** Multipl skleroz, genellikle görsel sistem tutulumu ile kendini gösteren ve başlangıçta oftalmolojik semptomlarla ortaya çıkabilen santral sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan bir bozukluğudur. Çalışmamızda Multipl Skleroz (MS) tanısı ile takip edilen hastaların optik koherens tomografi (OKT) bulguları incelenmiştir. OKT bulguları ile; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, kranial MRG'deki T2 hiperintens lezyon sayısı ve EDSS skoru ile ilişkisi incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde 30/05/2020-01/04/2021 tarihleri arasında McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış, tetkikleri ve takipleri yapılan İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine refere edilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ön segment bakışı, ayrıntılı fundoskopik muayenesi ve optik koherens tomografi görüntülemesi yapılan olgular retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu çalışmada toplam 94 olgunun 188 gözü incelenmiştir. Değerlendirilmeye alınan 94 olgunun 59'u (118 göz) McDonald kriterlerine göre MS tanısı almıştır, geri kalan 35 olgu (70 göz) ise İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine müracaat eden, refraksiyon kusuru dışında başka herhangi bir oftalmolojik ya da nörolojik patolojisi bulunmayan olgulardır. Bu 35 olgu, kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya katılan olguların optik koherens tomografi yardımıyla total makuler volümün, makula retina sinir lifi tabakası, makula gangliyon hücre, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, fovea dış plexiform tabaka ve fovea dış nükleer tabaka volümleri ve peripapiller retina sinir lifi kalınlığı hesaplanmıştır. Makular volümün; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, kranial MRG'deki T2 hiperintens lezyon sayısı ve EDSS skoru ile ilişkisi incelenmiştir.

**Bulgular:** Hasta grubunda yer alan 59 kişi ve kontrol grubunda yer alan 35 kişi toplam 188 göz çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubununun yaş ortalaması  $38,6 \pm 10,6$  yıl, sağlıklı kontrol grubununun  $37,5 \pm 8,2$  yıldır. Hastaların %83,1'i ve kontrol grubunun %65,7'si kadındır. 17 hastada (% 28,8) optik nevrit saptanmıştır. ON öyküsü olan hastaların ortalama hastalık süreleri  $11,4 \pm 8,5$  yıl olarak hesaplanmıştır. ON öyküsü olmayan hastaların ortalama hastalık süreleri  $10,3 \pm 8,5$  yıl

olarak hesaplanmıştır. Total maküler volum, mRNFL, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakanın volumünün ve pRNFL kalınlığının değerlerinin kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0,005$ ). ON olmayan hastaların pRNFL değeri ON olan gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p = 0,025$ ). mRNFL, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabakasının volumünün ON olmayan hastalarda daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Dış nukleer tabaka değerinin ise ON olan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p = 0,015$ ). ON olan hasta, ON olmayan hasta ve kontrol gruplarının görme keskinliği ve total maküler volum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu; bu farklılığın ON olan hasta – kontrol grupları ve ON olmayan hasta - kontrol grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı saptanmıştır ( $p < 0,017$ ). Tüm hastalarda total maküler volum ile görme keskinliği arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r = -0,267, p = 0,003$ ); ve MR lezyon sayısı arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon ( $r = -0,618, p < 0,001$ ), EDSS ile orta düzeyde negatif korelasyon ( $r = -0,453, p < 0,001$ ) ve pRNFL ile orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r = 0,584, p < 0,001$ ) bulunmuştur. Hastalık süresi ile total maküler volum arasında ON olmayan hastalarda zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r = -0,292, p = 0,007$ ) tüm hastalarda çok zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r = -0,188, p = 0,041$ ) saptanmıştır. Hastalık süresi ile pRNFL arasında ON olmayan hastalarda zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r = -0,314, p = 0,004$ ) ve tüm hastalarda zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r = -0,215, p = 0,019$ ) saptanmıştır.

**Sonuçlar:** Optik koherens tomografi (OKT), retina patolojileri öncelikli olmak üzere bir çok oftalmolojik patolojinin tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme aracıdır. MS hastalarında oftalmolojik muayene olmazsa olmazdır. MS hastalarının OKT bulgularının değerlendirilmesi hastalığın prognozu hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir. Yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak MS hastalarının OKT bulguları ile görme keskinliği, MR bulguları ve EDSS'nin korele olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl Sklerozis, optik koherens tomografi, total makular volüm, görme keskinliği, manyetik rezonans görüntüleme, T2 hiperintens lezyon, EDSS

## ABSTRACT

**Aim:** Multiple sclerosis is an autoimmune demyelinating disorder of the central nervous system, which is usually manifested by visual system involvement and may initially appear with ophthalmological symptoms. In our study, the optical coherence tomography (OCT) findings of the patients who were followed up with the diagnosis of Multiple Sclerosis (MS) were examined. The relationship between OCT findings and the best corrected visual acuity, the number of T2 hyperintense lesions on cranial MRI, and the EDSS score was examined.

**Materials and Methods:** Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Clinic of Neurology between dates 30/05/2020-01/04/2021 a diagnosis of MS according to the McDonald criteria, Izmir Tepecik Training and Research Hospital Ophthalmology clinic tests and be tracked to be referred to the best-corrected visual acuity, anterior segment, see detailed funduscopy examination and optical coherence tomography patients were studied retrospectively.

In this study, 188 eyes of a total of 94 cases were examined. 59 of 94 cases (118 eyes) has been diagnosed with MS according to the McDonald criteria, the remaining 35 cases (70 eyes) are the cases when applied to Izmir Tepecik Training and Research Hospital Ophthalmology Clinic and did not have any ophthalmological or neurological pathology other than refractive errors. These 35 cases constituted the control group. The thickness of total macular volume, macular retinal nerve fiber layer, macular ganglion cell, inner plexiform layer, inner nuclear layer, fovea outer plexiform layer and fovea outer nuclear layer volumes and peripapillary retinal nerve fiber were calculated with the help of optical coherence tomography in the cases participating in the study. The relationship of macular volume with the best corrected visual acuity, the number of T2 hyperintense lesions on cranial MRI, and the EDSS score was examined.

**Results:** A total of 188 eyes were included in the study, of which 59 were in the patient group and 35 were in the control group. The mean age of the patient group was  $38.6 \pm 10.6$  years, and that of the healthy control group was  $37.5 \pm 8.2$  years. 83.1% of the patients and 65.7% of the control group were women. Optic neuritis was detected in 17 patients (%28.8). The mean disease duration of the patients with a

history of ON was calculated as  $11.4 \pm 8.5$  years. The mean disease duration of patients without a history of ON was calculated as  $10.3 \pm 8.5$  years. It was found that the values of total macular volume, mRNFL, ganglion cell layer and inner plexiform layer volume and pRNFL thickness were higher in the control group than in the patient group and were statistically significant ( $p < 0.005$ ). It was found that patients without ON had a higher pRNFL value than the group with ON ( $p = 0.025$ ). It was found that the volume of mRNFL, ganglion cell layer, inner plexiform layer was higher in patients without ON and was statistically significant. It was found that the value of the outer nuclear layer was higher in patients with ON ( $p = 0.015$ ). It was found that there was a statistically significant difference between the visual acuity and total macular volume values of the patient with ON, patient without ON and control groups; this difference was caused by differences between the patient-control groups with ON and the patient-control groups without ON ( $p < 0.017$ ). In all patients, visual acuity with total macular volume at a level between a negative weak correlation ( $r = -0.267, p = 0.003$ ); and a negative correlation between the number of MRI lesions at a high level ( $r = -0.618, p < 0.001$ ) with a negative correlation of moderate EDSS ( $r = -0.453, p < 0.001$ ) and pRNFL with moderate positive correlation ( $r = 0.584, p < 0.001$ ) were found. A weak negative correlation was found between the duration of the disease and the total macular volume in patients without ON ( $r = -0.292, p = 0.007$ ) a very weak negative correlation was found in all patients ( $r = -0.188, p = 0.041$ ). A weak negative correlation ( $r = -0.314, p = 0.004$ ) was found between the duration of the disease and pRNFL in patients without ON, and a weak negative correlation ( $r = -0.215, p = 0.019$ ) was found in all patients.

**Conclusions:** Optical coherence tomography (OCT) is an imaging tool that plays an important role in the diagnosis and follow-up of many ophthalmological pathologies, primarily retinal pathologies. Ophthalmological examination is a must for MS patients. It is thought that the evaluation of OCT findings of MS patients may provide information about the prognosis of the disease. In our study, it was determined that visual acuity, MRI findings and EDSS were correlated with OCT findings of MS patients in accordance with the literature.

**Key Words:** Multiple Sclerosis, optical coherence tomography, total macular volume, visual acuity, magnetic resonance imaging, T2 hyperintense lesion, EDSS

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), dünya çapında 2.3 milyondan fazla insanı etkileyen, genellikle görsel sistem tutulumu ile kendini gösteren ve başlangıçta oftalmolojik semptomlarla ortaya çıkabilen merkezi sinir sisteminin kronik, otoimmün demiyelinizan bir hastalığıdır (1–3). Kadınlar erkeklerden iki kat daha fazla etkilenir. MS tipik olarak 20 ila 45 yaş arası yetişkinlerde, daha nadir olarak çocuklukta veya geç orta yaşta ortaya çıkar (1). Retinadaki sinir aksonları lateral genikulat nükleus, mezensefalon, pretektum ve hipotalamus gibi pek çok beyin bölgesiyle sinaps yapmaktadır. Bu nedenle retina, MSS'nin bir uzantısıdır ve pek çok araştırmacı tarafından da “beyne açılan pencere” olarak nitelendirilmektedir (4). MS; retina, optik sinir, kiazma, postkiazmal yollar ve görsel duyu korteksleri ve bunların bağlantıları dahil olmak üzere görsel duyu sisteminin herhangi bölümü tutulabilir. Bu nedenle MS hastalarında oftalmolojik muayene olmazsa olmazlardandır.

Optik koherens tomografi (OKT), retina patolojileri öncelikli olmak üzere bir çok oftalmolojik patolojinin tanı ve takibinde önemli bir yer tutan, güvenilir, non-invaziv, non-kontakt, maliyeti düşük, tekrarlanabilir görüntüleme aracıdır. MS, Alzheimer, Parkinson gibi hastalıklarda, hastalığın ilerlemesine paralel olarak retinada dejenerasyon tespit edilmiştir. Retinal tabakaların hızlı ve noninvaziv değerlendirilmesini sağlayan optik koherens tomografinin diğer pek çok nörodejeneratif hastalıkta, diagnostik ve prognostik bilgiler sağlamak açısından önemli olduğu düşünülmektedir (5).Son yıllarda OKT'nin MS hastalığının aktivasyonu ve progresyonunun incelenmesinde kullanılabileceğine dair çalışmalar hız kazanmıştır (5–9).

Çalışmamızda MS hastalarının OKT görüntüleme yöntemiyle retinal tabakaları analiz edip; görme keskinliği, kranial MRG'de lezyon sayısı ve EDSS ile ilişkisinin olup olmadığını analiz etmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Multipl Skleroz**

#### **2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı**

Multipl skleroz (MS), dünya çapında 2.3 milyondan fazla insanı etkileyen, merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik, otoimmün, inflamatuvar hastalığıdır (1,2). MS, literatürde ilk olarak 1824'de rapor edilmiştir. MS'in klinik görünümü ve semptomatolojisi ile patolojik değişiklikler arasındaki bağlantıyı, ilk kez 1868'de Charcot tarafından tanımlanmıştır (10,11). Beyaz ve gri cevher boyunca fokal demiyelinizan plaklar ve yaygın nörodejenerasyon ile karakterizedir (12). Çoğu hastada, başlangıçta geri dönüşümlü nörolojik defisit atakları ile karakterize iken bunu sıklıkla zamanla ilerleyici nörolojik defisitleri izler (1).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Kadınlar erkeklerden iki kat daha fazla etkilenir. MS tipik olarak 20 ila 45 yaş arası yetişkinlerde, daha nadir olarak çocuklukta veya geç orta yaşta ortaya çıkar (1).

En çarpıcı epidemiyolojik özelliği, hastalığın dünya çapında eşit olmayan dağılımıdır. MS sıklığı kıtalar arasında büyük ölçüde değişir ve kıtasal bir etki görülür. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha yüksek prevalansa sahip iken Asya, Orta Doğu ve Afrika'da en düşük prevalansa sahiptir (13,14).

#### **2.1.3. Etiyoloji**

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık ile beraber viral ajanlar, metabolizma veya çevresel faktörler gibi genetik olmayan bir tetikleyici faktör ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bunlar birlikte MSS'de tekrarlayan kendi kendini sürdüren otoimmün bozukluğa neden olduğu düşünülmektedir (1,15).

MS kalıtsal bir hastalık olmamasına rağmen, MS vakalarının etiolojisinde güçlü bir genetik bileşen vardır. MS hastalarının birinci derece akrabalarında MS riski genel popülasyondan 10-50 kat daha fazladır. Çalışmalar, MHC HLA DR15/DQ6 alelinin en güçlü risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır (16).

IL2Ra, IL7R ve CD58 genlerinin polimorfik varyantlarını içeren birkaç alel, MS için risk alelleri olarak yeni tanımlandı (17).

Çevresel risk faktörleri arasında ultraviyole ışığa maruz kalma, D vitamini düşüklüğü ve sigara içimi yer almaktadır (15). MS, ekvatoradan uzak coğrafi bölgelerde yaygındır. Çalışmalar, daha yüksek D vitamini düzeylerinin koruyucu bir role sahip olduğunu göstermiştir.

MS'e neden olabilecek potansiyel patojenler arasında Chlamydia pneumoniae, insan herpes virüsü-6 (HHV-6) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) suçlanmıştır (17). MS riski, çocuklukta EBV enfeksiyonu öyküsü olan kişilerde yaklaşık 15 kat, ergenlik döneminde veya daha sonra EBV ile enfekte olanlarda yaklaşık 30 kat daha yüksektir (18).

#### **2.1.4. Patoloji ve İmmunoloji**

MS'in temelindeki patofizyolojik mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, MS'deki doku hasarı ve demiyelinizasyonun T hücre aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Aksonal ve nöronal atrofi, muhtemelen inflamatuvar demiyelinizasyonun ikincil bir etkisidir, ancak bağımsız olarak hastalığın aktivitesinin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Nöro-aksonal dejenerasyonun (demiyelinizasyona ek olarak) son zamanlarda MS patofizyolojisiyle daha ilgili olduğu düşünülmektedir (12).

Altta yatan temel patofizyoloji, beyin ve omuriliğin gri ve beyaz maddesinde çoklu plak oluşumunu takiben nöronal demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nörolojik işlev bozuklukları ile sonuçlanan inflamatuvar lezyonlardır (19).

MS; inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve akson kaybı ile birlikte MSS'de oluşan plaklar ile karakterizedir. Bu plaklar beyinde ve omurilikte bulunur. Esas olarak periventriküler beyaz maddede, optik sinir ve görme yolları, korpus kallosum, serebellar pedinküller, omuriliğin ve beyin sapının subpial bölgesinde, ayrıca gri cevherde de bulunabilir. Hastalar genel olarak, demiyelinize aksonlar, azalmış sayıda oligodendrosit, takiben gliosis ile birlikte astrosit proliferasyonu, ayrıca lenfosit ve makrofajların parankimal infiltratları içeren fokal inflamatuvar plaklar ile başvururlar (16,19).

Klasik olarak MS, B hücreleri veya plazma hücreleri ile karşılaştırıldığında CD8+ T hücrelerinin baskın olduğu T hücre aracılı bir otoimmün bozukluk olarak kabul edilir (19). Bu hastalığın, başlıca CD8 + T hücreleri ve CD4 + T hücrelerinden oluşan inflamatuvar kaynaklı lezyonlarda başladığı ve mikroglia / makrofajları aktive ettiği düşünülmektedir (20).

MSS'de perivasküler alanda, miyelin antijenine özgü CD4+ T hücreleri, MHC sınıf II ile aktif hale gelir. Bu, T hücrelerinin daha fazla aktivasyonuna ve MSS'de efektör sitokinlerin ve kemokinlerin üretimine yol açar. Daha sonra granülosit ve makrofajlar, doku inflamasyonuna ve demiyelinizasyona yol açar (17).

Th1 hücreleri hücre içi patojenlere karşı savunmada esastır. Th2 hücreleri ise humoral bağışıklığa aracılık eder ve hücre dışı patojenlerin temizlenmesinde rol alır. Th1 hücreleri büyük miktarlarda IFN- $\gamma$  salgılamakta, Th2 hücreleri IFN-  $\gamma$  üretmez, IL-4 salgılar. IFN- $\gamma$  sitokini ataklarda yüksek saptanması nedeniyle düzensiz Th1 yanıtlarının MS dahil olmak üzere organa özgü otoimmüniteden büyük ölçüde sorumlu olduğu kabul edilmiştir (17).

### 2.1.5. Klinik

MSS'deki lezyonların dağılımına göre, semptomlar hastadan hastaya göre oldukça değişkendir. Ancak genellikle duyu kaybı, mesane disfonksiyonu, kognitif bozukluklar, tek taraflı ağrısız görme kaybı, çift görme, ekstremitte zayıflığı, ataksi, yorgunluk ve bağırsak sorunları görülebilir.

Tipik olarak, ani gelişen nörolojik defisitlerle başlar (1). Çoğunlukla tekrarlayan atakları, tam veya kısmi iyileşmeden sonra remisyon aşamaları takip eder. Hastaların sadece küçük bir yüzdesi, hastalığın başlangıcından itibaren kademeli olarak ilerleyici bir klinik seyir yaşar (19).

Duyusal bozukluklar genellikle geri dönüşlüdür, ancak bazen kronik nöropatik ağrıya dönebilir. Trigeminal nevralji de görülebilir.

MS'in yaygın görülen bir diğer belirtisi de tam veya kısmi görme kaybı ile karakterize optik nörittir (1). Optik nörit(ON) ve MS arasında güçlü bir ilişki vardır, MS hastalarının% 30-70'i hastalıklarının seyri sırasında ON gelişir (21).

Tipik olarak göz ağrısıyla beraber, saatler veya günler içinde gelişen subakut görme bulanıklığı veya kaybı ile karakterizedir. Periorbital veya oküler ağrı, görme kaybından önce veya görme kaybıyla birlikte ortaya çıkabilir (22). Optik Nevritli hastaların en büyük prospektif çalışmalarından biri olan Optik Nevrit Tedavisi Çalışmasında (ONTT) hastaların %35'inde başlangıçta 20/40 veya daha iyi görme keskinliği, %20'sinde ise 20/200'den daha kötü görme keskinliği olduğu bulunmuş (23).

Renkli görme, özellikle kırmızı desaturasyon ve düşük kontrastlı görme en belirgin şekilde etkilenir. Renk görme ve kontrast duyarlılığı başlangıçta normal görme keskinliği olan hastaların sırasıyla %87 ve% 51'inde bozulduğu izlenmiştir (3).

Optik nörit atak sırasında; vakaların üçte ikisinde, optik disk fundoskopik muayenede normal görünür (retrobulbar optik nörit). Vakaların diğer üçte birinde ise optik sinir ödemi (papillit) görünür. Optik disk ödemi görüldüğünde, tipik olarak hafiftir ve hemoraji veya eksuda bulunmaz. Akut optik nevrin sonrası görme

iyileşmesi, tipik olarak görsel semptomların başlamasını takip eden 1 ay içinde başlar (24). Genellikle Marcus Gunn pupillası mevcuttur (25).

Üveit, MS'in nadir görülen bir göz bulgusudur. MS'de üveit insidansı yaklaşık % 1 dir ve MS hastalarında üveit genel popülasyona göre 10 kat daha sık görülmektedir (26,27). Çoğu çalışma, intermediate üveitin ve panuveitin MS ile ilişkili en sık üveit olduğunu belirtmektedir (27–29). İntermediate üveit, pars plana eksüdaları ve snowbank oluşumu ile intravitreal inflamasyon ile karakterizedir ve katarakt, epiretinal membran oluşumu ve maküler ödem gibi görmeyi tehdit eden komplikasyonlarla ilişkilidir.

MS'de ortaya çıkan miyelit tipik olarak kısmidir ve genellikle subakut olarak ortaya çıkar. Göğüs veya karın çevresinde bant benzeri bir sıkışma hissi (MS "sarılması" olarak adlandırılır) miyelitin tipik bir semptomudur ve omuriliğin arka kısmının tutulumunu düşündürür (25). Miyelitin şiddeti, hafif bir duyu semptomundan, tetrapareziye neden olan ciddi bir yeti yitimi atağına kadar değişebilir (30).

MS'de beyin sapı da sıklıkla etkilenir. MS'de beyin sapı tutulumuna bağlı olarak; çift görme (kraniyal sinirler III, IV, VI tutulumu), internükleer oftalmopleji (medial longitudinal fasciculus tutulumu), yüz zayıflığı veya miyokimi (kraniyal sinir VII tutulumu), vertigo (kraniyal sinir VIII tutulumu) veya bulbar disfaji, dizartri ve dil zayıflığı (kraniyal sinirler IX, X, XII tutulumu) gibi semptomlar olabilir (25).

Nistagmus da sık görülen bulgulardandır. MS'te vestibülooküler ve internükleer bağlantılar da sıklıkla etkilenir ve bu primer pozisyonda hızlı, düşük amplitüdümlü pendüler osilasyonlara yol açar. Özellikle edinsel pendular nistagmus MS için karakterizedir (3).

MS'de ekstremitelerdeki fokal zayıflık genellikle kortikospinal yolun tutulumundan kaynaklanır. Bu nedenle sıklıkla hiperrefleksi, spastisite ve Babinski veya Chaddock testinde ekstansör plantar yanıt gibi üst motor nöron sendromunun diğer belirtileri eşlik eder (25).

Uyuşma ve parestezi, MS hastalarının yaşadığı yaygın semptomlardır (25). Duyusal şikayetler MS hastalarının %87'ini hastalık seyrinin bir noktasında etkiler. Lhermitte bulgusu ; (boyuna fleksiyon yapıldığında omurgadan aşağı doğru yayılan elektrik şoku benzeri bir his) MS hastalarının üçte birinde ortaya çıkar.

Kognitif değişiklikler MS hastalarının %40-70'ini etkiler. MS in ileri evrelerinde demansa yol açabildiği bildirilmektedir (25).

Majör depresyon, kullanılan tarama metoduna bağlı olarak MS hastalarının yaklaşık %30-45'ini etkiler.

Nörojenik mesane ve alt üriner sistem bozukluğu MS'de önemli bir özürülük nedenidir. Ürodinamik teste tabi tutulan MS hastalarının yaklaşık üçte ikisinde bulunan detrusor hiperrefleksi -“aşırı aktif” mesanedir. Cinsel işlev bozukluğunun hastaların üçte birini etkilediği bildirilmektedir. Tespit edilen en yaygın patolojiler erkeklerde erektil disfonksiyon ve kadınlarda libido kaybı ve/veya yorgunluktur (25).

Sıcaklık, MS semptomlarını karakteristik olarak şiddetlendirir ve daha önce hafiflemiş olan eski semptomları ortaya çıkarabilir. MS'deki ısı duyarlılığının fizyolojik temeli(Uthoff fenomeni) miyelinli sinirlerin daha yüksek sıcaklıklarda daha az verimli iletimidir (25).

#### **2.1.6. Klinik Tipleri**

**Radyolojik izole sendrom;** MRG'nin artan kullanımına bağlı olarak, hiç klinik atak geçirmemiş hastalarda MS'e işaret eden görüntüleme anormalliklerinin tesadüfen saptanmasıdır (31). MRG'de tesadüfen tanımlanan hastaların yaklaşık üçte birinde, 5 yıl içinde klinik bir atak yaşadığı bulunmuştur (32).

**Klinik izole sendrom;** Akut optik nörit, kısmi miyelit veya beyin sapı tutulumu gibi yaşam boyu tek demiyelinizan ataktır. Başlangıçta beyin MRG'sinde tipik demiyelinizasyona özgü en az bir T2 lezyonu varsa, klinik izole sendromdan sonra MS gelişme riski yüksektir(25).

**Tekrarlayan ve düzelen MS (*Relapsing Remitting MS*);** RRMS, MS'in en yaygın şeklidir. MS hastalarının yaklaşık %80-90'ını oluşturur. Alevlenmeler ve sonrasında semptomların düzeldiği veya kaybolduğu remisyon dönemleri ile karakterizedir (1,25).

**Birincil ilerleyici MS;** MS hastalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturur. Ataklar görülmez, bunun yerine sinsi ilerleyici nörolojik bozulmalarla karakterizedir. Bu MS formu, tipik olarak hastalığı tedavi etmek için kullanılan ilaçlara karşı daha dirençlidir (1,25).

**İkincil ilerleyici MS;** Tekrarlayan ve düzelen MS'in belirli bir zaman sonunda ilerleyici hastalığa dönüşmesidir.

**İlerleyici-tekrarlayıcı MS;** hastaların %5'inden daha azını etkileyen nadir bir formdur. Başlangıca göre kötüleşen semptomların aralıklı olarak alevlenmeleri ile karakterizedir(1). Remisyon dönemleri yoktur.

#### **2.1.7. Tam Kriterleri**

MS tanısı, klinik öykü ve fizik muayene bulguları ile konulur (2). MS tanısındaki temel prensip, MSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır. Bazı olgularda tanı klinik ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konulabilir. Ama bazıları için bu kadar kolay değildir. Özellikle KİS döneminde ve atipik klinik ve MRG özelliklerine sahip olgularda tanı güçlükleri yaşanmaktadır (33).MS tanısında Mc Donald kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1.). Günümüzde kullandığımız McDonald kriterleri ilk olarak 2001'de geliştirilmiştir. 2005, 2010 ve 2017 yıllarında tekrar yenilenmiştir (34).

Tablo 1. 2017 Mc Donald kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok <sup>a</sup>
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak <sup>b</sup>	Yok <sup>a</sup>
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none"> <li>• MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon</li> <li>• Spinal kordda ≥2 lezyon</li> <li>• BOS-spesifik OKB varlığı</li> </ul>

<sup>a</sup>: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

<sup>b</sup>: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

<sup>c</sup>: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

<sup>d</sup>: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

<sup>e</sup>: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

## 2.1.8. Ayırıcı Tanı

Tablo 2.MS ayırıcı tanıları(30)

Multipl sklerozun ayırıcı tanısı				
Otoimmün/İnflamatuar	MSS enfeksiyonları	Metabolik	Vasküler sebepler	Diğer
Nöromiyelitis optica spektrum bozukluğu (NMOSD)	Nörosifiliz	B12 vitamin eksikliği	Küçük damar hastalığı	MSS lenfoması
Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)	Lyme hastalığı	Bakır eksikliği	İnme	Paraneoplastik sendrom
Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikor hastalığı	İnsan T-lenfotropik virüsü (HTLV)	Mitokondriyal hastalık	CADASIL	İlaçlar
Sjögren sendromu	HIV	Lökodistrofiler	Susac Sendromu	
Merkezi sinir sistemi lupusu			Antifosfolipid antikor sendromu	
Sarkoidoz				
Behçet Hastalığı				

**Nöromiyelitis optica spektrum bozukluğu;** Aquaporin-4 kanalına karşı NMO-IgG antikoruna ile ilişkili, ağırlıklı olarak optik sinirleri ve omuriliği etkileyen akut inflamatuvar demiyelinizan hastalıktır. NMO, optik nörit ve transvers miyelit ile karakterizedir. Aynı zamanda MS'nin yaygın semptomlarıdır. NMO hastalarının %15 kadarında hem klinik olarak hem de MRG'de optik sinir ve omurilikte lezyonlar bulunur. NMO tanı kriteri; optik siniri ve omuriliği etkileyen, ancak devamlı olarak kordun 3 veya daha fazla bitişik segmentine yayılan miyelit içeren lezyonları içerir. Hastaların ayrıca NMO-IgG antikoruna seropozitif olmalıdır.

**Akut dissemine ensefalomyelitis(ADEM);** Bir enfeksiyon, aşılama veya diğer bağışıklık sistemini değiştiren olayla birlikte veya hemen sonrasında meydana gelen monofazik demiyelinizan hastalıktır. Optik sinir, beyin ve omurilik tutulumu dahil olmak üzere semptomlar MS ile aynı olabilir ve MRG aynı dağılım beyaz

madde sinyal anormalliklerini gösterebilir. ADEM'i MS'den ayırmanın tam bir yöntemi yoktur. Enfeksiyon ortamında ortaya çıkar, çocuklukta daha sık görülür ve bilinç değişikliği ve diğer olağandışı semptomları içerebilir.

**Sjögren sendromu;** Artrit ve vaskülit ile birlikte kuru göz ve kuru ağız bulguları ile seyreden otoimmün hastalıktır. Ara sıra olan nörolojik semptomlar, özellikle ilerleyici miyelopati bazı çalışmalarda bildirilmiştir. MRG'de beyaz cevher lezyonları gösterebilir ve omurilik sıvısı, artmış IgG ile oligoklonal bantlar gösterebilir. SS-A (Ro) ve SS-B (La) otoantikörleri pozitifdir. Tükürük bezi biyopsisi ile kesin tanı konulur.

**Sistemik lupus eritematozus;** Merkezi sinir sistemini etkileyen vaskülitik otoimmün bir hastalıktır. Genç kadınlarda sık görülür ve sinir sistemini, özellikle optik siniri ve omuriliği etkileyebilir. MRG'de beyaz cevher değişiklikleri yaygındır ve %60'a varan oranda BOS'ta oligoklonal bantlar ve IgG anormallikleri vardır. ANA ve dsDNA otoantikörleri pozitifdir. Sistemik tutulum özellikle böbrekleri ve deriyi ve hematolojik değişiklikleri içerir. MS'den ayırt etmek çok zor olabilir.

**Sarkoidoz;** Etiyolojisi bilinmeyen, granümatöz, çoklu organ hastalığıdır. Optik siniri veya omuriliği tutabilir. MRG'de beyaz cevher lezyonları görülebilir. Nadir olarak hastaların BOS'larında oligoklonal bant pozitifliği bulunabilir. Genellikle akciğerde olmak üzere sistemik semptomlar bulunabilir. Serum ve BOS ACE seviyeleri yükselebilir. MRG'de sıklıkla meningeal kontrastlanma görülür. Biyopsi (deri, lenf nodu veya akciğer) kesin tanı koydurur.

**Behçet Hastalığı;** Ağırlıklı olarak Akdeniz ve Orta Doğu'da görülen, oral ve genital ülser, üveit ve artrit oluşan otoimmün bir hastalıktır. Nadiren fokal güçsüzlük ve miyelopati ile birlikte görsel (üveit/iritis) semptomlar izlenebilir. MRG'de beyaz cevher değişiklikleri görülebilir. BOS'da, karakteristik olarak IgG anormallikleri olmadan pleositoz görülür. Kesin tanı mukokutanöz ülser biyopsisi ile konur.

**Sifiliz;** Etkeni Treponema pallidum olan MSS enfeksiyonudur. Optik nörit, miyelopati ve diğer fokal nörolojik bulgulara neden olabilir. MRG genellikle normaldir. FTA-ABS ile tanı konulur. HIV pozitif veya immünsüpresif hastalar dışında enfeksiyon nadir görülür.

**Lyme hastalığı;** Etkeni bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonudur. MRG'de kalıcı fokal nörolojik bulgulara ve sinyal anormalliklerine neden olabilir. Western blot ve PCR pozitif BOS tanı koydurur.

**İnsan T-lenfotropik virüsü (HTLV);** Karayipler'e özgü santral sinir sisteminin kronik retroviral enfeksiyonudur. İlerleyici miyelopatiye neden olur. Nadiren beyin lezyonlarıyla birlikte miyelopatik semptomlar, MRG taramasında beyaz cevher anormallikleri ve bazen BOS'ta oligoklonal bant görülebilir. Klinik tablo genellikle ilerleyici bir miyelopati ile karakterizedir. Pozitif HTLV-1 serolojisi tanı koydurur.

**HIV;** En yaygın eşcinsel erkeklerde veya intravenöz uyuşturucu kullananlarda görülebilen sinir sistemini tutabilen retroviral multipl sistem enfeksiyonudur. Optik nörit, miyelopati, mental değişiklikler ile MRG'de beyaz cevher değişiklikleri ve anormal BOS ile fokal bozukluklara neden olabilir. Azalmış CD4 hücre sayısı ve pozitif HIV serolojisine sahip olan yüksek riskli popülasyonlarda ortaya çıkar.

**B12 vitamin eksikliği;** Genellikle pernisiyöz aneminin neden olduğu B12 vitamini eksikliğine bağlı MSS hasarı izlenir. Nadiren MRG sinyal anormallikleri ile birlikte MSS semptomlarına, özellikle de ilerleyici bir miyelopatiye neden olabilir. Tam kan sayımı genellikle anormaldir ve serum B12 seviyeleri düşüktür. Metilmalonik asit ve homosistein genellikle anormaldir.

**Leber kalıtsal optik nöropati;** Sıklıkla nörolojik bulgularla birlikte seyreden subakut bilateral optik nöropatiye neden olan mitokondriyal hastalıktır. Bilateral optik nöropati; miyelopati veya ataksi ile birliktelik gösterebilir. Bazen anormal MRG'de sinyal değişiklikleri eşlik edebilir. BOS genellikle normaldir. Mitokondriyal genetik testler ile tanı konulur.

**CADASIL;** Notch-3 genindeki otozomal dominant mutasyona bağlı görülür. Sıklıkla migren ve ilerleyici demans ile ilişkilidir. Genetik testler ile tanı konulur. Genellikle ailede nörolojik semptom öyküsü mevcuttur. Genellikle migren ile ilişkilidir. BOS genellikle normaldir.

**Susac Sendromu;** Çoğunlukla kadınlarda görülen; beyin, retina ve kokleayı etkileyen etiyojisi bilinmeyen bir mikroanjyopatidir.

**İnme;** Belirgin inme risk faktörü olmayan genç hastalarda, sıklıkla tekrarlayan iskemik inmelerle birlikte arteriyel (veya nadiren venöz) tıkanıklık MS ayırıcı tanısında yer alır. MRG sıklıkla çok odaklı (iskemik) sinyal anormallikleri gösterir. Belirti ve semptomlar genellikle demiyelinizasyondan ziyade tipik iskemik inme bulgularıdır ve MRG sıklıkla gri cevher tutulumunu gösterir.

**Antifosfolipid antikor sendromu;** Tekrarlayan venöz ve/veya arteriyel tıkanıklıklar ile karakterizedir. IgG ve IgM antikardiyolipid antikorları pozitifdir. MS'de görülmeyen baş ağrıları, nöbetler ve sistemik tutulum (tromboz, artrit, deri değişiklikleri) olabilir.

**MSS lenfoması;** Merkezi sinir sistemi lenfoması, genellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür. BOS'ta IgG anormallikleri yoktur ancak sıklıkla BOS'ta pozitif sitoloji saptanabilir. Lezyonlar yüksek oranda steroidlere duyarlıdır. Beyin biyopsisi gerekli olabilir.

**Paraneoplastik sendromlar;** Oftalmopleji ve ataksi semptomları aniden ortaya çıkabilir ve sıklıkla oligoklonal bant pozitifliği bulunur. MRG genellikle normaldir. Semptomlar ani olabilir, ancak genellikle progresiftir. Antikorlar serumda ölçülebilir (anti-Yo veya anti-Hu gibi).

### 2.1.9.Tedavi

Tedavide amaç akut atakların, nükslerin ve progresyonun önlenmesidir.

**Akut ataklar:** Hafif bir atak olmadıkça, tedavi üç gün boyunca günde 1000 mg intravenöz metilprednizolondur (35). Oral prednizon tedavisi uygulanan olguların nüks yaşama ihtimali IV tedaviye göre yüksek bulunmuştur.

### **Hastalık düzenleyici tedavi (İmmunmodulatör tedavi):**

Esas olarak MS'in nükseden fazında anti-inflamatuar aktivite gösterirler. Nüks oranını azaltırlar. MR lezyonlarının birikimini azaltırlar ve engelliliği stabilize ederler (36).

Okrelizumab; B hücrelerinin yüzeyindeki CD20 molekülüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Okrelizumab, MS hastalarında relapslara ve sessiz progresyona karşı oldukça etkilidir. MRG ile saptanan yeni beyaz cevher lezyonlarının gelişimini durdurmada önemli faydalara sahiptir (36).

Rituximab ve Ofatumumab; MS tedavisinde kullanılan monoklonal antikordur (36).

Natalizumab; lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen ve endotelden MSS'ye geçişte rol oynayan, bir adhezyon molekülü olan  $\alpha4\beta1$  integrininin inhibitörü olan MS tedavisinde kullanılan monoklonal antikordur. Genellikle JC virüs antikor negatif hastalar için önerilir. Natalizumabın bir dezavantajı, kesildiği zaman "rebound" hastalık aktivitesini tetikleyebilmesidir (36,37).

Fingolimod; MS için onaylanan ilk oral tedavidir. Sekonder lenfoid organlardan lenfositlerin çıkışını önleyen, lenfositlerin MSS'ye geçişini engelleyen bir sfinogozin-1 inhibitörüdür (36).

Dimetil fumarat; MS tedavisinde kullanılan anti-inflamatuar ve sitoprotektif ajandır. Oral yolla kullanılır. Oral yolla kullanılır.

Teriflunomid; romatoid artritte kullanılan bir bağışıklık baskılayıcı ilaç olan leflunomidin aktif metabolitidir. Teriflunomid, aktive lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder (38).

IFN-  $\beta$ ; antijen sunan hücreler üzerinde bulunan majör histocompatibility kompleksi moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak, proinflamatuar sitokinleri azaltarak ve anti-inflamatuar sitokinleri artırarak, T hücre proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterir (36).

Glatiramer asetat; nüks oranlarını ve bazı hastalık şiddeti ölçümlerini orta derecede azaltır ve RMS'de IFN-  $\beta$  'ye eşit derecede etkili bir alternatif olarak kabul edilebilir.

### **2.1.10 Prognoz**

Kişiye göre hastalık prognozu oldukça değişim gösterir. Prognozu etkileyen başlıca faktörler; başlangıç semptomları, başlangıç yaşı, klinik tip ve atak sıklığıdır (39).

Hastalığın başlangıç semptomlarının monosemptomatik olması, izole optik nörit veya duysal semptomların olması, 40 yaşın altında başlaması, Relapsing-Remitting MS tipi olması ve ilk atakların tam düzelip daha sonraki atakların sıklığının ve şiddetinin az olması olumlu prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (40). Kadın hastalarda prognoz daha iyidir.

Multipl sklerozun klinik seyri değişken olmasına karşın, çoğu hastada klinik tablo progresyon gösterir: progresyonun hızı ve boyutları da oldukça değişkendir. MS prognozu EDSS ile (Tablo 3.) takip edilir. EDSS, 1983'te Kurtzke tarafından geliştirilmiştir. EDSS skoru 0-10 arasındadır. 0, normal gösterirken; 10, MS nedeniyle ölümü göstermektedir. (41) EDSS; hastanın maksimum fonksiyonunu ölçmeye ve nörolojik muayeneye dayanmaktadır.

Tablo 3.EDSS Skor Tablosu

Puan	
0.0	Muayenede her şey normaldir
1.0	Özürlülük durumu yok, bir fonksiyonun normal olmadığına dair minimal belirtiler mevcut
1.5	Özürlülük durumu yok, birden fazla fonksiyonun normal olmadığına dair minimal belirtiler mevcut
2.0	Bir fonksiyonda minimal özürlülük mevcut
2.5	Bir fonksiyonda hafif özürlülük ya da iki fonksiyonda minimal özürlülük mevcut
3.0	Bir fonksiyonda orta derecede özürlülük ya da üç veya dört fonksiyonda hafif özürlülük mevcut. Yürümede problem yok
3.5	Bir fonksiyonda orta derece özürlülük ve diğer birkaç fonksiyonda hafif ya da minimal özürlülük mevcut. Yürümede problem yok
4.0	Önemli seviyede özürlülük mevcut fakat 500 metre boyunca yardım almadan yürünebilir
4.5	Önemli seviyede özürlülük mevcut fakat günün büyük bir bölümü ayakta geçirilir. Çalışırken yardıma ihtiyaç duyulabilir. 300 metre boyunca yardım almadan yürünebilir
5.0	Özürlülük günlük aktivitelerin önüne geçmektedir fakat 200 metre boyunca yardım almadan yürünebilir
5.5	Özürlülük bütün günlük aktiviteleri engeller. 100 metre boyunca yardım almadan yürünebilir
6.0	100 metre boyunca baston ve koltuk değneği olmadan, dinlenerek veya dinlenmeden yürünebilir
6.5	İki adet baston ya da koltuk değneği yardımıyla 20 metre boyunca yürünebilir. Dinlenmeye gerek yoktur.
7.0	Tekerlekli sandalye kullanımı zorunludur fakat tüm gün aktif olunabilir. Yardım olmadan 5 metreden fazla yürünemez
7.5	Sadece birkaç adım atılabilir. Tekerlekli sandalye kullanımı zorunludur, tekerlekli sandalyeye binerken ve inerken yardım gerekebilir. Motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir
8.0	Tekerlekli sandalye ya da yatakta olmak zorunludur. Günün çoğunluğu yataktan dışarıda geçirilebilir. Kollar kullanılabilir
8.5	Günün çoğunluğu yatakta geçirilir. Kollar bir ölçüye kadar kullanılabilir
9.0	Sürekli olarak yatakta durulur. Konuşulabilir, yemek yenilebilir, yutkunulabilir
9.5	Yatak zorunludur. Konuşulamaz, yemek yenilemez, yutkunulamaz
10	MS sebebiyle ölüm

## 2.2 Retina

### 2.2.1 Retina Embriyolojisi

Optik primordiayı, ilk kez 22. günde prosensefalon nöroektoderminin iki taraflı uzantısı olarak görüyoruz. Bu bölge iki taraflı nöral kıvrımlar olarak izlenir. Optik pedinküller, ön beyin kapanırken yana doğru proliferasyona devam ederler. Yaklaşık 27. günde, üçüncü ventrikül ile devamlı olan optik veziküller büyük, tek katmanlı veziküller haline gelirler. Optik vezikül yüzey ektodermine yaklaşır ve lens vezikülü oluşmaya başlar (42). Optik fissür; yaklaşık otuzüç gün boyunca hem mezenkimi hem de hyaloid arteri ve veni içerir. Optik sapı ve optik vezikülü vaskülarize eder (42).

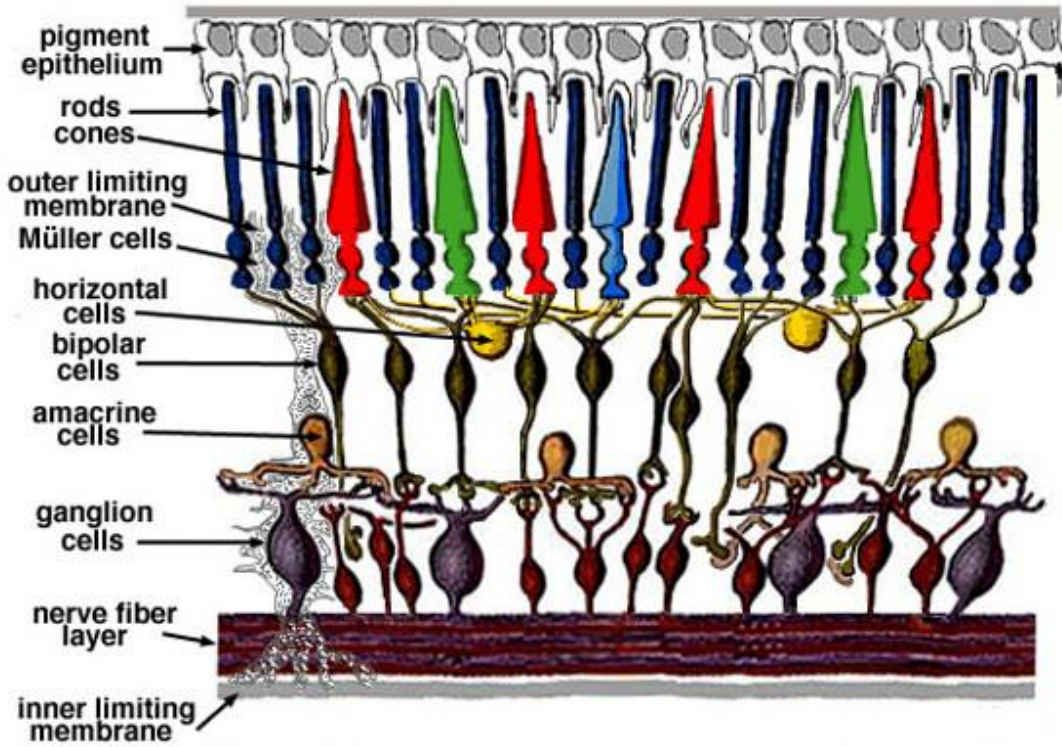
Retina; optik vezikülün distal kısmında nöral ektodermden gelişir. Retina embriyogenezin ilk safhası optik vezikülün kolumnar hücrelerinin iki tabakalı dokuya yani nöroepitele dönüşmesidir. Altıncı haftadan üçüncü aya kadar nöroepitel tabakası daha sonra matür retinayı oluşturacak olan nöroblastik tabakaya dönüşümünü tamamlar (43). Altıncı haftada; dış retina tabakası retinanın pigmentli tabakası haline gelir ve iç tabaka nöral tabakaya farklılaşır (42). Fotoreseptör tabakayı oluşturacak olan dış retina gelişimini en son tamamlarken, ganglion hücrelerine dönüşecek olan iç retina ise ilk gelişimini tamamlayan dokudur. Müller hücreleri, retinada gelişimini tamamlayan ilk hücrelerdir (43). İlkel nörosensörial rod ve konlar on ikinci haftada ortaya çıkar ve doğumdan sonra gelişmeye devam eder.

Gestasyonun dördüncü ayında, iç nükleer tabaka oluşur. Retina normal görünümüne yaklaşık altıncı ayda ulaşır. Dış retina gelişimini en son tamamlarken, gangliyon hücrelerine dönüşecek olan iç retina ise gelişimini en erken tamamlayan dokudur. Sekizinci ayda iç retinanın vasküler sistemi oluşur. Fovea gelişimi ise doğum sonrası altıncı aya kadar sürebilir (43).

## 2.2.2 Retina Anatomisi ve Histolojisi

Retina yaklaşık 0,5 mm kalınlığındadır. Fovea çevresinde yaklaşık 6 mm'lik dairesel bir alan merkezi retina olarak kabul edilirken buranın dışındaki, foveadan 21 mm uzaklıkta ora serrataya uzanan kısım periferik retina kabul edilir. Toplam retina; 30-40 mm çapında dairesel bir alandır. Retinada yer alan fotoreseptörler ışığı algılayarak beyne iletir. Retinanın iç tarafında vitreus, dış tarafında ise Bruch membranı ve koryokapiller ağ ile koroid yer almaktadır (44).

Retina, üç tabaka sinir hücresi gövdesinden ve iki tabaka sinapstan oluşur. Dış nükleer katman, rod ve konların hücre gövdelerini içerir. İç nükleer katman, bipolar, horizontal ve amakrin hücrelerin hücre gövdelerini içerir. Ganglion hücre katmanı, ganglion hücrelerinin hücre gövdelerini ve amakrin hücrelerini içerir (44).



Şekil 1. Retinal tabakaları oluşturan hücreler

1. İç limitan membran (Internal limiting membrane - ILM)
2. Sinir lifi tabakası (Retinal nerve fiber layer-RNFL)
3. Ganglion hücre tabakası (Ganglion cell layer - GCL)
4. İç pleksiform tabaka (Inner plexiform layer - IPL)
5. İç nükleer tabaka (Inner nuclear layer - INL)
6. Dış pleksiform tabaka ( Outer plexiform layer - OPL)
7. Dış nükleer tabaka (Outer nuclear layer - ONL)
8. Dış limitan membran (External limiting membrane - ELM)
9. Fotoresptör tabaka (rodlar ve konlar)
10. Retina pigment epiteli tabakası (RPE)

### **2.2.2.1 Retina Pigment Epiteli**

Retina pigment epiteli (RPE), Bruch zarı ile retina arasında bulunan, nöroektodermal kökenli, tek katlı, altıgen şekilli küboidal hücre tabakasıdır (45,46). Retina, çapları merkezi retinada 14 µm ve periferik retinada 60 µm arasında dört kat değişen yaklaşık 3.5 milyon RPE hücresi içerir. Komşu RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, koryokapillaris ile nöroretinanın fotoresptörleri arasındaki serbest molekül akışına karşı önemli bir fizyolojik engel olan dış kan-retina bariyerini oluşturur (47).

Mitokondri, endoplazmik retikulum ve serbest ribozomların çokluğu, RPE hücresinde çok yüksek düzeyde metabolik aktiviteye işaret eder. Bazal ve apikal yüzeylerin kıvrımları, RPE yüzey alanını büyük ölçüde artırır ve hem koryokapillaris hem de fotoresptör tabakası ile hücre yüzeyi boyunca aktif taşımayı kolaylaştırır (48).

Retina ile RPE ora serrata ve optik disk kenarında birbirlerine daha sıkı bağlanmıştır. Makuler bölgede RPE daha kübiktir ve yoğun melanin içerir, periferde doğru yayvanlaşır ve daha az pigment içeren hücrelere dönüşür (49).

RPE, lens tarafından retina üzerinde odaklanan ışık enerjisini absorbe eder. RPE, subretinal boşluktan iyonları, suyu ve metabolik son ürünleri taşır. RPE kandan glikoz, retinol ve yağ asitleri gibi besinleri alır ve bu besinleri fotoresptörlere iletir

(49). Pigment epitelinin retinal yüzeyindeki mikrovilluslar fotoreseptör hücrelerin pigment içeren ışığa duyarlı dış segmentlerini sarar ve atılan dış segment parçalarını fagositoz yoluyla temizlerler. Apikal yüzeyinde bulunan Na-K ATP az pompası ve bazal membranındaki bikarbonat klor değişimi ile subretinal sıvıyı koryokapillarisine yönlendirmek böylelikle retina adezyonunu sağlamak gibi görevleri vardır. RPE'de lipofuskin birikiminin makuler dejenerasyonda rol oynadığı düşünülür (49,50).

#### **2.2.2.2 Fotoreseptör Tabaka**

Retinada iki çeşit fotoreseptör bulunmaktadır. Fotoreseptörler dış segmentlerinin şekline göre rod ve kon olarak adlandırılmaktadır. Rod ve konlar, RPE ile ELM arasında yerleşmişlerdir. Yaklaşık 4-5 milyon kon ve 77-107 milyon rod içerir. Foveolada sadece konlar bulunurken, kalan foveada ve tüm periferik retinada rodlar baskındır.

Her fotoreseptör; bir dış segment (fotopigment), iç segment (mitokondri, endoplazmik retikulum), bir çekirdek, bir iç lif (aksona benzer) ve sinaptik terminalden oluşur. Dış kısım, foton yakalayan fotopigmenti içerir. Opsin, fotopigmenti plazma zarına sabitleyen transmembranöz bir proteindir (46,48). Rodopsin; opsinle bir vitamin A derivativesi aldehit olan 11-cis retinal aldehitin birleşmesinden oluşmuştur (51).

Rodlar; çapları 2–5 µm, boyları 100–120 µm dur. Rodlar rodopsin aracılığı ile alacakaranlıkta ve gece görmeden sorumludur. Rodlar foveada hiç bulunmaz ve periferde doğru sayıları hızla artar, uç periferde hafifçe azalır (51).

Kon hücreleri, seçici olarak kırmızı, yeşil ve mavi ışıklara duyarlılık sağlayan 3 farklı opsin içerir ve bu moleküller fotoreseptörlerin dış kısımlarında bulunurlar (45,51). İç kısım, fotoreseptör hücrelerinin yüksek metabolik gereksinimlerini karşılayan alandır. Dış kısmı (elipsoid), oksidatif fosforilasyon ile ATP üretirken, iç kısım (miyoid), hücre içi taşıma yapan mikrotübüllerin yanı sıra endoplazmik retikulum da içerir. Fotoreseptör hücrelerin sinaptik nörotransmitteri, depolarizasyona yanıt olarak salınan glutamattır. Fotoreseptörler en çok karanlıkta depolarize olurken, fototransdüksiyon hiperpolarizasyon ile gerçekleşir (48).

### **2.2.2.3 Dış Limitan Membran**

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle Müller hücrelerinin apikal yüzeyleri arasında bulunan bağlantılardan eksternal limitan membran (ELM) meydana gelir. Gerçek bir membran değildir. Fotoreseptör tabakayı dış nükleer tabakadan ayırır (45,52). İnterfotoreseptör mesafenin retinal tarafını etkin bir şekilde sınırlandırmaktadır. Periferde ELM ora serrataya ulaştığında pigment epiteli ile birleşir (45).

### **2.2.2.4 Dış Nükleer Tabaka**

Dış nükleer tabaka, fotoreseptör hücrelerin çekirdeklerini içerir ve foveolada en kalındır (48).

### **2.2.2.5 Dış Plexiform Tabaka**

Dış plexiform tabakayı; dış nükleer tabakadaki fotoreseptör hücreleri ile iç nükleer tabakadaki bipolar ve horizontal hücrelerin bağlantıları oluşturur. Buradaki sinyaller daha sonra bipolar hücreler tarafından iç plexiform tabakaya iletilir. Fotoreseptör hücrelerinin aksonları, sinyali dış plexiform tabakaya iletir ve retinadaki Henle tabakasını oluşturur. Fotoreseptör hücrelerinin terminalleri; fotoreseptör, bipolar ve yatay hücreler arasındaki sinapsları oluşturur.

### **2.2.2.6 İç Nükleer Tabaka**

Horizontal, bipolar, amakrin, interplexiform ve Müller hücrelerinin çekirdeği bu bölgede bulunur. Horizontal hücreler, dış plexiform tabakaya bakan iç nükleer tabakanın dış sınırı boyunca yer alırken, amakrin hücreler iç plexiform tabakaya bakar. Bipolar, interpleksiform ve Müller hücrelerinin çekirdekleri ise arada kalan bölgede yer alır.

Horizontal hücreler basil ve konilerin terminal genişlemelerinin yakınlarında yer alan multipolar hücrelerdir, bir adet uzun ve çok sayıda kısa uzantıları retina yüzeyine paralel uzanır (51). Horizontal hücrelerin üç alt tipi vardır. H1 hücreleri

büyük gövdelidir ve hem L (kırmızı) hem de M (yeşil) konlardan veri alırlar. H2 hücrelerinin üç kon tipi ile de sinaptik bağlantıları vardır ve her H2 hücresinin S (mavi) konlara özel bir sinaptik bağlantısı bulunmaktadır. H3 tipi ise yalnızca insan retinasında bulunan bir hücre tipidir (53).

Bipolar hücrelerin dendritleri dış pleksiform tabakasında koni ve basiller ile sinaps yaparken, aksonları ise iç pleksiform tabakada amakrin hücreler ve ganglion hücreleriyle sinaps yapar (51). Bipolar hücreler, görme yolunun ilk nöronlarıdır. Rodlar için özel ve tek tip bir bipolar hücre tipi mevcuttur ve her rod bipolar hücresi santral retinada 40- 50, periferde ise 15-20 rod sferülü ile bağlantılıdır (54).

Amakrin hücreler iç nükleer tabakanın en iç bölgesinde bulunur. Bu hücreler, bipolar hücreler ve gangliyon hücreleriyle iletişim halindedirler ve sinaptik bileşkelere etkileriyle horizontal hücreler gibi elektriksel iletinin modifikasyonunda rol alırlar (55). Birçok amakrin hücre ara nöronlardır ve görsel imgenin retinadan ayrılmadan önceki çözümlmelerine yardımcı olurlar (56).

#### **2.2.2.7 İç Plexiform Tabaka**

Bu tabaka; bipolar hücreler, amakrin hücreler, interpleksiform hücreler ve ganglion hücreleri arasındaki sinapsların yeridir ve ganglion hücrelerinin beyne uygun şekilde kodlanmış sinyaller gönderebilmesi için görsel bilginin kapsamlı bir şekilde işlendiği tabakadır (48,57).

Hareketin, parlaklığın, kontrastın veya renk tonundaki değişikliklerin tespiti bu tabakada gerçekleşirken, statik bilgi ağırlıklı olarak dış plexiform tabakada gerçekleşir.

İşlevsel bir bakış açısından, IPL ikiye ayrılabilir. Dış a katmanı (Cajal'ın 1 ve 2 alt katmanlarına karşılık gelir) ve iç b katmanı (Cajal'ın 3, 4 ve 5 alt katmanlarına karşılık gelir). OFF sinyalleri a katmanında işlenirken ON sinyalleri b katmanında işlenir. Gangliyon hücrelerinin OFF ve ON özellikleri genellikle onlara hakim olan bipolar hücrelerin tipi tarafından belirlenir. Bipolar hücreler ve ganglion hücreleri

çoğunlukla ya a (OFF) ya da b (ON) katmanlarıyla sınırlıdır. Amakrin hücreler ise bunlar arasında bağlantı oluşturur.(57)

#### **2.2.2.8 Ganglion Hücre Tabakası**

Bu tabaka yaklaşık 1.2 milyon gangliyon hücresinin yanı sıra "yer değiştirmiş" amakrin hücreler, astrositler, entotelyal hücreler ve perisitler de dahil olmak üzere bir dizi başka hücre tipini de içerir. Ganglion hücre tabakasının kalınlığı, perifoveal alanda en fazladır (60-80 µm), makula dışında (10-20 µm) ve foveolada yoktur(48). Ortalama 60 basil ve 2 koni hücresinin getirdiği sinyaller bir ganglion hücresi üzerinde birleşerek optik sinir lifleri ile beyne gönderilir (56).

Ganglion hücreleri, retinadaki hücre gövdelerinin en içteki katmanını oluşturur ve GCL olarak adlandırılan bu tabakadaki hücrelerin üçte ikisi ile dördte üçünü oluşturur (57). Ganglion hücrelerinin dendritleri, retinada işlenen tüm görsel bilgileri topladıkları IPL'de bulunur. Buradaki görsel bilgiler ganglion hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi tabakası ve optik sinir aracılığıyla beyne iletilir. Ganglion hücreleri çoğunlukla nörotransmitter olarak glutamat kullanır, ancak bazıları aynı zaman da Substans P de içerir (57).

W,X,Y hücreleri olarak adlandırılan üç tip ganglion hücresi bulunur. W hücreleri uyarıların çoğunu küçük bipolar hücreler ve amakrin hücreler aracılığı ile basillerden alırlar. W hücreleri; özellikle görme alanındaki bir yönde harekete duyarlıdır. X hücreleri, en fazla sayıda bulunan ganglion hücreleridir. Görsel imgenin ince detayları esas olarak X hücreleri tarafından iletilir. Aynı zamanda, her bir X hücresi en az bir koniden girdi aldığından, tüm renkli görmeden olasılıklar X hücreleri sorumludur. Y hücreleri ganglion hücreleri içinde en geniş olanıdır. Y hücreleri tahminen görsel alanın herhangi bir yerindeki yeni ortaya çıkan bir olayı, yeri hakkında kesin bir doğruluk olmaksızın sinir sistemine anlık olarak bildirir (56).

### **2.2.2.9 Retina Sinir lifi tabakası**

Retina sinir lifi tabakası myelinsiz lifler olan multipolar ganglion hücre aksonlarından oluşur (58). Ganglionik aksonlar, sinir lifi tabakası içinde optik sinir başına doğru ilerler. Periferde ince ve fark edilmesi zor olan sinir lifi tabakası, tüm retina ganglion akson liflerinin optik disk üzerinde birleşmesi sonucu diske doğru kalınlaşır. Aksonlara sinir lifi tabakasında astrositler eşlik eder ve Müller hücreleri ve internal limitan membran tarafından küçük demetlere ayrılır. Makuladan gelen aksonlar doğrudan diske doğru ilerleyerek papillomaküler “demet”i oluşturur. Temporal retinanın geri kalan aksonları, optik diske papillomaküler demet etrafında kavis yaparak ulaşır. Üst ve alt sinir lifleri, papillomaküler demete (65 µm) kıyasla çok daha kalındır (yaklaşık 200 µm) ve klinik muayenede, özellikle kırmızıdan yoksun ışıkta görülmesi daha kolaydır (48). Retina sinir lifi tabakası optik sinir başının dikey kutuplarında daha kalın, nazal ve temporal tarafta daha incedir (59).

### **2.2.2.10 İç Limitan Membran**

Müller hücre uzantıları, iç limitan membranı oluşturur (48). Retina iç yüzeyinde yerleşmiş, retina ile vitreusu birbirinden ayıran, gerçek bir bazal membrandır. Üç kısımdan oluşmuştur. İçten dışa; lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna (60). Optik disk kenarında astorglial hücrelerin bazal laminası olarak 50 nm kalınlıkla devam eder ve ‘Elschnig Membranı’olarak adlandırılır (61). Vitreus tabanı ya da fovea gibi bölgelerde ILM vitreal kortekse sıkı bağlantılar içermektedir.

### **2.2.2.11 Makula**

Makula sınırı; majör temporal arkatlar ile belirlenir ve çapı yaklaşık 5,5 mm dir ve görme alanının 15-20 derecesine karşılık gelir. Makula iç tabakaları perifer retinadan daha yüksek konsantrasyonda sarı ksantofil karatenoid pigmentleri lutein ve zeaksantin içerir (52,62).

Fovea, yaklaşık 1.0 mm çapında olup, merkezinde iç retina tabakalarının bulunmadığı ve tabanında koni fotoreseptörlerinin hücre gövdeleriyle kaplı olan

foveola bulunmaktadır (63). Foveola retinanın en ince kısmıdır ve ganglion hücresi yoktur, yalnız Müller hücreleri ile birlikte yüksek dansiteli kon fotoreseptörler ve onların nükleuslarından oluşur (62).

Umbo, foveanın tam merkezinde bir depresyondur, foveolar ışık reflesine karşılık gelir. Fovea kenarını çevreleyen 0,5 mm kalınlığında olan bölgeye parafovea denir. Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm kalınlığında olan bölgeye ise perifovea denir (52).

### **2.3 Optik Sinir**

Optik sinir, görme yollarının başlangıcı olan retinadan alınan parlaklık algısı, renk algısı, kontrast gibi bütün görsel bilgileri işlenebilecek bir formda beyine ileten kraniyal sinirdir. Optik sinir, yaklaşık 1,2 milyon ganglion hücresinden oluşur. Optik sinir; optik kiazma ve optik trakt yoluyla lateral genikulat cisime aksiyon potansiyellerini taşırlar.

Optik siniri oluşturan gangliyon hücrelerinin en az 3 farklı tipi mevcuttur. M hücreleri (Y hücreleri) optik sinir liflerinin %5 kadarını meydana getirir. Çapları büyük hücreler olup hızlı iletimde görev alır. Lateral genikulat nukleusta (LGN) magnoselüler tabakada sinaps yapar. Görsel uyarılardaki hızlı değişimlere ait bilgilerin merkeze iletiminde rol oynar. P hücreleri (X hücreleri) sinir liflerinin %55 kadarını meydana getirir. LGN'nin parvoselüler tabakasında sinaps yapar. Orta çaplı hücreler olup orta hızda iletimde görev alır. Ayrıca yüksek uzaysal frekanslı kontrast algılanmasından sorumludur. W hücreleri ise optik sinir liflerinin %40 kadarını meydana getirir. Yavaş iletimde rol alır. Düşük uzaysal frekansla ilişkili M hücreleri papilödem, optik nöropati ve serebral lezyonlarda yüksek uzaysal frekansla ilgili gangliyon hücrelerine göre daha erken dönemde ve daha çok etkilenir. Bu nedenle düşük uzaysal frekansla ilgili tanısal testler optik sinirdeki erken dönemdeki hasarların tespit edilmesi için önem taşır (64).

Optik sinir yaklaşık 4,5 - 5,0 cm uzunluğundadır ve dört anatomik bölüme ayrılmıştır: intraoküler kısım (1 - 2 mm), intraorbital kısım (25 - 30 mm),

intrakanaliküler kısım (5 - 9 mm) ve intrakraniyal kısım (9 - 10 mm). Optik sinirin çapı yaklaşık 1,5 - 2,0 mm arasındadır.

İntraokuler kısmı, lamina kribosa adı verilen 200 ila 300 küçük gözenekli açıklıktan skleraya girer. Bu segmentin başlıca beslenmesini kısa arka siliyer arterler sağlar. Optik diskte fotoreseptör olmadığı için ışık uyarısına yanıt vermez ve görme alanında kör noktayı oluşturur. Optik sinir başında 4 tip hücre vardır: Gangliyon hücre aksonları, astrositler, kapiller ilişkili hücreler ve fibroblastlar bulunur.

İntraorbital kısmı, intrakraniyal boşluktan globa kadar uzanan subaraknoid boşluk ve dura ile çevrilidir. Santral retinal arter ve santral retinal ven, optik sinirin ortasından papilladan başlayarak globun 3 mm arkasına doğru seyrederek. Optik sinirin S-şeklinde seyretmesi globun mobilitesine izin verir. Orbital apekte sinir kas kılıfından geçer ve optik kanala girer.

Optik sinirin intrakanaliküler segmenti yaklaşık 45 derecelik bir eğimle yukarı ve içe doğru hareket eder. Diafragma sella ve hipofiz bezinin üzerinde optik kiazmayı oluşturmak için karşı tarafla birleşene kadarki kısım intrakraniyal kısımdır. Bu intrakraniyal segmentin lateralinde internal karotid arter, üstte ise inferior frontal lob bulunur (65).

Optik sinirin göz ile bağlantılı olduğu bölgede posteriyör siliyer arter ile çevrelenmiştir. İntraorbital kısımda oftalmik arter optik sinirin altında konumlanır. Globun yaklaşık 10 mm gerisinden oftalmik arterden ayrılan santral retinal arter optik sinirin içerisine giriş yapar. Optik sinir orbitanın arka kısmında okülomotor sinirin alt dalı, nazosiliyer arter, abduşens siniri ve siliyer gangliyon ile komşuluk yapar. Optik kanalın içinden oftalmik arter ve karotiko sempatik pleksusun dalları geçer.

Optik sinirin beslenmesinde pial arterler görev alır. Ayrıca optik disk başında kısa posteriyör siliyer arterler tarafından oluşturulan Zinn-Haller halkası optik sinirin prelaminar, laminar ve retrolaminar tabakalarının beslenmesinde rol oynar. Santral retinal arter optik sinir içine girdiği bölümden optik diske kadar olan bölümün beslenmesine katkıda bulunur (64).

## **2.4 Multipl Skleroz Tanı ve Takibinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.4.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) Tanımı ve Özellikleri**

Manyetik rezonans görüntüleme, manyetik bir alanda radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesiyle oluşan bir görüntüleme yöntemidir. Enerji olarak radyo dalgaları kullanılan MRG' de veri kaynağı hücre sıvısı ve lipidlerin içerisindeki protonlardır. Hidrojen atomunun çekirdeği tek protondan oluşur ve güçlü manyetik alana sahiptir. İnsan vücudunda en çok bulunan element olan Hidrojen (H) atomu sinyal kaynağı olarak idealdir (66). Görüntülenecek bölgeye radyofrekans dalgası gönderilir. Protonlar radyofrekans dalgasından gelen enerjiyi alır ve enerjinin miktarına göre konumlarından sapma gösterirler (67). MR görüntülerini protonlardan yayılan sinyaller oluşturur.

Proton yoğunluğunu, T1 ve T2 relaksasyon sürelerini, doku duyarlılık değişimlerini, difüzyonu, sıcaklığı, hareket alanlarını, biyomekanik özellikleri, doku perfüzyonunu, elektrik akımlarını, oksijen seviyelerini ve anahtar biyokimyasal türlerin spektrumlarını yansıtan kontrastla görüntüler oluşturulabilir (67).

MR cihazı üç ana parçadan oluşur. Bunlar; veri toplama birimi, bilgisayar sistemi ve görüntüleme birimidir. Veri toplama bölümünü çok güçlü manyetik alan üreten mıknatıslar oluşturur. Ortasında hastanın içine sokulduğu bir tüneli vardır. İçinde, kesit alabilmek için ana manyetik alanı kontrollü olarak düşükçe değiştiren ek sargılar bulunur. Bu sargılara gradiyent sargılar adı verilir. Üç düzlemde yerleştirilmiş bu sargılar sayesinde hastanın pozisyonu değiştirilmeden her üç düzlemde de kesit alınabilir. Veri toplama bölümünün diğer önemli parçası radyofrekans sargılarıdır. Radyofrekans sargıları radyofrekans uyarısını gönderen ve sinyalleri toplayan aygıtlardır (66). Protonların eski haline gelme süresi T1, defaze olması ise T2 süresidir. T1 süresi T2'den daima daha uzundur. T1 ve T2 değerlerinin manyetik alanın gücüyle değiştiği bilinmektedir. MR görüntülerindeki doku kontrastı sadece sinyalin amplitüdünden değil, sinyalin sönüş süresi (T2) ve protonların eski

haline dönüş süresindeki (T1) farklılıklardan oluşturulur (68). T1 Spin eko (SE) sekanslar anatomiye en benzer görüntüleri sağlar. Sıvı oranı fazla olan örneğin BOS gibi yerler hipointens görülür. T2 Spin eko sekansında sıvıların sinyali intensitesi daha fazla olup beyaz cevher gri maddeden daha koyudur.

#### 2.4.2 MS'de MRG bulguları

MRG, multipl sklerozun (MS) tanısı ve izlenmesinde, invazif olmayan önemli bir görüntüleme yöntemidir (69,70). MS tanısında kullanılan MRG kriterleri ilk olarak 1988 yılında Paty tarafından ortaya konmuştur (71). Yeni tanı konulmuş MS hastalarının %95'inde beyin MRG'de anormallik vardır (72). MRG, MS ile ilgili klinik çalışmalarda tedaviye cevabın izlenmesinde de önemli bir role sahiptir. Konvansiyonel lezyon ölçümleri, EDSS Ölçeği ile ölçülen klinik durumla genel olarak zayıf korelasyonlar gösterir ve klinik ilerlemeyi öngörmeye güvenilmezdir (73).

Klinik izole sendrom tanısı (KİS) ve / veya şüpheli MS tanısı bulunan hastalar için takip görüntülemelerde kullanılabilmesi için bazal görüntüleme yapılmalıdır. Şiddetli optik nörit bulguları olduğunda orbital MRG çekilmelidir. Klinik izole sendrom hastalarının değerlendirilmesinde beyin MRG ile eş zamanlı çekilen servikal spinal kord MRG prognostik değere sahiptir.

Konvansiyonel proton yoğunluğu ve T2 ağırlıklı beyin görüntülerindeki MS plakları parlak alanlar olarak görünür ve sıklıkla T2-hiperintens lezyonlar olarak adlandırılır. Bu tür lezyonlar tipik olarak oval şekildedir ve çapı 5 mm veya daha fazladır. Beyindeki bu hiperintensiteler, çoğunlukla beyaz cevherde gri cevherden daha yaygındır. Lezyonlar genellikle periventriküler beyaz cevher bölgelerini, korpus kallosumun iç yüzeyini, juxtakortikal gri-beyaz kavşağı, infratentorial beyin bölgelerini ve omuriliği etkiler. Birçok hastada, lateral ventriküllere dik olan parmak benzeri hiperintensiteler görülebilir (69,72). T2-hiperintens lezyonların bazıları zamanla gerileyebilir ve azalabilir (74). MS'li hastalarda T2-hiperintens lezyonlar, değişen derecelerde inflamasyon, demiyelinizasyon, gliosis, ödem, Wallerian dejenerasyonu ve aksonal kaybı içerebilen altta yatan patoloji için spesifik değildir.

Beyin T2 lezyonları, EDSS kullanılarak ölçüldüğü gibi, klinik sakatlık ile genel olarak zayıf korelasyonlar göstermektedir (72,75). Bu, beyin dokusunun kompensatuar yetenekleri, klinik derecelendirme ölçeğinin sınırlamaları, T2 ağırlıklı görüntülerin diffüz hastalığı karakterize edememesi ve omurilik hastalığının varlığı gibi birçok faktöre bağlanmıştır. Bununla birlikte, T2-hiperintens lezyonların derecesi, MS hastalığının seyrinin başlangıcında klinik öneme sahiptir ve klinik olarak izole sendromdan relapsing remitting ms'ye dönüşümü öngörmeye prognostik bir değere sahiptir.

Kronik persistan T1-hipointens lezyonlar, yaygın beyin atrofisi ile orta derecede ilişkilidir (76). Hem kesitsel hem de uzunlamasına çalışmalar, tüm beyin T1-hipointens lezyon yükü ile nörolojik bozukluk arasında orta ila güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir (75). Sekonder Progresif (SP) MS ve Primer Progresif (PP) MS'li hastalar tipik olarak T2-hiperintens lezyonların bir oranı olarak RRMS'Lİ hastalara göre daha fazla T1-hipointens lezyon gösterir

### **2.4.3 Optik Koherens Tomografi**

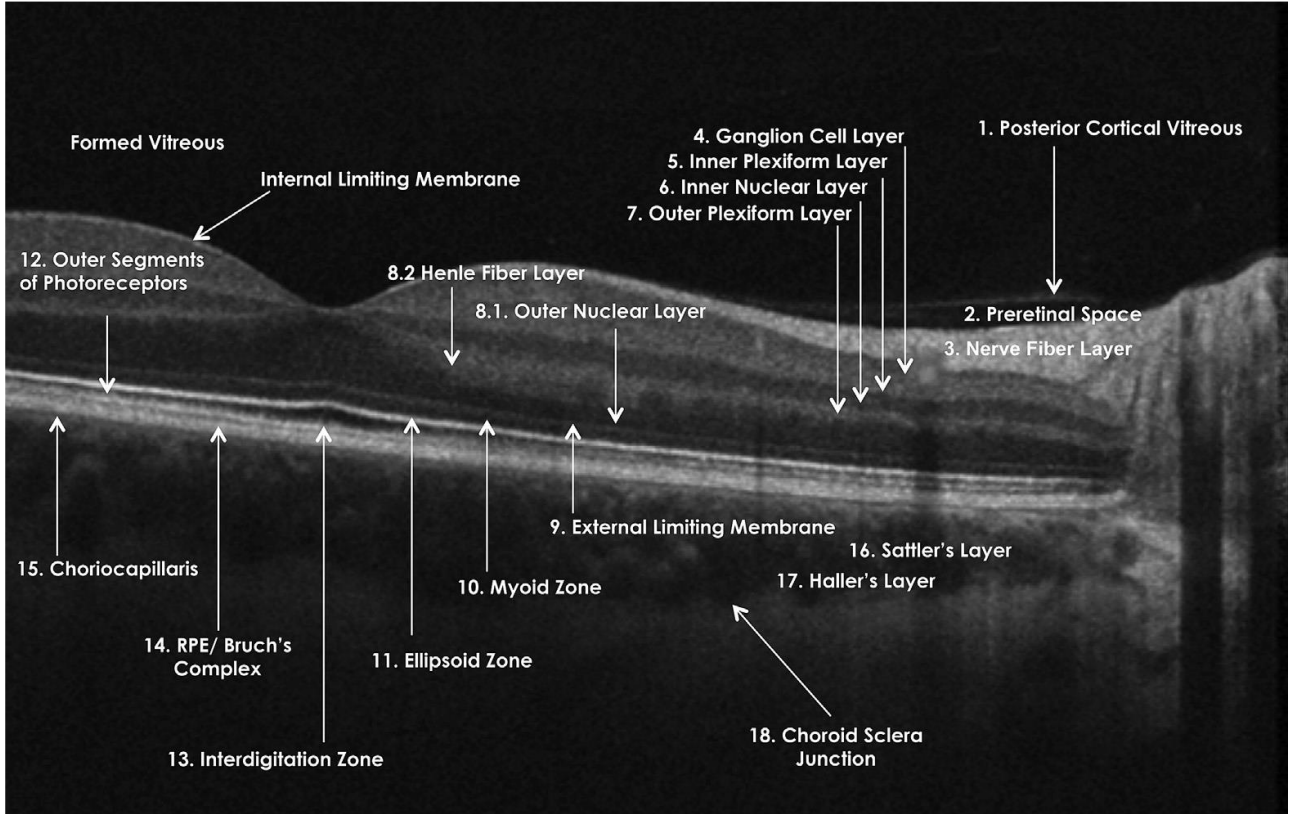
İlk olarak 1991'de kullanılmaya başlanan optik koherens tomografisi (OKT) gözün anatomisini in vivo şartlarda 10 mikron aralıklarla tomografik olarak inceleyebilen yüksek çözünürlüklü yardımcı tetkik modalitesidir. OKT'nin optik kesit alma kabiliyeti konfokal mikroskopik sistemlerinkine benzer. Bununla birlikte, konfokal mikroskopinin boyuna çözünürlüğü mevcut sayısal açıklığa bağlı olsa da, OKT'nin çözünürlüğü sadece ışık kaynağının uzunluğu ile sınırlıdır. Veri toplama hızını artırmak için yüksek hızlı, sürekli hareketli uzunlamasına tarama kullanılır ve enine tarama mekanizması iki boyutlu görüntülemeyi mümkün kılar (77). OKT, dokunun farklı katmanlarından yansıyan ışıklardaki gecikmeyi hesaplar (78).

Optik koherens tomografi teknikleri ile x-ışını ve manyetik rezonans teknikleri arasında temel bir fark vardır. OKT, balistik ve yakın balistik fotonlar kullanır. Yüksek aksiyal rezolüsyonda (5-7 mikron) görüntüler elde edilebilmektedir(79). Çekim sırasında OKT cihazından göze ve referans olarak kabul edilen cihazdaki yansıma sağlayan ortama(aynaya) ışık gönderilir ve yansımalar

arasındaki zamansal fark referans aynası verilerine bakılarak ölçülür (78). İki ana OKT yöntemi vardır: time domain (TD) –OKT ve spektral domain (SD) –OKT. SD-OKT daha fazla tercih edilir. Çünkü TD-OKT'de genellikle mekanik yollarla gerçekleştirilen derinlemesine tarama ihtiyacını ortadan kaldırır. Time domain OKT'lerde referans aynası hareketlidir. Spektral domain OKT'lerde ayna sabittir. Spektral domain OKT cihazları ile üç boyutlu görüntüler elde edilmektedir. Spektral domain OKT, yüksek hızı ile retinada transvers olarak çok sayıda veri elde ettiğinden, fokal patoloji atlanması ihtimalini de azaltır (78).

OKT görüntülerinde, dış nükleer tabaka genellikle dış pleksiform tabakadan 4 kat daha kalındır. Dış pleksiform tabakaya atfedilen hiperreflektif tabaka, yatay ve bipolar hücrelerin dendritleri olan koni pedikülleri ve çubuk küreleri arasındaki sinapslara karşılık gelir. Eksternal limitan membran ile elipsoid zon arasındaki hiporeflektif bölge OKT literatüründe myoid zon olarak tanımlanmıştır (80). Elipsoid zon, iç ve dış fotoreseptör segmenleri arasındaki arayüz olan hiperreflektif bir bölgedir. Bu zonun karşılığı fotoreseptörlerin elipsoid komponentidir. Elipsoid komponentte bol mitokondri bulunur ve yüksek reflektif potansiyele sahiptir (81). İnterdijitasyon zon; Verhoeff membranı olarak da bilinen dış hiperreflektif banttır (80,82). RPE/ Bruch membran kompleksi; iki hiperreflektif bant sağlıklı gözlerde genelde ayırdedilemez ve biri RPE'ye, biri de Bruch membranına karşılık gelir. Koroid EDİ OKT ile, farklı yansıtıcılıkta farklı katmanlar şeklinde gözlenebilir. Koroidin en iç kısmı nispeten hiporeflektiftir.

Ganglion hücre kalınlığının tahmini, yüksek miyoplarda olduğu gibi sinir lifi tabaka kalınlığının güvenilir bir şekilde ölçülemediği durumlarda glokomatöz hasarı test etmek için alternatif bir yöntem olarak önerilmiştir (83).



Şekil 2. Uluslararası Optik Koherens Tomografi İsimlendirme Paneli tarafından önerilen ve kabul edilen OKT anatomik yer işaretleri

#### 2.4.4 Optik Koherens Tomografi ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Retinadaki sinir aksonları lateral genikulat nükleus, mezensefalon, pretektum ve hipotalamus gibi pek çok beyin bölgesiyle sinaps yapmaktadır. Bu nedenle retina, MSS'nin bir uzantısıdır ve pek çok araştırmacı tarafından da “beyne açılan pencere” olarak nitelendirilmektedir (4).

MS, Alzheimer, Parkinson gibi hastalıklarda, hastalığın ilerlemesine paralel olarak retinada dejenerasyon tespit edilmiştir. Retinal tabakaların hızlı ve noninvaziv değerlendirilmesini sağlayan optik koherens tomografinin diğer pek çok nörodejeneratif hastalıkta, diagnostik ve prognostik bilgiler sağlamak açısından önemli olduğu düşünülmektedir (5).

Multipl sklerozlu hastaların retinasında perivasküler inflamatuvar infiltratlar ve iç retina tabakalarının atrofisi gibi inflamatuvar ve nörodejeneratif bulgular izlenmiştir (84–86). Spektral domain OKT kullanan çalışmalar, ON olmayan gözlerdeki retinanın sağlıklı kontrollerden daha ince peripapiller RNFL (pRNFL) gösterdiğini ortaya koymuştur (6–8). Relapsing remitting ve progresif MS'li hastalarda retina ganglion tabakası incelenmesi ile kontrastlı görme keskinliği skorları ile korelasyonunu gösterilmiştir (87).

MS'de OKT ile saptanan kayıp, EDSS skoru ile ve hastalık ilerlemesi ile ilişkilidir (88) MS'li hastalarda, akson sayısının bozulmadan kaldığı durumlarda bile, iç nükleer tabaka kaybı, ganglion hücre ve iç pleksiform tabaka (GCIPL) atrofisi saptanmıştır (89).

Hem GCIPL hem de pRNFL kalınlığını karşılaştıran bir çalışmada, ortalama GCIPL ortalama pRNFL'den daha iyi duyarlılığa sahip olduğu gösterildi (90). Optik nörit sonrası GCIPL kalınlığının azalması, uzun süreli görsel sonuç için prognostik bir değere sahiptir (9).

## **2.5 MS'te Göz Bulguları Değerlendirme Yöntemleri:**

Görme fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan yöntemler: görme keskinliği, renk görme, görme alanı, kontrast duyarlılığı gibi testlerdir. Kontrast görme keskinliği testi (Sloan tablosu) ve kontrast duyarlılık testi, MS'e bağlı görme bozukluklarını daha hassas şekilde değerlendiren testlerdir (91).

Görme keskinliği genelde standart görme eşelleri ile değerlendirilir. Birçok çalışmada, RNFL kaybı ile Snellen eşeline göre görme keskinliğinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (92–95).

MS hastalarında MR görüntüleme, genelde hastalık aktivitesi ve akson kaybı için kullanılan bir yöntemdir. MR görüntüleme ile, akson kaybı ve EDSS ile elde edilmiş özürülük skoru arasında bağlantı olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, akson kaybının engellilik progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (96).

Renkli görme, özellikle kırmızı desatürasyon ve düşük kontrastlı görme en belirgin şekilde etkilenir. Renk görme ve kontrast duyarlılığı başlangıçta normal görme keskinliği olan hastaların sırasıyla %87 ve% 51'inde bozulduğu izlenmiştir (3). MS hastalarının %45'inde Ishihara kartları ile yapılan renkli görmede kayıp olduğu görülmüştür (97).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1 Etik Kurul**

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/02/2021 tarih ve 2021/02-40 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların tamamından aydınlatılmış onam alınmıştır.

#### **3.2. Hasta Seçimi**

Bu çalışmada İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde 30/05/2020-01/04/2021 tarihleri arasında McDonald kriterlerine (34) göre MS tanısı almış, tetkikleri ve takipleri yapılan İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine refere edilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ön segment bakısı, ayrıntılı fundoskopik muayenesi ve optik koherens tomografi görüntülemesi yapılan olgular retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların sistemik hastalıkları ile oküler hastalık ve travma geçmişleri sorgulandı. Demografik veriler ve tüm tıbbi incelemeler kaydedildi. Nonsikloplejik refraksiyonu -6,00 dioptriden büyük olan, makuler dejenerasyon veya diğer makula hastalıkları olan, diyabetik veya hipertansif retinopatisi olan, görme alanında defekt veya fundoskopide saptanan glokomatöz optik sinir hasarı yaratmış glokomu olan,

görmeye azalma yaratabilecek katarakt gibi başka oküler hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu çalışmada toplam 94 olgunun 188 gözü incelenmiştir. Değerlendirilmeye alınan 94 olgunun 59'u (118 göz) McDonald kriterlerine göre MS tanısı almıştır, geri kalan 35 olgu (70 göz) ise İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine müracaat eden, refraksiyon kusuru dışında başka herhangi bir oftalmolojik ya da nörolojik patolojisi bulunmayan olgulardır. Bu 35 olgu, kontrol grubunu oluşturmuştur.

### **3.3. Birincil Sonuç Değişkenleri**

MS hastalarında optik koherens tomografi yardımıyla total maküler volümün, makula retina sinir lifi tabakası, makula gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, fovea dış plexiform tabaka ve fovea dış nükleer tabaka volümleri hesaplanmıştır. Bu değerler kontrol grubundan elde edilen değerler ile karşılaştırılmıştır.

### **3.4. İkincil Sonuç Değişkenleri**

Total maküler volümün; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, kranial MRG'deki T2 hiperintens lezyon sayısı ve EDSS skoru (41) ile ilişkisi incelenmiştir.

### **3.5. Oküler Muayene ve Veriler**

Tüm hastaların dosya kayıtlarından oftalmolojik muayene bulguları retrospektif olarak incelendi. Olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDK), intraoküler basınç, nonsikloplejik refraksiyon, ön segment ve fundus muayenesi ve SD-OKT tetkiki değerlendirildi. EİDK snellen eşeli ile 6 metre uzaklıktan yapıldı ve istatistiksel analiz için logMAR'a çevrildi.

### 3.6. Optik Kohorens Tomografi Değerlendirilmesi

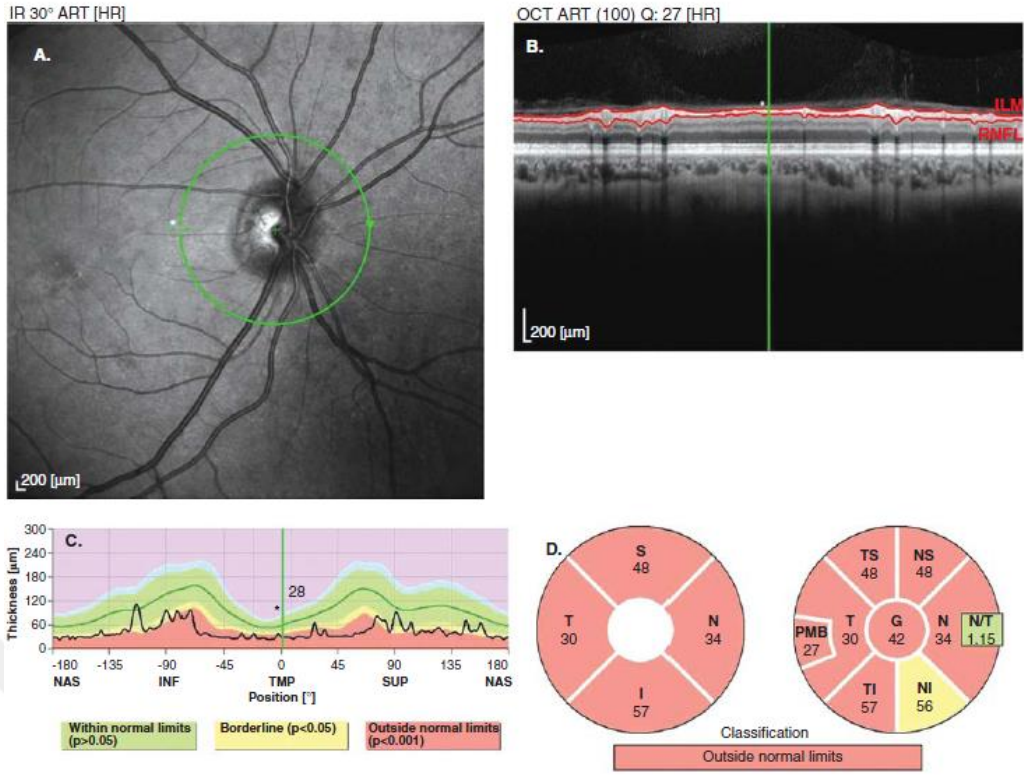
Çalışmaya alınan hastaların tamamının Spektral Domain Optik Kohorens Tomografisi (SD-OKT) çekimi aynı cihaz ile (Spektralis HRA+OKT; Heidelberg, Almanya) tecrübeli bir teknisyen tarafından yapıldı. ETDRS'ye göre (98) kullanıcıdan bağımsız olarak fovea merkezli zon haritasının otomatik olarak hizalanması ile kadranslar oluşturuldu. Segmentasyon analizi ile çizilen tabaka sınırları kontrol edildi ve hatalı çizim olan olgularda manuel olarak düzeltme yapıldı. Görüntülere otomatik segmentasyon analizi uygulandı.

Heidelberg Eye Explorer'ın 'kalınlık profili (thickness profile)' fonksiyonu kullanılarak; total maküler volum, makula retina sinir lifi tabakası, makula gangliyon hücre, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, fovea dış plexiform tabaka ve fovea dış nükleer tabaka volümleri otomatik olarak ölçüldü ve kaydedildi.

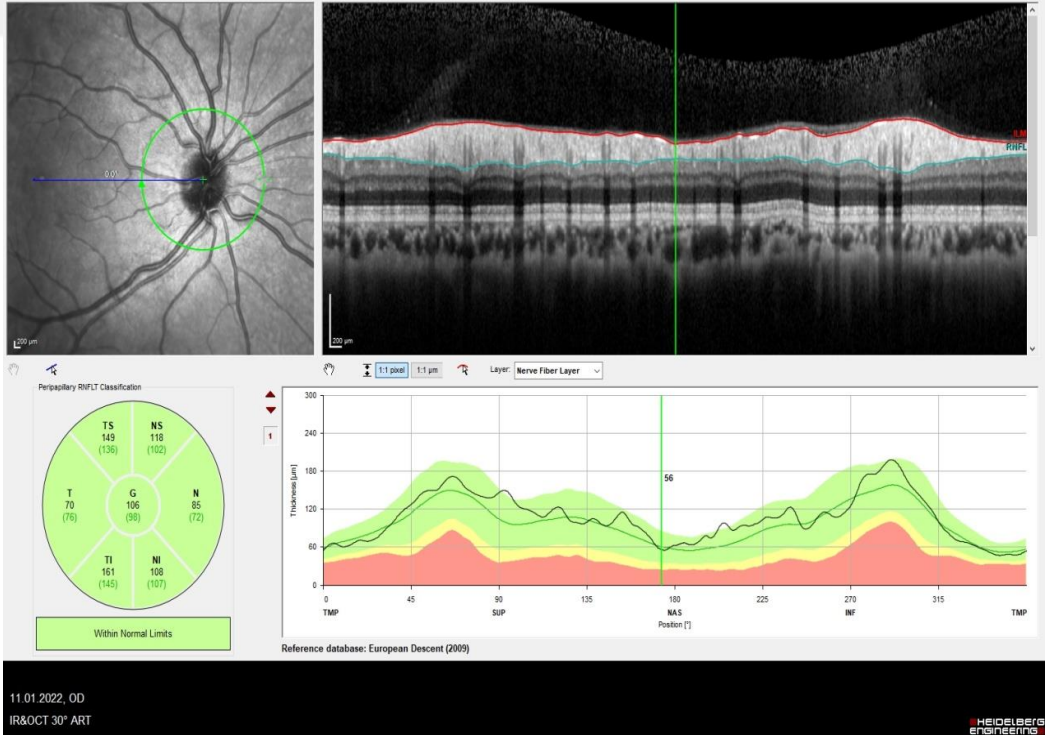
ETDRS tarafından tanımlanan (98), retinal kalınlığın 9 alt kadranda verildiği ,SD-OKT' deki retinal kalınlık harita analiz protokolü kullanıldı. Spectralis yazılımı ile retina tabakalarının otomatik segmentasyonundan sonra, foveada 1, 3 ve 6 mm çapında eşmerkezli daireler ortalandı.

RNFL kalınlığı çeyrek başına  $\mu\text{m}$  olarak ölçülürken, hacim taraması  $\text{mm}^3$  cinsinden ölçümü yapıldı.

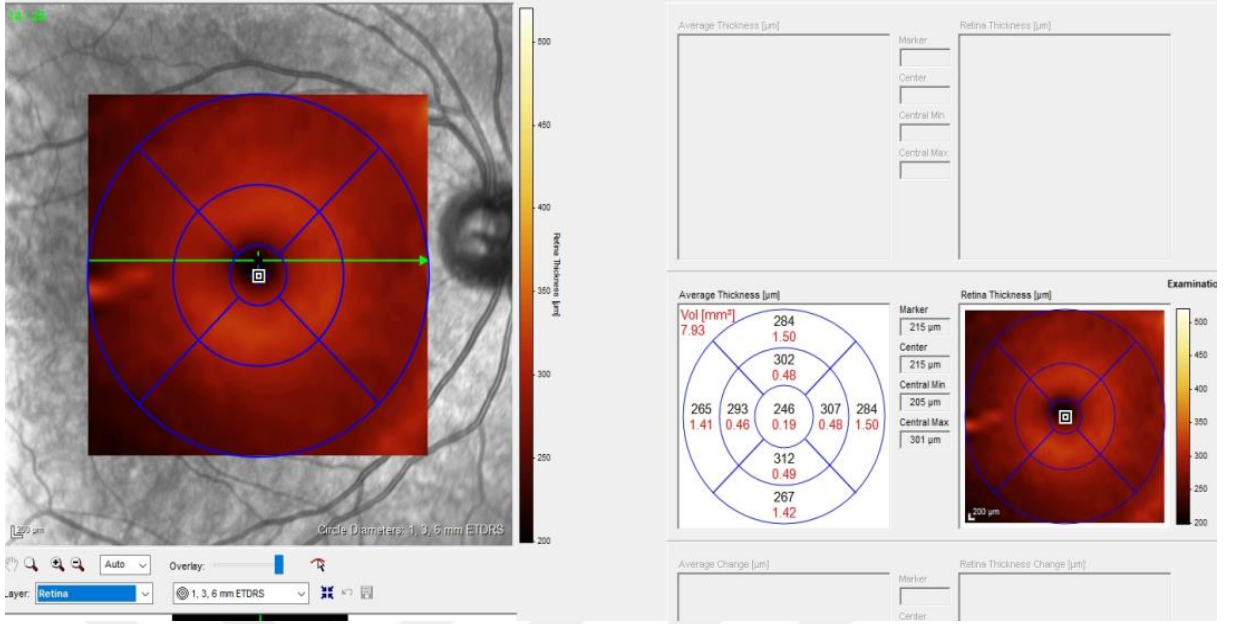
Optik disk merkezli halkada RNFL kalınlığı 768 lokasyonda ölçülmüştür. Veriler, peripapiller maküler demet de dahil olmak üzere tüm retina tabakaları için RNFL kalınlığının mikrometresi cinsinden ifade edilmiştir. Temporal (T), superior (S), inferior (I), nasal (N) , temporal superior (TS), nasal superior (NS), nasal inferior (NI) ve temporal inferior(TI) şeklinde kadranslara ayrılmıştır.



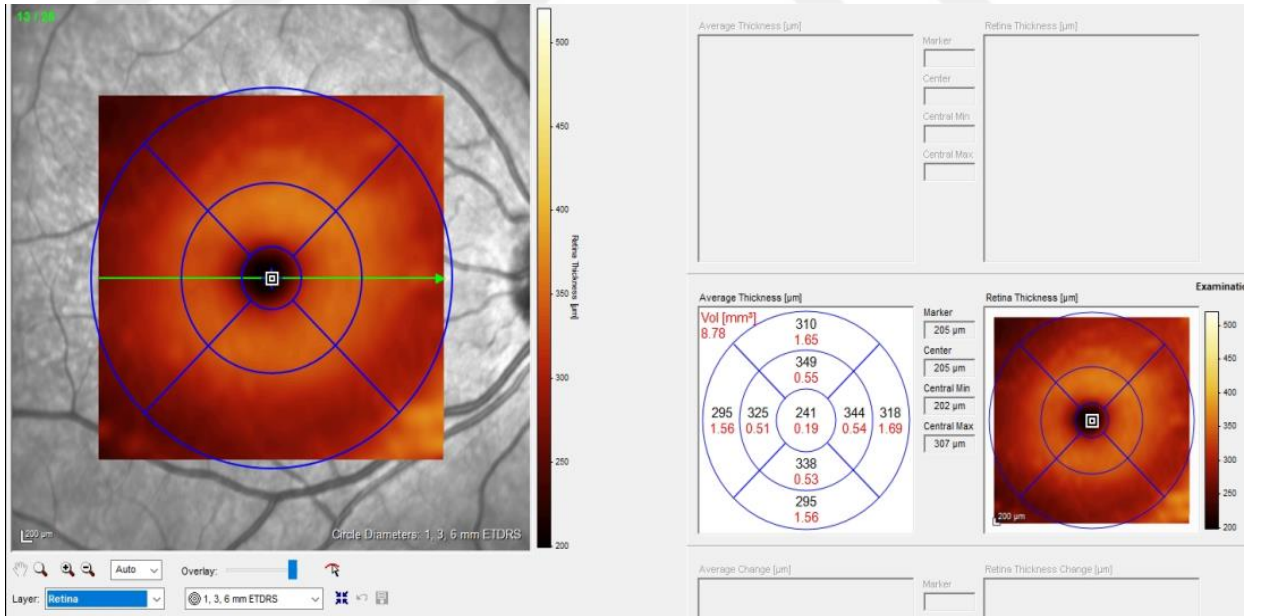
Şekil 3. Sağ gözde ON öyküsü olan bir hastada yapılan OKT



Şekil 4. Sağ göz sağlıklı kontrol hastasında yapılan OKT



Şekil 5. MS hastasının sağ göz total maküler volumünün ölçülmesi



Şekil 6. Sağlıklı kontrol grubunun sağ göz total maküler volum ölçümü

### **3.7. EDSS Skoru Değerlendirilmesi**

Nöroloji uzmanı tarafından yapılan detaylı muayene ile hastaların EDSS skoru hesaplandı. EDSS 10 basamaklı, basamak artıkça kötüleşmeyi gösteren bir ölçektir. Bu ölçeğe göre; 0 normal nörolojik muayeneyi, 1-3 arası; hafif özürölülük ve ona hiç bulgu eşlik etmemesi ya da yürümede minimal bozulmayı ifade eder. 3.5-5.5 orta derecede bir özürölülüğü gösterir ve yürümede belirgin bozulma mevcuttur. 6 ise 100 metre yürümek için bastona ihtiyaç duyar. 8 tekerlekli sandalyeye mutlak bağımlılığı gösterir. EDSS 10 ise MS nedeni ile ölümü ifade eder (41).

### **3.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Çalışmaya dahil edilen 59 MS tanılı hastanın merkezimizde daha önceden rutin protokole uygun olarak (aksiyel T1, T2, FLAIR, sagittal FLAIR) çekilmiş olan kranial MRG'deki (Siemens Aera 1,5 Tesla) T2 hiperintens lezyonlar Nöroloji Uzmanı tarafından değerlendirildi.

### **3.9. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS 22 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için sayı, yüzde kullanılarak sunuldu. Verilerin normal dağılımı uyumu Kolmogorov Smirnov ile test edildi. Hasta ve kontrol grupları arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fisher's exact testleri, sürekli değişkenler için Mann Whitney U testleri kullanıldı. Optik nörit olan, olmayan ve kontrol grupları arası karşılaştırmada Kruskall Wallis testi kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

## 4.BULGULAR

Hasta grubunda yer alan 59 kişi ve kontrol grubunda yer alan 35 kişi toplam 188 göz çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması  $38,6\pm 10,6$  yıl, sağlıklı kontrol grubunun  $37,5\pm 8,2$  yıldır. Hastaların %83,1'i ve kontrol grubunun %65,7'si kadındır. 17 hastada (% 28,8) optik nevit öyküsü saptanmıştır. ON öyküsü olan hastaların ortalama hastalık süreleri  $11,4\pm 8,5$  yıl olarak hesaplanmıştır. ON öyküsü olmayan hastaların ortalama hastalık süreleri  $10,3\pm 8,5$  yıl olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılanların demografik ve bazı tanımlayıcı klinik özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 4).

Tablo4. Multipl skleroz hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	<b>MS (n=59)</b>	<b>Kontrol (n=35)</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
<b>Cinsiyet</b>		
<i>Kadın</i>	49(83,1)	23(65,7)
<i>Erkek</i>	10(16,9)	12(34,3)
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>
<b>Yaş</b>	$38,6\pm 10,6$	$37,5\pm 8,2$
<b>Hastalık süresi(yıl)</b>		
<i>ON öyküsü olan</i>	$11,4\pm 8,5$	
<i>ON öyküsü olmayan</i>	$10,3\pm 8,5$	
<b>EDSS</b>		
<i>ON öyküsü olan</i>	$2,4\pm 1,2$	
<i>ON öyküsü olmayan</i>	$1,7\pm 0,9$	
<b>MR lezyon sayısı</b>		
<i>ON öyküsü olan</i>	$18,5\pm 11,4$	
<i>ON öyküsü olmayan</i>	$21,1\pm 16,5$	

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve OKT ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 5’de gösterilmiştir. Total maküler hacim ve renkli görme düzeyi ile mRNFL, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka hacminin kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. OKT ölçümlerinde, pRNFL(TEM), pRNFL(TI), pRNFL(TS), pRNFL(NS) ve pRNFL(NAS) kalınlıklarının hasta grubunda kontrol grubuna göre daha ince olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

ON öyküsü olan ve olmayan hastaların demografik, klinik özellikleri ve OKT ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 6’da verilmiştir. ON öyküsü olmayan hastaların pRNFL kalınlıklarının ON öyküsü olan gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p=0,025$ ). ON öyküsü olan hastaların pRNFL değeri  $94,5\pm 17,5$   $\mu\text{m}$  iken, ON öyküsü olmayan hastaların  $103,9\pm 12,2$   $\mu\text{m}$ ’dir. mRNFL, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka hacminin ON öyküsü olmayan hastalarda daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Dış nukleer tabaka değerinin ise ON öyküsü olan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p:0,015$ ). OKT ölçümlerinde PRNFL (TEM), PRNFL (TI) kalınlığının ON öyküsü olmayan hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Tablo 5: Hasta-kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin ve OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

	<b>Hasta (n=59)</b>	<b>Kontrol (n=35)</b>	<b>p</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	49(83,1)	23(65,7)	0,055
Erkek	10(16,9)	12(34,3)	
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>p</b>
Yaş	38,6±10,6	37,5±8,2	0,670
Görme keskinliği(logMAR)	0,057±0,19	0±0	<0,001
TMV (mm <sup>3</sup> )	8,44±0,41	8,78±0,38	<0,001
Renkli görme	13,5±3,4	15±0	<0,001
mRNFL(mm <sup>3</sup> )	0,86±0,2	0,93±0,1	<0,001
Ganglion hücre tabakası (mm <sup>3</sup> )	1±0,14	1,13±0,09	<0,001
İç Pleksiform (mm <sup>3</sup> )	0,83±0,09	0,91±0,07	<0,001
İç Nukleer (mm <sup>3</sup> )	1±0,07	0,99±0,08	0,173
Dış Pleksiform (mm <sup>3</sup> )	0,8±0,07	0,8±0,05	0,132
Dış Nukleer (mm <sup>3</sup> )	1,71±0,17	1,76±0,18	0,071
pRNFLTemporal (µm)	62,9±15,6	71±9,76	<b>0,002</b>
pRNFLTemporal-inferior(µm)	129,9±30,4	148,4±18,04	<0,001
pRNFLTemporal-süperior(µm)	129,9±21,4	142,9±18,8	<0,001
pRNFLNasal-süperior(µm)	105,2±19,4	111,8±19,2	<b>0,001</b>
pRNFLNasal(µm)	71,02±17,04	78,9±14,2	<b>0,002</b>
pRNFLNasal-inferior(µm)	108,1±24,1	114,3±25,2	0,168
pRNFL(µm)	101,2±14,5	111,9±12,3	<0,001

Tablo 6. ON öyküsü olan ve ON öyküsü olmayan MS hasta gruplarının demografik, klinik özelliklerinin ve OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

	<i>ON olan MS hastalar (n=17)</i>	<i>ON olmayan MS hastalar (n=42)</i>	<i>P</i>
	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	
<i>Cinsiyet</i>			
Kadın	14(82,4)	35(83,3)	0,928
Erkek	3(17,6)	7(16,7)	
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	<i>p</i>
Yaş	34,4±9,2	40,4±10,8	0,074
Hastalık süresi	11,4±8,5	10,3±8,5	0,632
MR lezyon sayısı	22,05±12,7	22,8±13,4	0,626
EDSS	2±1,1	2,3±1,04	0,120
Görme keskinliği(logMAR)	0,13±0,31	0,029±0,12	0,057
TMV (mm <sup>3</sup> )	8,33±0,43	8,78±0,38	0,110
Renkli görme	12,3±4,7	14,02±2,6	0,148
mRNFL(mm <sup>3</sup> )	0,77±0,17	0,89±0,20	<b>0,008</b>
Ganglion hücre tabakası (mm <sup>3</sup> )	0,94±0,18	1,02±0,11	<b>0,044</b>
İç Pleksiform (mm <sup>3</sup> )	0,78±0,1	0,84±0,07	<b>0,015</b>
İç Nukleer (mm <sup>3</sup> )	1,01±0,08	0,99±0,07	0,130
Dış Pleksiform (mm <sup>3</sup> )	0,81±0,07	0,81±0,07	0,931
Dış Nukleer (mm <sup>3</sup> )	1,77±0,12	1,69±0,18	<b>0,015</b>
pRNFLTemporal (µm)	53,4±15,1	66,8±14,2	<b>&lt;0,001</b>
pRNFLTemporal-inferior(µm)	117,4±34,04	135±27,4	<b>0,007</b>
pRNFLTemporal-süperior(µm)	123,9±27,5	132,4±17,9	0,137
pRNFLNasal-süperior(µm)	101,2±22,6	106,8±17,5	<b>0,220</b>
pRNFLNasal(µm)	68,2±15,2	72,2±17,7	0,254
pRNFLNasal-inferior(µm)	102,7±22,2	110,2±24,7	0,175
pRNFL(µm)	94,5±17,5	103,9±12,2	<b>0,025</b>

Tablo 7. ON olan, ON olmayan hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin ve OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

	<i>ON olan MS hastaları</i>	<i>ON olmayan MS hastaları</i>	<i>Kontrol grubu</i>	<i>p</i>			
				<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	Tüm gruplar *
<i>Cinsiyet</i>							
Kadın	14(82,4)	35(83,3)	23(65,7)	0,158	0,928	0,330	0,074
Erkek	3(17,6)	7(16,7)	12(34,3)				
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>				
Yaş	34,4±9,2	40,4±10,8	37,5±8,2	0,140	0,074	0,230	0,235
Görme keskinliği(logMAR)	0,13±0,3	0,03±0,11	0±0	<0,001	0,057	0,001	0,001
TMV (mm <sup>3</sup> )	8,33±0,43	8,5±0,43	8,78±0,38	<0,001	0,110	0,001	<0,001
Renkli görme	12,3±4,7	14,02±2,6	15±0	<0,001	0,148	<0,001	<0,001
mRNFL(mm <sup>3</sup> )	0,77±0,17	0,89±0,20	0,93±0,10	<0,001	0,008	<0,001	0,001
Ganglion hücre tabakası (mm <sup>3</sup> )	0,94±0,18	1,02±0,11	1,13±0,10	<0,001	0,044	<0,001	<0,001
İç Pleksiform (mm <sup>3</sup> )	0,78±0,1	0,84±0,07	0,91±0,07	<0,001	0,015	<0,001	<0,001
İç Nukleer (mm <sup>3</sup> )	1,01±0,08	0,99±0,07	0,99±0,08	0,097	0,130	0,020	0,570
Dış Pleksiform (mm <sup>3</sup> )	0,81±0,07	0,81±0,07	0,8±0,05	0,321	0,931	0,196	0,195
Dış Nukleer (mm <sup>3</sup> )	1,77±0,12	1,69±0,18	1,76±0,18	0,013	0,015	0,835	0,014
pRNFLTemporal (µm)	53,4±15,1	66,8±14,2	71±9,76	<0,001	<0,001	<0,001	0,154
pRNFLTemporal-inferior(µm)	117,4±34,04	135±27,4	148,4±18,04	<0,001	0,007	<0,001	0,003
pRNFLTemporal-süperior(µm)	123,9±27,5	132,4±17,9	142,9±18,8	<0,001	0,137	<0,001	<0,001
pRNFLNasal-süperior(µm)	101,2±22,6	106,8±17,5	111,8±19,2	0,002	0,220	0,003	0,006
pRNFLNasal(µm)	68,2±15,2	72,2±17,7	78,9±14,2	0,004	0,254	0,003	0,010
pRNFLNasal-inferior(µm)	102,7±22,2	110,2±24,7	114,3±25,2	0,164	0,175	0,066	0,399
pRNFL(µm)	94,5±17,5	103,9±12,2	111,9±12,3	<0,001	0,025	<0,001	<0,001

ON öyküsü olan hastalar, ON öyküsü olmayan hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve OKT ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir. ON öyküsü olan hasta, ON öyküsü olmayan hasta ve kontrol gruplarının görme keskinliği ve total makuler volum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu; yapılan post-hoc analizlerde bu farklılığın ON öyküsü olan hasta – kontrol grupları ve ON öyküsü olmayan hasta - kontrol grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı saptanmıştır ( $p<0,017$ ). Yapılan analizlerde gruplar arasında renkli görme düzeyi açısından anlamlı farklılık olduğu; bu farklılığın ON öyküsü olan hasta – kontrol grupları ve ON öyküsü olmayan hasta - kontrol grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Gruplar arasındaki karşılaştırmada; mRFNL, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka değerlerinin ve dış nukleer tabaka değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Yapılan post-hoc analizlerde mRFNL, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka ve dış nukleer tabaka değerlerindeki farklılığın ON olan hasta – kontrol grupları ve ON olmayan hasta - kontrol grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Yapılan OKT ölçümlerinden; pRNFL (TEM), pRNFL (TI), pRNFL (TS), pRNFL (NS) ve pRNFL (NAS) kalınlık değerleri için üç grup arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Post-hoc analizinde pRNFL (TI) değerindeki farklılığın ON öyküsü olan ve olmayan, ON öyküsü olan hasta – kontrol, ON öyküsü olmayan ve kontrol grupları; pRNFL (TEM) değerindeki farklılığın ON öyküsü olan ve olmayan, ON öyküsü olan hasta – kontrol grupları; pRNFL (TS), pRNFL (NS) ve pRNFL (NAS) değerlerindeki farklılığın ON öyküsü olmayan hasta – kontrol grupları ve ON öyküsü olan hasta – kontrol gruplarından olduğu tespit edildi. ON öyküsü olan hasta grubunda pRNFL(NAS) kontrol grubuna göre daha ince olduğu bulunmuştur. pRNFL değeri için üç grup arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. Post-hoc analizde bu farklılığın ON öyküsü olan hasta – kontrol grupları ve ON öyküsü olmayan hasta-kontrol grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Tablo 8. Hastaların klinik özelliklerinin ilişkisi

	ON olan hastalar		ON olmayan hastalar		Tüm hastalar	
	Total makular volum		Total makular volum		Total makular volum	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Görme keskinliği	-0,479	<b>0,004</b>	-0,135	0,219	-0,267	<b>0,003</b>
EDSS	-0,657	<b>&lt;0,001</b>	-0,352	<b>0,001</b>	-0,453	<b>&lt;0,001</b>
MR lezyon sayısı	-0,590	<b>&lt;0,001</b>	-0,632	<b>&lt;0,001</b>	-0,618	<b>&lt;0,001</b>
pRNFL	0,753	<b>&lt;0,001</b>	0,507	<b>&lt;0,001</b>	0,584	<b>&lt;0,001</b>
	Hastalık süresi		Hastalık süresi		Hastalık süresi	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Total makuler hacim	0,045	0,802	-0,292	<b>0,007</b>	-0,188	<b>0,041</b>
pRNFL	0,028	0,875	-0,314	<b>0,004</b>	-0,215	<b>0,019</b>

Tablo 8’de hastaların bazı klinik parametrelerinin ilişkisi gösterilmiştir. ON öyküsü olan hastalarda total makuler volum ile görme keskinliği ( $r:-0,479, p:0,004$ ) ve MR lezyon sayısı arasında orta düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,590, p<0,001$ ), EDSS ile yüksek düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,657, p<0,001$ ) ve pRNFL ile yüksek düzeyde pozitif korelasyon ( $r:0,753, p<0,001$ ) tespit edilmiştir.

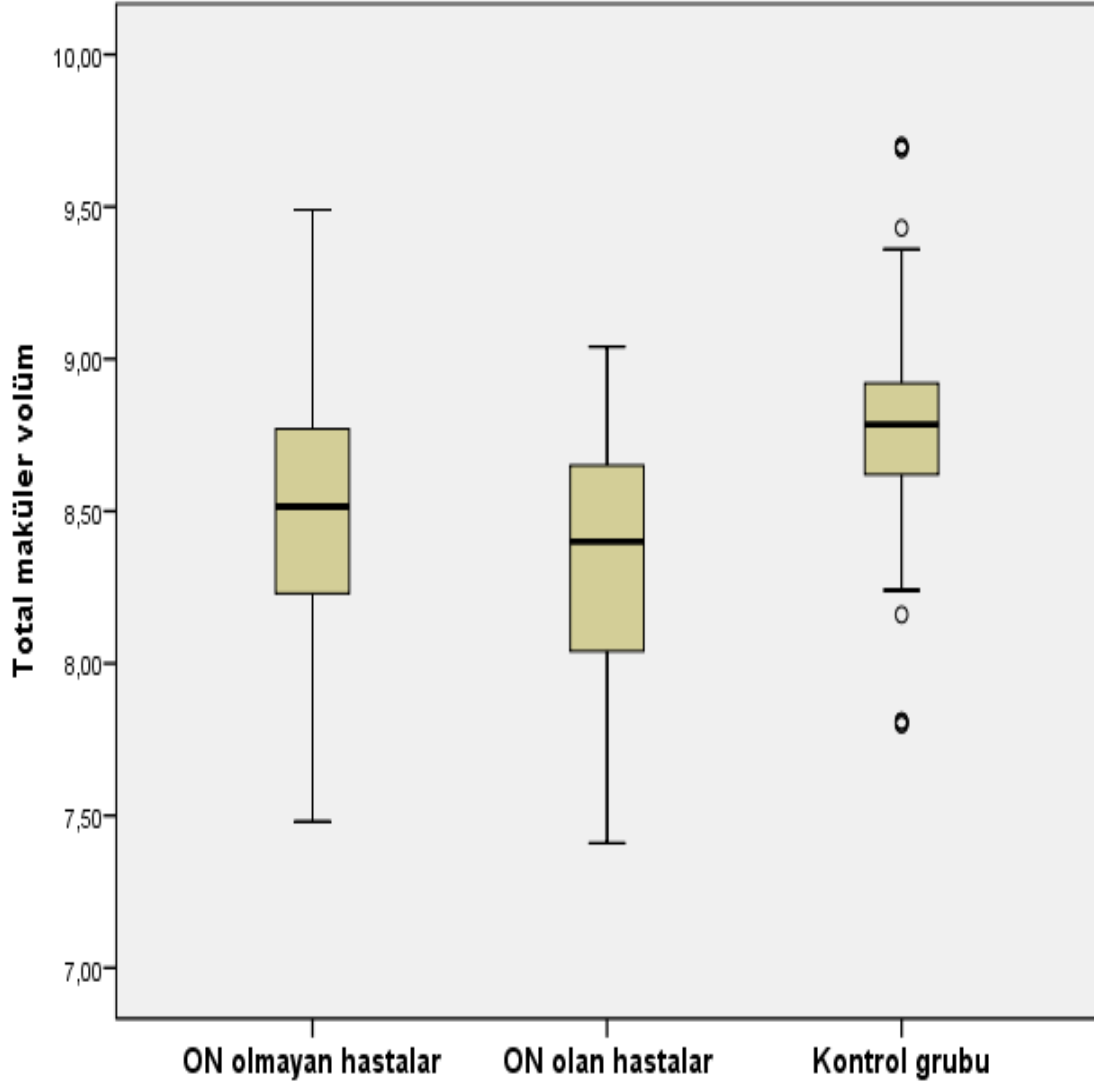
ON öyküsü olmayan hastalarda total makuler volum ile MR lezyon sayısı arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,632, p<0,001$ ), EDSS ile zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,352, p<0,001$ ) ve pRNFL ile orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r:0,507, p<0,001$ ) saptanmıştır.

Tüm hastalarda total makuler volum ile görme keskinliği arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,267, p:0,003$ ); ve MR lezyon sayısı arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,618, p<0,001$ ), EDSS ile orta düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,453, p<0,001$ ) ve pRNFL ile orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r:0,584, p<0,001$ ) bulunmuştur.

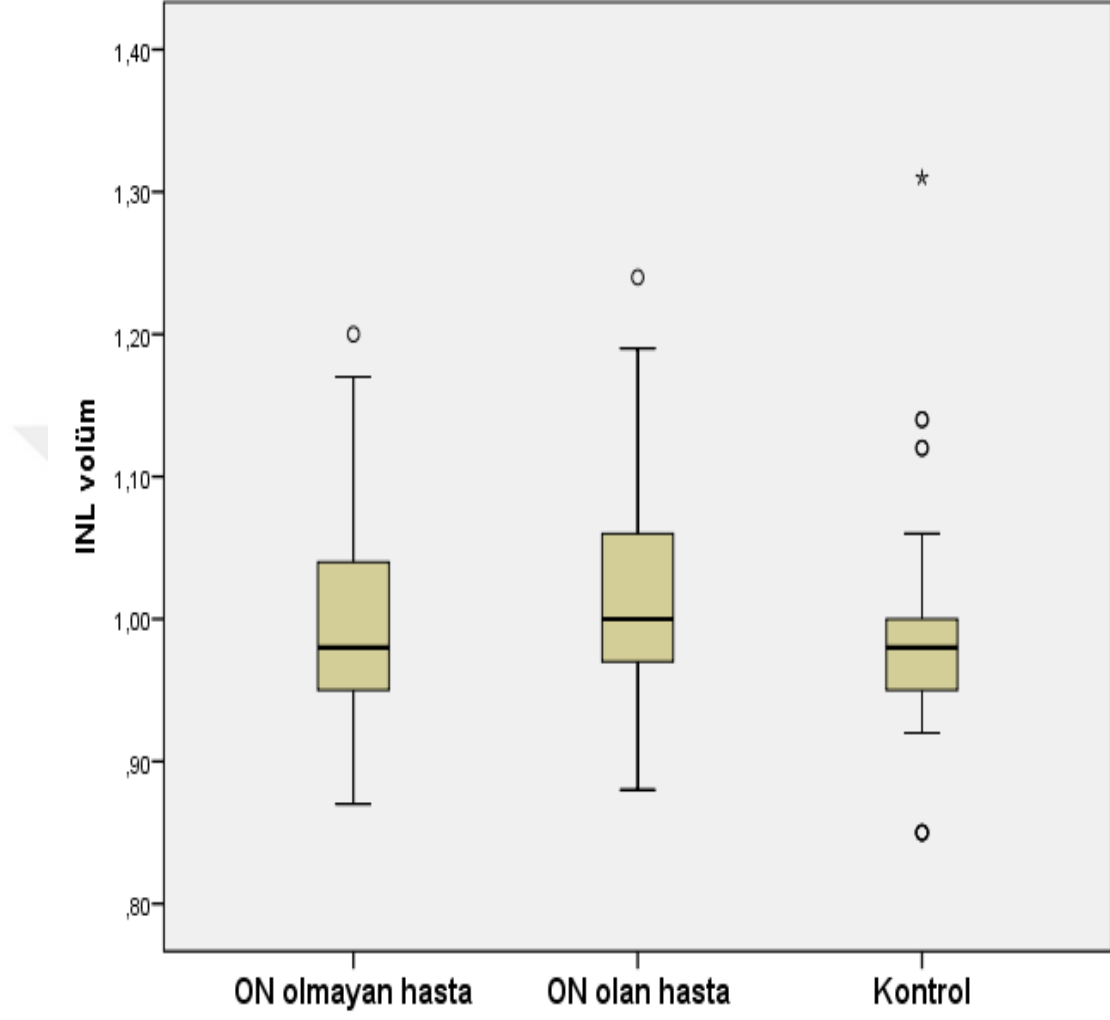
Hastalık süresi ile total makuler volum arasında ON öyküsü olmayan hastalarda zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,292, p:0,007$ ) tüm hastalarda çok zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,188, p:0,041$ ) saptanmıştır.

Hastalık süresi ile pRNFL arasında ON öyküsü olmayan hastalarda zayıf düzeyde negatif korelasyon( $r:-0,314,p:0,004$ ) ve tüm hastalarda zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r:-0,215, p:0,019$ ) saptanmıştır.

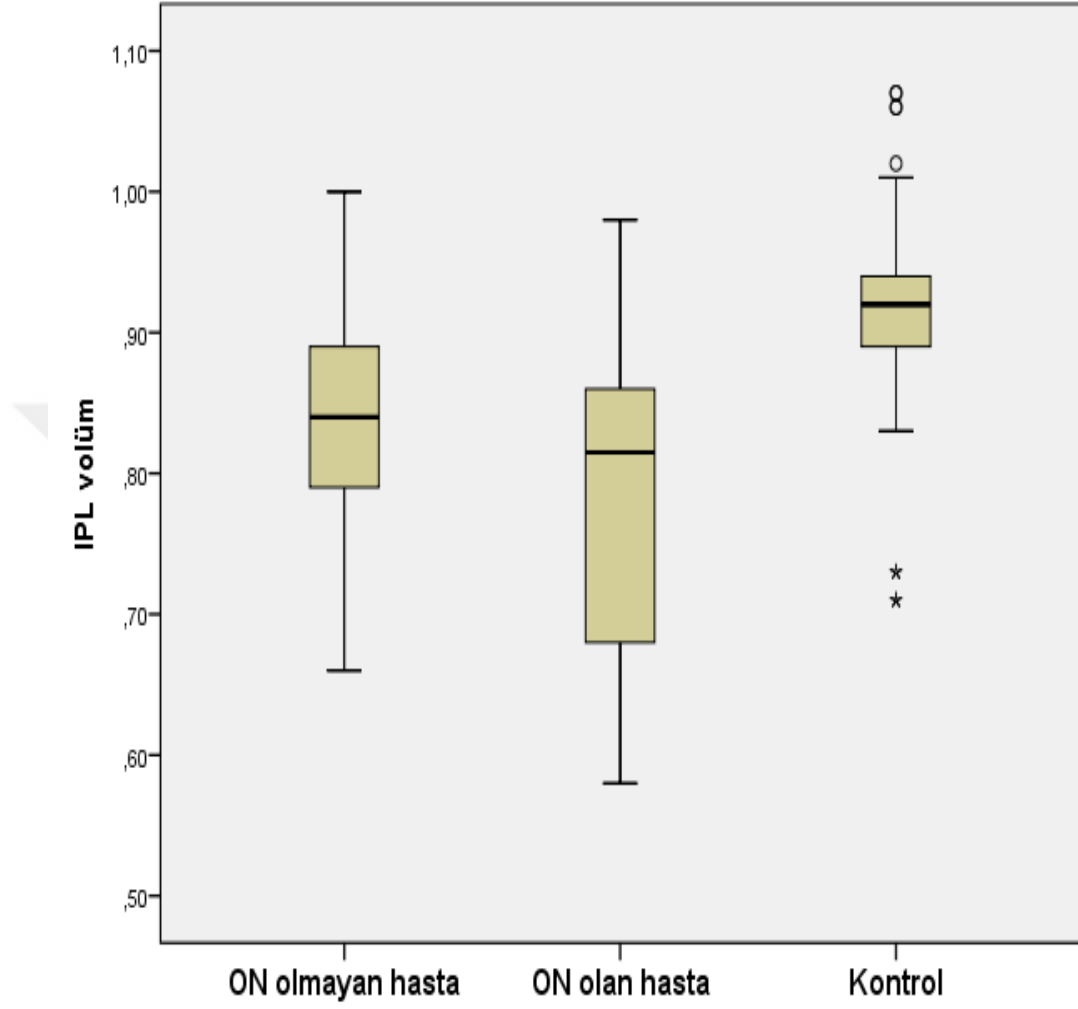
Grafik 1. Total maküler volümün gruplara göre dağılımı



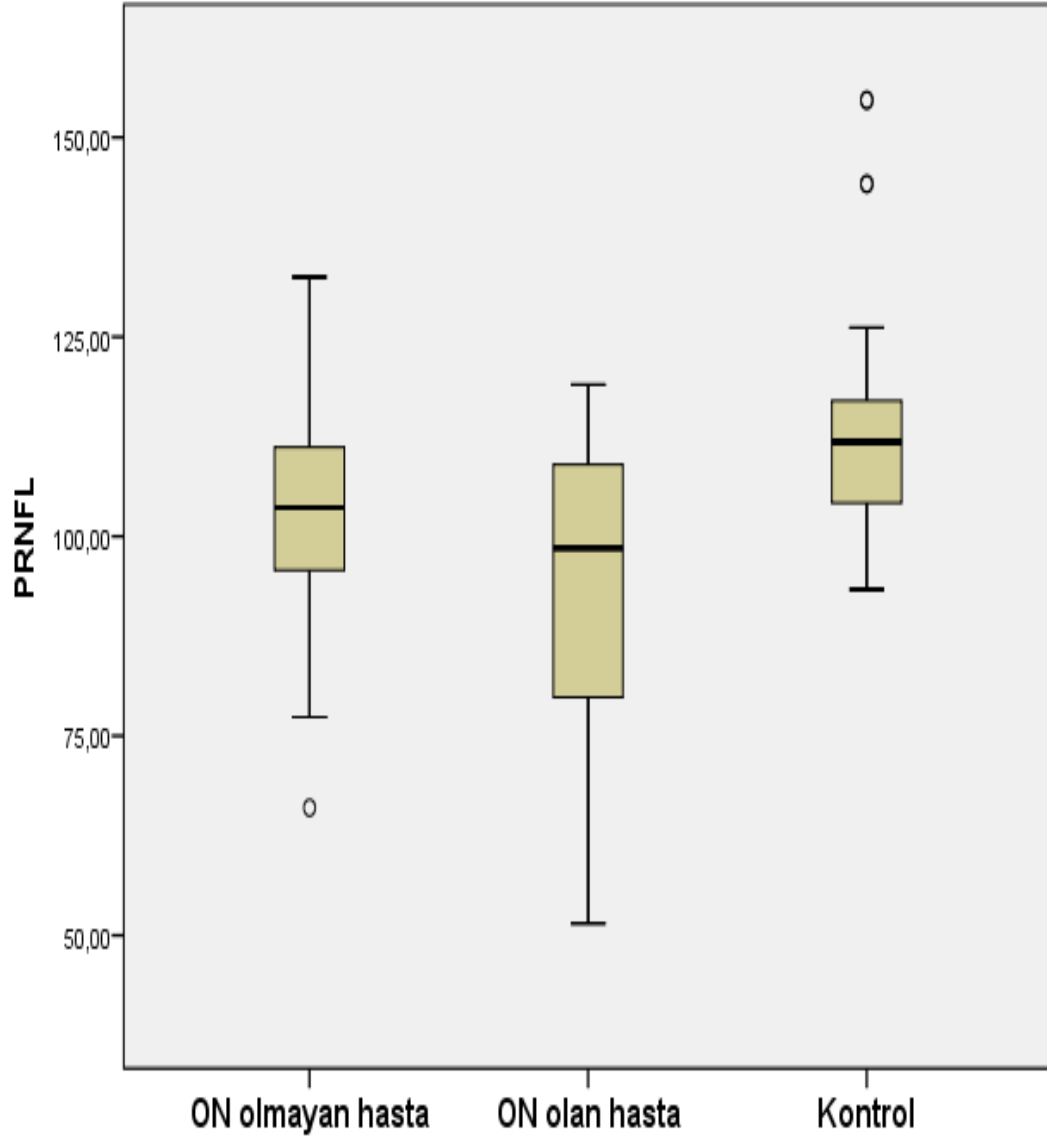
Grafik 2. İ nükleer tabakanın hacimsel olarak gruplara göre dağılımı



Grafik 3. İç pleksiform tabakasının hacimsel olarak gruplara göre dağılımı



Grafik 4. Gruplara göre pRNFL kalınlığı



## 5.TARTIŞMA

MS, dünya çapında 2.3 milyondan fazla insanı etkileyen, MSS'nin kronik, nörodejeneratif, otoimmün, inflamatuvar hastalığıdır. Kadınların erkeklerden yaklaşık iki kat daha fazla etkilendiği ve tipik olarak 20 ila 45 yaş arasında hastalığın ortaya çıktığı görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %83'nün(49 hastanın) kadın, %17'sinin(10 hastanın) erkek olduğu izlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı  $38,6 \pm 10,6$  yıl olarak hesaplanmış olup yapılan çalışmalara benzer bir sonuç bulunmuştur (1).

MSS'deki lezyonların dağılımına göre, semptomlar hastadan hastaya göre oldukça değişkendir. Göz ve görme yolları MS hastalığının etkilediği sistemlerden birisidir. Optik nörit (ON) ve MS arasında güçlü bir ilişki vardır; MS hastalarının% 30-70'inde hastalık seyri sırasında ON gelişir(16). Çalışmamızda tüm MS hastalarının %29'unun (17 hasta) ON öyküsü olduğu bulunmuştur. Retinadaki sinir aksonları lateral genikulat nükleus, mezensefalon, pretektum ve hipotalamus gibi pek çok beyin bölgesiyle sinaps yapmaktadır. Bu nedenle retina, MSS'nin bir uzantısıdır ve pek çok araştırmacı tarafından da “beyne açılan pencere” olarak nitelendirilmektedir(4). Bu nedenle Nöroloji hastalarında yapılan oftalmolojik muayene önem taşımaktadır.

MS'de kalıcı hasarın bir sebebinin de aksonal kayıp olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle aksonal kaybın değerlendirilmesinde invaziv olmayan yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur (99). OKT aksonal kaybın değerlendirilebildiği non invaziv yöntemlerden biridir. OKT'nin MS hastalarında akson kaybının hastalık progresyonunun ve prognozunun değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir (5,23).

MS hastalarında hastalık aktivitesi ve akson kaybının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem MRG'dir. MRG ile, akson kaybı ve EDSS ile elde edilmiş özürülük skoru arasında bağlantı olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, akson kaybının engellilik progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (95).

Bu çalışmada da MS hastalarının OKT bulguları ve retinal katmanların sağlıklı kontrol grubuna göre olan değişiklikleri incelenmiştir. MS hastalarının OKT bulgularının; görme keskinliği, MRG’de saptanan lezyonlar ve EDSS ile ilişkisinin olup olmadığı incelenmiştir.

Geçmişte retinal nörodejenerasyonun en önemli işareti funduskopik yöntemlerle değerlendirilen optik atrofi ve solukluk iken 1974 yılında Frisen ve Hoyt MS hastalarında RNFL’de kalitatif değişiklik olduğunu tanımlamışlardır.(100)

Çalışmaların bir kısmı, OKT ile peripapiller RNFL’deki aksonal kaybı değerlendirirken (101–103), bir kısmı aksonal kaybın dolaylı bir göstergesi olan maküler tam kalınlık ölçümlerini incelemiştir (99,104–106).

Spektral domain OKT ile yapılan çalışmalar, ON öyküsü olmayan gözlerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha ince peripapiller RNFL (pRNFL) ölçümleri olduğunu ortaya koymuştur (6–8). Çalışmamızda ON öyküsü olan grubun pRNFL kalınlığı ON öyküsü olmayan (p: 0,025) ve sağlıklı kontrol grubuna göre (p<0,001) daha ince olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda hastalık süresi ile pRNFL arasında ON öyküsü olmayan hastalarda zayıf düzeyde negatif korelasyon(r:-0,314,p:0,004) ve tüm hastalarda zayıf düzeyde negatif korelasyon (r:-0,215, p:0,019) saptanmıştır.

Saidha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 164 MS hastası ve 60 sağlıklı kontrolün OKT incelemesi, yıllık kranial MRG ve klinik olarak muayene bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. OKT’de, otomatik retinal segmentasyonu yapılarak retina sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve dış nükleer tabakanın kalınlıkları hesaplanmış. INL kalınlığı; sağlıklı kontrol grubuna göre tüm MS hastalarında daha yüksek olma eğiliminde olduğu bulunmuştur (107). Çalışmamızda da hasta grubunun INL hacmi  $1\pm 0,07 \text{ mm}^3$  sağlıklı kontrol grubunun INL hacmi  $0,99\pm 0,08 \text{ mm}^3$  olup hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek değerler bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ON öyküsü olan MS hastalarında INL hacminin  $1,01\pm 0,08 \text{ mm}^3$  ON öyküsü olmayan hastalarda  $0,99\pm 0,07 \text{ mm}^3$  bulunmuş olup ON olan grup ile ON olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gündoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MS hastalarının %

40'ında iç nükleer tabaka atrofi olduğu gösterilmiştir. İç nükleer tabaka ve dış nükleer tabakanın tanımlanması ile maküler segmentasyon kullanan OKT çalışmaları, MS hastalarında ON öyküsü olsun veya olmasın sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük iç nükleer tabaka ve dış nükleer tabaka kalınlığı olduğu saptanmıştır (108). Çalışmamızda ON öyküsü olan hastaların dış nükleer tabakanın volumünün diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Balk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, MS hastalarının INL tabakasındaki hacim değişikliklerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 785 hasta (%68,3 kadın) ve 92 sağlıklı kontrol (%63,4 kadın) katılmıştır. Araştırmacılar ON öyküsü olan gözlerde INL hacminde ve hastalık aktivasyonunda anlamlı bir artış belirlemiştir (109).

Gelfand ve arkadaşları ilk olarak OKT analizi ile INL'de mikrokistik maküler ödem (MMO) tanımlamış ve multipl skleroz hastalarında mikrokistik maküler ödem ile hastalık şiddeti arasında bir korelasyon bulmuştur (110). Çalışmada INL hacmindeki artışın, kranial MRG'de T2 ve gadolinyum arttırıcı (Gd +) lezyon yükündeki artış, yıllık nüks oranı ve EDSS ilerlemesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (85). Saidha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; INL kalınlığı daha yüksek olan hastalarda, takip sırasında MRG'de yeni T2 lezyonları ve EDSS'de ilerleme riskinin anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur (107). Biz de çalışmamızda total maküler volumü düşük olan hastanın MRG'de artmış T2 lezyonu ve yüksek EDSS'i olduğunu saptadık.

Knier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 18-55 yaş arası 121 MS hastası, 40 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. MS hastalarında azalmış pRNFL kalınlığı ( $97.2 \pm 0.9 \mu\text{m}$  a karşı  $100.2 \pm 0.7 \mu\text{m}$ ), daha düşük TMV ( $8.64 \pm 0.03 \text{ mm}^3$  e karşı  $8.80 \pm 0.03 \text{ mm}^3$ ), RNFL ( $0.84 \pm 0.01 \text{ mm}^3$  e karşı  $0.91 \pm 0.01 \text{ mm}^3$ ), GCIPL ( $1.95 \pm 0.01 \text{ mm}^3$  e karşı  $2.05 \pm 0.02 \text{ mm}^3$ ) hacimleri ve kontrollere göre daha yüksek INL ( $0.99 \pm 0.0 \text{ mm}^3$  e karşı  $0.97 \pm 0.01 \text{ mm}^3$ ) hacimleri olduğu izlenmiştir. Araştırmacılar INL hacminin, dış pleksiform tabaka ve dış nükleer tabaka hacmi ile pozitif korelasyon gösterdiği, ancak RNFL veya GCIPL hacimleri ile korelasyon göstermediğini saptamıştır (85).

Burkholder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 530 MS hastası ve 111 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. MS hastalarında RNFL ve maküler

volumün sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda da hasta grubunun total makuler volumü sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. ON yks olan MS hastalarının ON'siz MS hastalarına göre maküler volumün ve RNFL kalınlığının daha düşük olduğu grlmştir (111). Çalışmamızda ON geçiren hastaların ON geçirmeyen hastalara göre total maküler volumünün daha düşük olduğunu saptadık (p: 0,110).

MS'li hastalarda peripapiller RNFL incelmesinin, maküler volumdeki azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (111). RNFL kalınlığı ile toplam makuler volumün korelasyonu, ON'li MS hastaların gözlerinde, ON'siz MS hastalarının gözlerine kıyasla daha yüksek olup anlamlı bulunmuştur (111). Çalışmamızda da tüm hastalarda total makular volum ile pRNFL ile orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur. ON olan hastalarda total makuler volum ile pRNFL ile yüksek düzeyde pozitif korelasyon; ON olmayan hastalarda ise orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalık süresi ile total makular volum arasında ON yks olmayan hastalarda zayıf düzeyde negatif korelasyon tüm hastalarda çok zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.

Trip ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada OKT lmleri ile ON ve görme fonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır (99). Çalışmaya akut tek taraflı optik nörit atağı olan ve nüksü olmayan 25 hasta ile bilinen oftalmolojik ve nörolojik hastalığı olmayan 15 kişi alınmıştır. Bu alışmada ON yks olan olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, RNFL kalınlığında % 33 incelme olduğu saptanmıştır. Makula volumünde ise, normal gruba göre optik nörit geçiren olgularda %11 azalma olduğu saptanmıştır. Optik nörit geçiren gözler optik nörit öyküsü olmayan gözler ile karşılaştırıldığında, RNFL kalınlığında %27 azalma ve makula hacminde %9 azalma olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar RNFL kalınlığındaki azalmanın görme keskinliğinin azalması, görme alanı ve renk görme testlerinin bozulması ile ilişkili olduğunu bulmuştur. RNFL kalınlık ölçümlerinin kadranslara göre analizinde ise süperior ve inferior kadranslarda incelme saptanmıştır. Azalan maküler volum, renkli görmede azalmayla ilişkili olduğu, ancak görme keskinliği ile ilişkisinin düşük olduğu grlmştir (99). Çalışmamızda da renkli görmenin ON'li hasta grubunda

diğer gruplara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda tüm MS grubundan total maküler volum ile görme keskinliği arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon; ON olan hastalarda ise orta düzeyde negatif korelasyon olduğu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda MS hastalarında, değişime en duyarlı kadranın, peripapiller maküler demeti de barındıran temporal kadran olduğu bulunmuştur (112,113). Sepulcre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastalarında en fazla RNFL kaybı, temporal kadranda gözlenmiştir ve bu RNFL incelmesi prevalansı, ON öyküsü olan gözlerde ON öyküsü olmayan gözlerle oranla anlamlı olarak daha belirgindir(114) Trip ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise süperior ve inferior kadrarlarda RNFL incelmesi olduğu bulunmuştur (99). Çalışmamızda OKT ölçümlerinde temporal, infero temporal, süperior temporal, süperior nasal ve nasal kadran değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha ince olduğu bulunmuştur. ON olan grupta ise ON olmayan gruba göre bütün kadrarlarda daha ince olduğu bulunmuştur.

Fairless ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS'li hastalarda, akson sayısının bozulmadan kaldığı durumlarda bile, iç nükleer tabaka kaybı, ganglion hücre ve iç pleksiform tabaka (GCIPL) atrofisi saptanmıştır (89). Optik nörit sonrası GCIPL kalınlığının azalmasının, uzun süreli görsel sonuç için prognostik bir değere sahip olduğu gösterilmiştir (9). Çalışmamızda tüm MS hastalarının ganglion hücre ve iç pleksiform tabakasının sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük volume sahip olduğu izlenmiştir. ON'li olan grupta ise ganglion hücre tabakasının ON olmayan gruba göre daha düşük volüme sahip olma eğilimde olduğu bulunmuştur. IPL tabakası incelendiğinde de yine ON olan grubun ON olmayan gruba göre hacimsel olarak daha düşük volume sahip olduğu bulunmuştur.

Cennamo ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, 28 MS hastası ve 25 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. MS grubunda kontrol grubuna kıyasla GCL, pRNFL, total maküler volum, EİDGK, görme alanı ve maküler duyarlılıkta anlamlı azalma bulunmuştur. Bu azalmanın, ON'li olan grupta daha belirgin olduğu görülmüştür. GCL kalınlığı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı; bu azalmanın ON öyküsü olan gözlerde daha belirgin olduğu bulunmuştur.

GCIPL ve RNFL'deki değişikliklerin genellikle ödem ve nörodejenerasyonu yansıttığı düşünölmektedir. Çalışmamızda hasta grubunun ganglion hücre tabakası hacminin  $1\pm 0,14 \text{ mm}^3$  sağlıklı kontrol grubunun ganglion hücre hacminin  $1,13\pm 0,09 \text{ mm}^3$  olduğu saptandı. Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre ganglion hücre tabakasında hacimsel olarak azalma olduğu bulunmuştur. ON öyküsü olan MS hastalarının ganglion hücre tabakası volumü  $0,94\pm 0,18 \text{ mm}^3$  ON öyküsü olmayan MS hastalarının ganglion hücre tabakası volumü  $1,02\pm 0,11 \text{ mm}^3$  olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde ON öyküsü olan hasta grubunda ON öyküsü olmayan hasta grubuna göre ganglion hücre tabakasının hacimsel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda MS grubunda, total maküler volumün kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir. Benzer şekilde Cennamo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ON öyküsü olan gözlerde, total maküler volumün kontrol grubundan daha anlamlı olarak daha düşük (112).

Calabresi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MS'de OKT ile saptanan kaybın, EDSS skoru ile ve hastalık ilerlemesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (88). Çalışmamızda tüm hastalarda total makular volum ile EDSS'nin orta düzeyde negatif korelasyon içinde olduğu bulunmuştur. ON öyküsü olan hastalarda total maküler volum ile EDSS'nin yüksek düzeyde negatif korelasyon, ON öyküsü olmayan hastalarda ise total maküler volum ile EDSS'nin zayıf düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.

Birçok çalışmada, RNFL kaybı ile Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (92–95). Optik Nevritli hastaların en büyük prospektif çalışmalarından biri olan Optik Nevrit Tedavisi Çalışmasında (ONTT) hastaların %35'inde başlangıçta 20/40 veya daha iyi görme keskinliği, %20'sinde ise 20/200'den daha kötü görme keskinliği olduğu bulunmuştur(23). Bizim çalışmamızda da MS'li hastaların görme keskinliği  $0,057\pm 0,19 \text{ logMAR}$  iken sağlıklı kontrol grubunun görme keskinliği  $0\pm 0 \text{ logMAR}$  saptanmıştır. ON öyküsü olan ve ON öyküsü olmayan grup ayrı ayrı incelendiğinde ise; ON olan grubun görme keskinliği  $0,13\pm 0,31 \text{ logMAR}$  iken ON olmayan grubun görme keskinliği  $0,029\pm 0,12 \text{ logMAR}$  olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da

diğer yapılan çalışmalara benzer olarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MS'li hastaların görme keskinliğinin daha düşük olduğu; ON geçirme durumuna göre ikiye ayrıldığında ON geçiren grubun en iyi düzelti miş görme keskinliğinin daha düşük olduğu bulunmuştur.

Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastalarının %45'inde Ishihara kartları ile yapılan renkli görme testinde kayıp olduğu görülmüştür (97). Bizim alışmamızda da sağlıklı kontrol grubuna göre tüm MS hastalarındaki renkli görme düzeyinin daha düşük olduğu izlenmiştir. ON yks olan ve olmayan grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise bekleneceği şekilde ON yks olan grubun renkli görmesinin daha düşük olduğu izlenmiştir.

Siger ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MS hastalarında aksonal kayıp ile RNFL ve MRG lmleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır (113). Referans alışmaya 20 ON yks olan, 31 ON yks olmayan toplam 51 hasta dahil edilmiştir. 12 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. ON yks olan grupta etkilenen gözde ortalama RNFL, ON yks olmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. ON yks olmayan grupta azalmış RNFL, artmış T1 ve T2 lezyon hacmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. ON yks olan grupta RNFL'deki azalmanın hastalık süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde ON yks olmayan grupta da RNFL'deki azalmanın hastalık süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ON yks olmayan grupta düşük RNFL'ye sahip olanın daha yüksek T1 lezyon hacmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. RNFL'deki azalma ON yks olmayan grupta T2 lezyon volumü ile de korele bulunmuştur (113). Biz de çalışmamızda total makuler volum ile kranial MRG'deki T2 hiperintens lezyon sayısı arasında ilişki olup olmadığını inceledik. Çalışmamızda tüm hastalarda total makuler volum ile MRG'deki lezyon sayısı arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. ON yks olmayan hastalarda total makuler volum ile MRG'deki lezyon sayısı arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. ON yks olan hastalarda ise total makuler volum ile MRG'deki lezyon sayısı arasında orta düzeyde negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Knier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total makuler volumün azalmasının, T2 lezyon yükünde, kontrast tutan lezyonlarda ve nükslerde artış ile

ilişkili olduğu gösterilmiştir Buna karşılık, INL hacmindeki azalmanın, yeni T2 lezyonları ve nöksler için azalmış bir risk gösterdiği bulunmuştur (85). Saidha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmanın başında elde edilen INL ve OPL kalınlığının; klinik nöksleri, MRG’de yeni T2 ve kontrast tutan lezyon sayısındaki artışı ve takip sırasında engellilik ilerlemesini öngördüğü bildirilmiştir (107). Çalışmada retinal atrofi ile total beyin volumü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. OKT’de görülen RNFL’deki azalma ile beyaz cevherdeki atrofi arasında ilişki olduğu saptanmıştır (113,114).

## 6.SONUÇ

Optik koherens tomografi (OKT), retina patolojileri öncelikli olmak üzere bir çok oftalmolojik patolojinin tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme aracıdır. MS hastalarında oftalmolojik muayene olmazsa olmazdır. MS hastalarının OKT bulgularının değerlendirilmesi hastalığın prognozu hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir. Yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak MS hastalarının OKT bulguları ile görme keskinliği, MR bulguları ve EDSS’nin korele olduğu saptanmıştır. Total maküler volum, pRNFL, mRNFL, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka volumünün kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Total maküler volumü düşük olan hastanın görme keskinliğinin daha düşük, MRG’deki lezyon sayısının daha fazla ve EDSS’nin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalık süresinin OKT bulgularını değiştirdiği saptanmıştır. Bütün bu bulgular ışığında prospektif, uzun süreli, çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Thomas FP. Multiple Sclerosis. Pathy's Princ Pract Geriatr Med Fifth Ed. 2012;1(3):823–33.
2. Macaron G, Ontaneda D. Multiple Sclerosis. 2019;
3. Dong Y, Pi YL, Bai H. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Int J Ophthalmol*. 2008;8(3):615–7.
4. Chu EMY, Kolappan M, Barnes TRE, Joyce EM, Ron MA. A window into the brain: An in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet]. 2012;203(1):89–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.08.011>
5. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: A window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(12):664–75.
6. Yumin Huang-Link, Mats Fredrikson HL. Benign Multiple Sclerosis is Associated with Reduced Thinning of the Retinal Nerve Fiber and Ganglion Cell. *J Clin Neurol*. 2015;11(3):241–7.
7. Serbecic N, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC, Vass C, Kristoferitsch W, Lassmann H, et al. High resolution spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in multiple sclerosis: The first follow up study over two years. *PLoS One*. 2011;6(5):1–6.
8. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(5):609–14.
9. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Ann Neurol*. 2015;77(3):517–28.
10. Bradly WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Multiple Sclerosis and other Inflammatory Demyelination diseases of the Central Nervous System. Fourth. 2004. 1631–1659 p.
11. A S, J.R. M. Multiple Sclerosis. In: Rowland Lp, ed. *Merritt's Textbook of Neurology*. 9th ed. 1995. 804–824 p.
12. Manogaran P, Hanson JVM, Olbert ED, Egger C, Wicki C, Gerth-Kahlert C, et al. Optical coherence tomography and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11).
13. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(5):520–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)

14. Willer CJ, Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: Interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol.* 2000;13(3):241–7.
15. Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work.* 2015;52(4):725–34.
16. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9):1–13.
17. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008;255(SUPPL. 6):2–6.
18. Alberto Ascherio. Environmental factors in multiple sclerosis. *Press Medica.* 2013;44(4):e113–20.
19. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments (review). *Exp Ther Med.* 2017;13(6):3163–6.
20. Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. Multiple sclerosis. Distribution of T cells, T cell subsets and Ia-positive macrophages in lesions of different ages. *J Neuroimmunol.* 1983;4(3):201–21.
21. Costello F. Evaluating the Use of Optical Coherence Tomography in Optic Neuritis. *Mult Scler Int.* 2011;2011:1–9.
22. Agostoni E, Frigerio R, Protti A. Controversies in optic neuritis pain diagnosis. *Neurol Sci.* 2005;26(SUPPL. 2):75–8.
23. Trial NT. The Clinical Profile of Optic Neuritis. *Arch Ophthalmol [Internet].* 1991;109(12):1673. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1991.01080120057025>
24. Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, Cohen JA. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain.* 2015;138(1):11–27.
25. Gelfand JM. Multiple sclerosis : diagnosis , differential diagnosis , and clinical presentation [Internet]. 1st ed. Vol. 122, *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* Elsevier B.V.; 2014. 269–290 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X>
26. Smith JR, Rosenbaum JT. Neurological concomitants of uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(12):1498–9.
27. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology.* 1999;179–179.
28. Zein G, Berta A, Foster CS. Original article Multiple sclerosis-associated uveitis. 2004;137–42.
29. Towler HMA, Lightman S. Symptomatic intraocular inflammation in multiple

- sclerosis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28(2):97–102.
30. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(4):380–3.
  31. Okuda DT. Incidental mri anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;73(20):1714.
  32. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlevski S, Brassat D, De Seze J, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: Follow-up of 70 patients. *Arch Neurol*. 2009;66(7):841–6.
  33. Türkiye multipl skleroz çalışma grubu. Multipl Skleroz Tani ve Tedavi Kılavuzu. 2018. 9–25 p.
  34. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
  35. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrol i Psihiatr Im SS Korsakova*. 2011;111(6):89–96.
  36. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med [Internet]*. 2020;133(12):1380-1390.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
  37. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):911–23.
  38. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293–303.
  39. O K, BG W. Prognostic factors in multiple sclerosis. In: *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. 2001. p. 449–63.
  40. Izquierdo G, Angulo S, Garcia-Moreno JM, Gamero MA, Navarro G, Gata JM, et al. Intrathecal IgG synthesis: Marker of progression in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(3):158–63.
  41. JF K. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;Nov;33(11):1444-52.
  42. Dreister KK. Embryology of the Eye. *Acta Ophthalmol*. 1961;39(4):747–747.
  43. PA, O'Dwyer AY. Temel Göz Hastalıkları. 3rd ed. 2015: Güneş Tıp Kitabevleri.
  44. Kolb H. Simple anatomy of the retina. 2012.

45. AAO. Retina and vitreus.
46. İnan S. Retina Anatomisi. *Kocatepe Tıp Derg.* 2014;15(3):355–9.
47. Rizzolo LJ. Development and Role of Tight Junctions in the Retinal Pigment Epithelium. *Int Rev Cytol.* 2007;258(07):195–234.
48. Hildebrand Göran Darius ARF. Pediatric retina. *Pediatric Retina.* 2011. p. 1–462.
49. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 2005;85(3):845–81.
50. R. Sparrow J, Hicks D, P. Hamel C. The Retinal Pigment Epithelium in Health and Disease. *Curr Mol Med.* 2010;10(9):802–23.
51. Snell R, Lemp M. Clinical anatomy of the eye. 2nd ed. Inc MM: BS, editor. 1998. 132–213 p.
52. Schubert HD. Structure and function of the neural retina. Yanoff M, Duker JS *Ophthalmol Philadelphia, Mosby* 511-4. 2009;
53. Kolb H, Fernandez E, Schouten J, Ahnelt P, Linberg KA, Fisher SK. Are there three types of horizontal cell in the human retina? *J Comp Neurol.* 1994;343(3):370–86.
54. Strettoi E, Dacheux RF, Raviola E. Synaptic connections of rod bipolar cells in the inner plexiform layer of the rabbit retina. *J Comp Neurol.* 1990;295(3):449–66.
55. Masland RH. Neuronal diversity in the retina. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(4):431–6.
56. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H, Yegen BÇ, editors. Nobel Tıp Kitapevleri; 2007.
57. la Cour M, Ehinger B. The Retina. Vol. 10, *Advances in Organ Biology.* 2005. 195–252 p.
58. Bailey, F. R., Kelly, D. E., Wood, R. L., & Enders AC. *Bailey’s textbook of microscopic anatomy.* 1984.
59. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol.* 1999;43(4):293–320.
60. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology* [Internet]. 2009;116(3):497–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.016>
61. Matsumoto B, Blanks JC, Ryan SJ. Primate Internal Limiting Membrane. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(11m):71–82.

62. Bowling B. Kanski's CLİNICAL OPHTHALMOLOGY A Systematic Approach. Eighth Edi. Elsevier; 2016.
63. Provis JM, Dubis AM, Maddess T, Carroll J. Adaptation of the central retina for high acuity vision: Cones, the fovea and the a vascular zone. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2013;35:63–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.01.005>
64. Özer A. Görme Yolları ve Göz Hareketlerinin Anatomisi. In: AKOVA AYDIN Y, O'DWYER AYDIN P, editors. *Temel Göz Hastalıkları*. 2015. p. 933.
65. Selhorst JB, Chen Y. The optic nerve. *Semin Neurol*. 2009;29(1):29–35.
66. Tyler P, Butt S. Radionuclide and Hybrid Bone Imaging. In: 2012. p. 150–2.
67. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: A primer. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(5):1038–54.
68. Aletras AH. "Basic mri physics." *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging*. Humana Press. 2008;1–31.
69. Neema M, Stankiewicz J, Arora A, Guss ZD, Bakshi R. MRI in Multiple Sclerosis: What's Inside the Toolbox? *Neurotherapeutics*. 2007;4(4):602–17.
70. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(5):1–22.
71. Paty DW. Trial measures in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials. *Neurology*. 1988;38:82–3.
72. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. *Merritt Nöroloji*. 13. Doğu O, Öksüz N, editors. *Güneş Tıp Kitapevleri*; 2020.
73. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: Role in neurotherapeutics. *NeuroRx*. 2005;2(2):277–303.
74. Meier DS, Weiner HL, Guttmann CRG. Time-Series Modeling of Multiple Sclerosis Disease Activity: A Promising Window on Disease Progression and Repair Potential? *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):485–98.
75. Zivadinov R, Leist TP. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2005;15(4 SUPPL.):10–21.
76. Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: Relationship with "black holes", disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci*. 2000;174(2):85–91.
77. Prati F, Mallus MT, Imola F, Albertucci M. Optical coherence tomography (OCT). *Catheter Cardiovasc Interv A Knowledge-Based Approach*. 2013;254(5035):363–75.

78. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Maküla Hastalıklarında Optik Kohorens Tomografi. In Güneş Tıp Kitapevleri; 2015.
79. Fercher, A. F., Drexler, W., Hitzenberger, C. K. & L. Reports on Progress in Physics Related content Optical coherence tomography - principles and applications Optical coherence tomography — principles and. *RepProg.phys.* 2003;66(2):239–303.
80. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN•OCT consensus. *Ophthalmology* [Internet]. 2014;121(8):1572–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.023>
81. Review L. Anatomical Correlates To the Bands Seen in the Outer Retina By Optical Coherence Tomography. *Retina.* 2009;1609–19.
82. Alam S, Zawadzki RJ, Choi S, Gerth C, Park SS, Morse L, et al. Clinical Application of Rapid Serial Fourier-Domain Optical Coherence Tomography for Macular Imaging. *Ophthalmology.* 2006;113(8):1425–31.
83. Na RK, Eun SL, Gong JS, Sung YK, Ji HK, Samin H, et al. Comparing the ganglion cell complex and retinal nerve fibre layer measurements by Fourier domain OCT to detect glaucoma in high myopia. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(8):1115–21.
84. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen I V., Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: Retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain.* 2010;133(6):1591–601.
85. Knier B, Schmidt P, Aly L, Buck D, Berthele A, Mühlau M, et al. Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis. *Brain.* 2016;139(11):2855–63.
86. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J Ophthalmol.* 2016;2016.
87. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler J.* 2011;17(12):1449–63.
88. Calabresi PA. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis: Reply. *Neurology.* 2008;71(1):69.
89. Fairless R, Williams SK, Hoffmann DB, Stojic A, Hochmeister S, Schmitz F, et al. Preclinical retinal neurodegeneration in a model of multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2012;32(16):5585–97.

90. González-López JJ, Rebolleda G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, et al. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
91. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandrock AW, Nano-Schiavi ML, et al. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology*. 2003;61(10):1367–73.
92. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(12):5798–805.
93. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006;59(6):963–9.
94. Merle H, Olindo S, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4412–7.
95. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*. 2009;73(1):46–52.
96. De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley J, Francis GS, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*. 1998;121(8):1469–77.
97. Harrison AC, Becker WJ, Stell WK. Colour Vision Abnormalities in Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 1987;14(3):279–85.
98. Treatment E, Retinopathy D. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics: ETDRS Report Number 7. *Ophthalmology* [Internet]. 1991;98(5):741–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38009-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38009-9)
99. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*. 2005;58(3):383–91.
100. Frisén L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis: funduscopy identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol*. 1974;92:91–7.
101. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(2):324–32.

102. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, et al. Axonal loss and myelin in early on loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol*. 2008;64(3):325–31.
103. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(12):1077–82.
104. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology*. 2009;73(4):302–8.
105. Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain*. 2008;131(1):277–87.
106. Moura FC, Medeiros FA, Monteiro MLR. Evaluation of Macular Thickness Measurements for Detection of Band Atrophy of the Optic Nerve Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2007;114(1):175–81.
107. Saidha, S., Sotirchos, E. S., Ibrahim, M. A., Crainiceanu, C. M., Gelfand, J. M., Sepah, Y. J., ... & Calabresi PA. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):963–72.
108. Gundogan FC, Demirkaya S, Sobaci G. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? - A structural and functional evaluation. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(12):5773–81.
109. Balk LJ, Coric D, Knier B, Zimmermann HG, Behbehani R, Alroughani R, et al. Retinal inner nuclear layer volume reflects inflammatory disease activity in multiple sclerosis; a longitudinal OCT study. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2019;5(3).
110. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain*. 2012;135(6):1786–93.
111. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1366–72.
112. Cennamo G, Romano MR, Vecchio EC, Minervino C, Della Guardia C, Velotti N, et al. Anatomical and functional retinal changes in multiple sclerosis. *Eye*. 2016;30(3):456–62.
113. Siger M, Dziągiewski K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: Thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J*

Neurol. 2008;255(10):1555–60.

114. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, M B, JR W. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008;268(1–2):12–7.



## **8.EKLER**

### **EK-1 Özgeçmiş**

#### **I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Kıvanç Özen

Uyruğu: Türk vatandaşı

#### **II- Eğitimi**

1999-2004: Ali Bayırlar İlköğretim Okulu

2004-2007: Oniki Eylül İlköğretim Okulu

2007-2011: Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi

2011-2017: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

2018- Halen: SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

#### **III- Ünvanları**

2017-2018: Pratisyen Hekim

2018- Halen: Asistan Hekim(Göz Hastalıkları)

#### **IV- Mesleki Deneyimi**

2017-2018: Kocaeli Devlet Hastanesi Pratisyen Hekim

2018-Günümüz: SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Asistan Hekim

#### **V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

Türk Oftalmoloji Derneği (TOD)

#### **VI- Bilimsel Etkinlikleri**

1. 52. TOD Ulusal Kongre 2018 (Poster Sunumu)

2. 53. TOD Ulusal Kongre 2019 (Poster Sunumu)
3. 55. TOD Ulusal Kongre 2021 (Poster Sunumu)

#### **VII- Kongre – Toplantı – Sempozyum**

1. TOD 19. Esat Işık Uygulamalı Optik, Refraksiyon ve Az Görme Rehabilitasyon Kursu 2018/Ankara
2. TOD 52. Ulusal Kongresi 2018/Antalya
3. TOD 40. Kış Sempozyumu Refraksiyonda Uygulamalar: Gözlükten Cerrahiye 2019/Eskişehir
4. TOD 42. Bahar Sempozyumu Oftalmolojide Aciller 2019/İstanbul
5. TOD 32. Yaz Sempozyumu Oftalmolog Gözü İle Sistemik Hastalıklar Gözden Tanıya Gidiş 2019/İzmir
6. TOD 53. Ulusal Kongresi 2019/Antalya
7. 5.Allergan Geleceğin Değerleri 2020/İzmir
8. TOD 2020 Sanal Ulusal Kongresi ve Canlı Cerrahi Kongresi 2020
9. TOD 5. Sanal Tıbbi Retina Günleri Sempozyumu 2021
10. TOD 5. Sanal Cerrahi Sempozyumu 2021
11. TOD 55. Ulusal Kongresi 2021/Antalya
12. Bausch+Lomb CLASS toplantısı 2022/İzmir