



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

**KLİNİK İZOLE SENDROMLU HASTALARDA
MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MUSTAFA ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

**SİVAS
2010**



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

**KLİNİK İZOLE SENDROMLU HASTALARDA
MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MUSTAFA ÖZKAN
UZMANLIK TEZİ**

**PROF.DR. SUAT TOPAKTAŞ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2010**

**Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun
10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye Prof. Dr. Suat Topaktaş

Üye Doç. Dr. Ertuğrul Bolayır

Üye Yrd. Doç. Dr. Hatice Balaban

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Mehmet Şencan
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini aktaran, bana her konuda destek veren hocam Prof. Dr. Suat Topaktaş'a, Eğitimime katkısından dolayı hocam Doç .Dr.Ertugrul Bolayır'a, Desteklerinden ve tezimi hazırlamamda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Yrd .Doç. Dr. Özlem Kayım Yıldız ve Yrd.Doç.Dr.Hatice Balaban'a

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, tüm asistan arkadaşlarıma, ,servis hemşireleri ve diğer çalışanlara ; Eğitim ve çalışma hayatım süresince manevi açıdan beni destekleyen ve her zaman yanımda olan eşime ve çocuklarıma, Eğitimimde katkısı olan herkese sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Mustafa Özkan

Sivas-2010

**KLİNİK İZOLE SENDROMLU HASTALARDA MOTOR
UYARILMIŞ POTANSİYELLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ
MUSTAFA ÖZKAN, NÖROLOJİ ANABİLİMDALI, SİVAS 2010**

ÖZET

Multiple sklerozlu genç erişkinlerin %85 inde hastalık başlangıcı, optik sinirleri, beyin sapını veya omuriliği ilgilendiren bir tablo olarak klinik izole sendrom (KIS) şeklinde ortaya çıkar. Klinik izole sendrom terimi yaygın olarak SSS'in bir veya daha fazla bölgesinde inflamatuvar demiyelizasyon sonucu ortaya çıkan ve en az 24 saat süren nörolojik atak olarak kullanılır.

Transkraniyal manyetik uyarı (TMS) ile elde edilen motor uyarılmış potansiyeller üzerindeki daha önceki çalışmalar göstermiştir ki, bu metod insan motor korteksini aktive eden ağrısız ve noninvazif bir metoddur ve santral motor yollarının bütünlüğünü değerlendirmede etkindir. MUP'lar, MS'li hastalarda motor disfonksiyonunu değerlendirmede ve klinik olarak sessiz santral motor lezyonlarını tespit etmekte kullanılmıştır.

Bu çalışmanın temel amacı, KIS hastalarında MUP 'ların duyarlılığını belirlemektir. İkincisi MS'in ilk dönemlerinde kortikospinal yollardaki oluşan patolojik olayları değerlendirmek için MUP anormalliklerinin profillerini belirlemektir. Bu çalışmada, 24 KIS'lı hasta ve sağlıklı 24 kişilik kontrol grubunda santral motor iletim zamanı (SMIZ), amplitüd oranı (AO), yüzey oranı (YO) değerlendirildi. Çalışmamızda, hastalar ve kontrol grubu arasında MUP parametrelerinde anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, MS'de erken dönemde görülen demiyelizasyon ve aksonal hasarı göstermede MUP'ın yeteri kadar duyarlı olmadığı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler; multipl skleroz, santral motor iletim zamanı, kortikospinal trakt

**EVALUATION OF MOTOR EVOKED POTENTIALS IN PATIENTS WITH
CLINICALLY ISOLATED SYNDROME**

MUSTAFA ÖZKAN, NEUROLOGY DEPARTMENT, SIVAS 2010

ABSTRACT

In 85% of young adults who develop multiple sclerosis (MS) the disease starts as a clinical case related with the optic nerves, brainstem, or spinal cord, called clinically isolated syndrome (CIS) . The term ‘clinically isolated syndrome’ is commonly used for a neurological attack, lasting at least 24 h, which is presumably caused by inflammatory demyelination in one or more sites of the central nervous system.

Previous studies on the motor evoked potentials (MEP) elicited by transcranial magnetic stimulation (TMS) , showed that this method provides a noninvasive and painless method of activating the human motor cortex and assessing the functional integrity of the central motor pathway. MEP have been used to detect clinically silent central motor lesions and to quantify motor dysfunction in patients with MS.

The main aim of the present study was to determine the sensitivity of MEP in patients with CIS. Secondly, it was proposed to determine the profile of the MEP abnormalities to assess the pathological processes occurring in the corticospinal tract during the first stages of MS. We measured the central motor conduction time (CMCT), amplitude ratio (AR), and surface ratio (SR) in 24 patients with CIS and 24 healthy controls. We did not find significant difference in MEP parameters between the patients and control groups of this study.

According to our findings, MEP may not be considered as sensitive as required to show the demyelination and axonal degeneration in the early period of MS.

Key words; multiple sclerosis, central motor conduction time, corticospinal tract

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1.KLİNİK İZOLE SENDROM.....	4
1.1.KIS TANI KRİTERLERİ.....	4
1.2.KLİNİK BULGULAR.....	6
1.2.1.OPTİK NÖRİT	
1.2.2.BEYİN SAPI SENDROMU	
1.2.3.İZOLE OMURİLİK SENDROMU	
1.3.NÖROGÖRÜNTÜLEME.....	8
1.4.BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS).....	8
1.5. PROGNOZ.....	9
2-MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLER (MUP).....	10
2.1.UYARILMIŞ POTANSİYELLER(UP)	
2.2.SANTRAL MOTOR İLETİM ZAMANI (SMİZ)	
METOD VE MATERYAL.....	14
BULGULAR.....	17
TARTIŞMA.....	23
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	28
KAYNAKLAR.....	29

KISALTMALAR

- APB** : Abdüktör pollisis brevis
APT : Akut parsiyel tranvers myelit
BAEP : Brainstem Auditory Evoked potentials
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
EMG : Elektromyografi
Gd : Gadolinyum
KKMS : Klinik Kesin Multipl Skleroz
KIS : Klinik İzole Sendrom
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS : Multipl Skleroz
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
MUP : Motor Uyarılmış Potansiyeller
OKB : Oligoklonal Bant
ON : Optik Nörit
PPMS : Primer Progressif Multipl Skleroz
RRMS : Relapsing Remitting Multipl Skleroz
RIS : Radyolojik İzole Sendrom
SEP : Somatosensoryal Evoked Potansiyel
SMIZ : Santral Motor İletim zamanı
SPMS : Sekonder Progressif Multipl Skleroz
TMS : Transkranyal Manyetik Stimülasyon
UP : Uyarılmış Potansiyeller
VEP : Vizüel evoked potansiyeller

TABLolar VE ŞEKİLLER

TABLO-1; 2005 Revize McDonald Kriterleri

TABLO-2; Revize Mc Donald kriterlerine göre zamanda ve mekanda yayılım kriterleri

TABLO-3; KIS Hastaların ilk başvuru da nörolojik bozukluk görülme oranları

TABLO-4; C.U.T.F Nöroloji A.D. MS Hasta Takip Formu

TABLO-5; KIS hastaların klinik bulguları

TABLO-6; Demografik  zelliklerine göre grupların karşılaştırılması

TABLO-7; Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların bilek ve dirsekten uyarımla elde edilen median sinir M P lerinin latans, amplitüd ve yüzey değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

TABLO-8; Servikal latans ve amplitüd ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması

TABLO-9; Kranial MUP'ların amplitüd, latans ve yüzey değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

TABLO-10; Grupların SMIZ, AO ve YO'larının gruplara göre karşılaştırılması

ŞEKİL-1; APB kasından yüzeyel elektrodlarla kayıtlanarak yapılan TMS incelemesi

ŞEKİL-2; Median sinir distal yanıtların gruplara göre dağılımı

ŞEKİL-3; Servikal latans ve amplit dlerin gruplara göre dağılımı

ŞEKİL-4; Kranial MUP'ların amplitüd, latans ve yüzey değerlerinin gruplara göre dağılımı

ŞEKİL-5; SMIZ, AO ve YO değerlerinin gruplara göre dağılımı

GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz patolojik olarak zaman içinde merkezi sinir sisteminde dağılmış inflamatuvar demiyelizasyon alanları ile karakterize, sık görülen bir kronik hastalıktır. Her ne kadar klinik seyir çok büyük değişkenlik gösterse de, hastaların çoğunda sonunda ağır nörolojik özürnlük gelişir. Multiple sklerozlu genç erişkinlerin %85 inde hastalık başlangıcı, optik sinirleri, beyin sapını veya omuriliği ilgilendiren bir tablo olarak ortaya çıkar ve buna klinik izole sendrom (KIS) denir (1).

KIS ile gelen hastalarda gerçekleşen patojenik süreçlerin daha iyi anlaşılabilmesi, multiple skleroz hastalarında özürnlük gelişmeden önce hastalık seyri üzerine etkili tedavilerin geliştirilmesini kolaylaştıracaktır. Transkraniyal manyetik stimülasyon ile santral iletim zamanı ölçümü; KIS hastalarda, erken demiyelizasyon veya aksonal hasarı göstermede etkili bir tetkik olabilir. Uygun şartlarda yapıldığında, klinik çalışmalar manyetik stimülasyonun hiçbir yan etkisinin olmadığını ortaya koymuştur (2,3).

Manyetik stimülasyonla araştırılan nörolojik hastalıkların başında multipl skleroz gelir. Bu metod demyelinizasyon olup olmadığının araştırılmasında yardımcı olmakla birlikte bunun derecesi hakkında kantitatif ölçümler de verir. Son zamanlarda, multipl sklerozlu hastalarda santral iletim zamanında gecikme olduğu ve bu gecikmenin derecesinin nörolojik defisitle orantılı olduğunu gösteren yayınlar vardır (4-10).

MS ve KIS'li hastalarda klasik MRG dışında yeni görüntüleme yöntemleri patofizyoloji hakkındaki bilgilerimizi geliştirme olanağı sağlamıştır. Bazı kantitatif MRG tetkikleri, klasik MRG de normal görünen beyin dokusundaki bozuklukları ortaya koyabilir. KIS sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda ilk başvuru anında normal görünen beyin dokusunda düşük manyetizasyon transfer oranı bildirilmiştir (11,24,27).

KIS hastaların beyin MRG da %70 -80 klinik olarak sessiz beyaz cevher lezyonları bulunur (21,22). KIS sendromlu hastaların beyin MRG'si, klinik kesin multipl skleroza (KKMS) dönüşüm için yüksek öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir. KIS' li olgularda beyin MRG lezyonların olması MS dönüşüm riskini arttırmaktadır (23,24). Ayrıca, başlangıçta beyin MRG'daki lezyon sayısı klinik seyir ve gelecekteki özürlülük ile ilişkilidir (13,21,25,26).

Multiple sklerozda yeterli çalışmalar olmasına rağmen, KIS'lı hastalarda bu yönde yeterli çalışma yoktur. Biz çalışmamızda, normal sağlıklı bireyler ile klinik izole sendromlu hastalarda santral iletim zamanı (SMIZ), amplitüd oranı (AO) ve yüzey oranı (YO) gibi motor uyarılmış potansiyel (MUP) parametreleri arasında fark olup olmadığını araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Multiple skleroz (MS), genç erişkinlerin travmadan sonra en fazla gözlenen nörolojik bozukluktur. Genç erişkinlerde MS başlangıcı %85, optik sinirleri, beyin sapını veya omuriliği ilgilendiren bir klinik izole sendrom (KİS) şeklinde ortaya çıkar(1). KIS, SSS'in tek veya birçok alanını etkileyen demiyelizasyon ve inflamasyonun neden olduğu, MS'i düşündüren bir olaydır. KİS'li hastaların %30-70'inde MS gelişir. MRG 'da klinik olarak, sessiz beyin lezyonları görüldüğünde, MS gelişme riski yüksektir (11,12).

MS, santral sinir sisteminde oligodentrositlerin, myelin, noron ve aksonlarının haraplanması ile giden bir hastalıktır. MS, beyaz cevherde myelin ve oligodentrositlerin etkilendiği otoimmün bir hastalık olarak düşünülse de, MS'de temel patolojik özellik nöroinflamasyon, nörodegenerasyon ile birlikte aksonal ve nöronal kayıptır (13,14). MS'in erken dönemlerinde ve KIS sendromlu hastalarda aksonal kaybın olduğu gösterilmiştir (15,17).

Beyin atrofisi MS'in erken dönemlerinde gelişir. MS'e progresyon gösteren KIS hastalarında yaygın kortikal atrofi gösterilmiştir (18,19). KIS sendromlu hastalarda ki gri maddede volüm kaybı hastalığın prognoz ve subtiplerini yansıtmaya açısından önemli bulunmuştur (20).

MS teşhisinde vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP), Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP), Motor uyarılmış potansiyeller (MUP) gibi birçok elektrofizyolojik test kullanılmıştır. MS de kortikospinal traktusu değerlendiren santral motor iletim zamanı (SMIZ) ölçümü önemli bir testtir (3,7,8). MS' da kortikospinal yollardaki lezyonların araştırılmasında transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile motor uyarılmış potansiyeller (MUP) çok uzun süredir kullanılmaktadır (4,6,9,28). TMS ile MUP yanıtlarını ortaya çıkarmak, santral motor yolların değerlendirilmesi ve motor korteksin aktivasyonunu değerlendirmede kullanılan ağrısız, noninvazif ve güvenli bir metoddur (2,10,23,29).

1. KLİNİK İZOLE SENDROM

1.1 KIS Tanı Kriterleri

KIS, SSS'nin tek veya birçok alanını etkileyen, multifokal veya monofokal olabilen, inflamasyon/demiyelizasyonun neden olduğu en az 24 saat süren MS'i düşündüren ilk klinik epizoda denir. Zaman içinde MS gelişen hastaların %85'inde klinik başlangıç tek bir ak madde lezyonuna bağlı akut veya subakut bir nörolojik bozuklukla karakterizedir (1). Bu tablo KIS olarak adlandırılır.

MS tanısı klinik olarak zamanda ve mekanda yayılım kanıtlarına dayanır. 2005 Revize Mc Donald Kriterlerinde ilk atakta MS tanısı koymak mümkündür (tablo-1). Hastalarda MRG bulgularına bakılır. Barkoff ve Tintore'nin önerdiği MRG'de zamanda ve mekanda yayılım kanıtları aranılır (Tablo-2).

Revize 2005 Mc Donald kriterleri KIS'lu olguların klinik kesin MS'e dönüşümü öngörme açısından yüksek duyarlı ve özgül (%83) bulunmuştur. Böylece KIS'da erken tanı ve erken tedavi olanağı sağlayabilmektedir (30).

Swanton ve arkadaşları tarafından 2006 yılında daha duyarlı olduğu ileri sürülerek McDonald kriterleri modifiye edilmiştir. Buna göre 2 veya daha fazla karakteristik lokalizasyonda (periventriküler, juxtakortikal, posterior fossa, spinal kord) en az bir lezyonun, alansal dağılım kriterlerini, bazal görüntülemenin zamanına bakmaksızın takip MRG de yeni T2 lezyonun ise, zamansal dağılım kriterlerini karşıladığını öne sürmektedir (34).

Tablo-1: 2005 Revize McDonald Kriterleri (30)

BULGU	GEREKLİ EK BULGULAR
İki veya daha fazla atak öyküsü; İki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu	Ek bulguya ihtiyaç yok
İki veya daha fazla atak öyküsü; Bir lezyonun objektif klinik bulgusu	MRG’de alan içinde dağılım kriterleri veya MRG’de 2 veya daha fazla MS ile uyumlu lezyon + pozitif BOS veya farklı lokalizasyonu gösteren başka klinik atak beklemek
Bir atak öyküsü; İki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu	MRG’de alan içinde dağılım kriterleri veya ikinci klinik atak
Bir atak; bir lezyonun objektif klinik bulgusu (monosemptomatik tablo; klinik izole sendrom)	MRG’de alan içinde dağılım kriterleri veya MRG’de 2 veya daha fazla MS ile uyumlu lezyon + pozitif BOS ve MRG’de zaman içinde dağılım kriterleri veya ikinci klinik atak

Tablo-2: Revize Mc Donald kriterlerine göre zamanda ve mekanda yayılım kriterleri (31,32,33)

Zamanda yayılım kriterleri;	Mekanda disseminasyon kriterleri;
İlk ataktan 3 ay sonra çekilen beyin MR da kontrastlanan 1 lezyon ya da 1 ay sonra çekilen MR da T2 de yeni bir lezyon olmalı.	4 ana özelliğin 3’ünün bir arada olması gerekir. 1.Gd tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa 9 tane T2 hiperintens lezyonlar 2.En az 1 infratentorial lezyon 3.En az 1 juksta-kortikal lezyon 4.En az 3 periventriküler lezyon NOT: Omurilik lezyonu istenen T2 lezyon sayısını tamamlamak için beyin lezyonu yerine sayılabilir.

1.2.KLİNİK BULGULAR

Klinik İzole Sendrom (KIS)'lu hastaları ilk klinik başvuruda; Optik nörit, beyin sapı disfonksiyonu, izole omuilik sendromu ve multifokal tutulum görülebilir. Görülme oranları Tablo-3'te yer almaktadır. İlk kez başvuran hastaların hepsinde sendrom zamanda sınırlı iken, sadece %77 'sinde mekanda sınırlı bulunmuştur (23,35).

Tablo-3: KIS Hastaların ilk başvuruda nörolojik bozukluk görülme oranları

KLİNİK BOZUKLUK	%
OPTİK NÖRİT	21
BEYİN SAPI DİSFONKSİYONU	10
İZOLE OMURİLİK SENDROMU	20
MULTİFOKAL TUTULUM	48

1.2.1 OPTİK NÖRİT; Üzerinde en fazla çalışma yapılmış KIS optik nörittir. Optik nörit (ON); optik sinirin akut, inflamatuvar demiyelizan bir hastalığıdır. Multipl skleroz hastalarının yaklaşık %20'sinde, optik nörit hastalığın ilk belirtisidir. Ek olarak, MS hastaların tüm hayatı boyunca gelişebilir ve sıklığı %66'ya yakındır. Enfeksiyöz, inflamatuvar, toksik, metabolik, nutrisyonel, iskemik, travmatik, herediter ve kompresif etiyolojileri belirlemek için laboratuvar ve radyolojik incelemelere gerek vardır. ON genellikle, 18-45 yaşları arasındaki erişkinlerde görülür, beyaz ırkta ve kadınlarda daha sıktır (12).

Optik nörit tanısı klinik olarak konur ve detaylı bir öykü ve fizik muayene önemlidir. ON hastalar genellikle birkaç gün içerisinde ilerleyen tek taraflı görme kaybı ile başvururlar. Göz hareketleri ile artan oküler ağrı olguların %92 'sinde vizüel semptomlar ya da öncesinde görülür. Görme keskinliği hafif, orta veya ağır derecede azalmış olabilir. ON 'nin ilk atağından sonra 10 yılda herhangi bir gözde

tekrarlama riski %35'tir. MS zemininde ON gelişen hastalarda klinik olarak izole ON hastalarına göre bu risk daha büyüktür (36).

Optik sinirin oftalmoskopik görünümü ON hastalarında üçte ikisinde normal (retrobulber nörit), üçte birinde ise ödemlidir (papillit). Optik diskte solukluk ON atağından 4-6 hafta sonra oluşur ve görme fonksiyonlarında düzelme tipik olarak hızlıdır, genellikle 1.ayda başlar.

ON tanısı konulduktan sonra MS riski değerlendirilmelidir. Beyin MRG'si MS riski için majör belirleyicidir. Optik nörit tedavi çalışmasında akut ON hastaların % 46,9'da MRG anormal bulunmuş, %26,7'sinde 2 veya daha fazla lezyon bulunmuştur (37).

1.2.2 BEYİN SAPI SENDROMU:

Multipl skleroz, posterior fossada patolojik bir durumu gösteren klinik izole bir sendrom ile başlayabilir. Hastalığın ilk bulgusu vertigo, ataksi, diplopi olabilirken, işitme kaybı, fasial paralizi, spazm, nevralji ile başlangıç daha nadir bir durumdur. MS'de çok değişik beyin sapı bulguları görülse de en sık oküler hareket bozukluklarına rastlanır. Ataksi ve tüm yönlerde nistagmus sık olarak görülmektedir. İnternukleer oftalmopleji (INO); bilateral olarak görülmekle birlikte, tek taraflı INO daha az sıklıkta görülür. MS yaklaşık %12 diplopi ile başlamaktadır (vakaların çoğu 6.kraniyal sinir paralizisine bağlıdır). Yine de diğer diplopi yapan nedenler içinde nadirdir, bu hastalarda beyin MRG, BOS gibi tetkikler ile diğer nedenler (anevrizma,tm,travma..gb) dışlanmalıdır (38).

1.2.3 İZOLE OMURİLİK SENDROMU:

İzole omurilik sendromu, genellikle akut parsiyel transvers myelit (APTM) şeklinde görülür. Hızlı ilerler ve asimetrik tutulum ortaya çıkar (39). Duysal bulgular ön plandadır, ağır motor bulgular ve spinal şok ender görülür. (40). Spinal MRG de bulgular 2 segmenti aşmaz (21). KKMS dönüşüm riski optik nöritten daha fazladır. APTM deki spinal kord atrofisi, oligoklonal bant varlığı, beyin MRG de lezyon olması MS dönüşüm riskini artırmaktadır (41-43).

1.3 NÖROGÖRÜNTÜLEME

Multiple Sklerozda tanıya yönelik incelemelerin başında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gelir. MS'te tanı ve hastalığın takibinde en önemli paraklinik değerlendirme aracıdır. MRG, MS hastalarında merkezi sinir sisteminde gelişen demiyelizasyonu zamansal olarak kaydetme ve lokalizasyon olarak gösterebilmemize olanak sağlar. Ayrıca klinik görünüm olarak MS benzeyen hastalıklar ile ayırıcı tanı için de önemli bir araçtır.

MRG ile saptanan lezyonların zaman ve mekansal yayılımı kesin tanıda önemlidir (Tablo-2). Tabloda kantitatif özelliklerin belirtilmesine karşın MS lezyonlarının özelliğinin de dikkate alınması gerekir. T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak gözlenen plakların $\geq 3\text{mm}$ ve ovoid olması, periventriküler yerleşimli ise ventriküle dik yerleşmesi beklenmektedir. Aktif lezyonlar, T1 ağırlıklı sekanslarda gadolinium enjeksiyonu sonrası santral kısmı hipointens çevresinde halkasal özellikte kontrast tutulumu veya multifokal homojen tutulum gösterir. Tüm bu özellikler MS'i düşündüren MRG özellikleridir, patognomik değildir. MS tanısında MRG duyarlılığı yüksek(%90) olmasına karşın özgüllüğü %70-80 daha düşüktür (33).

Okuda ve ark. 2009 yılında beyin MRG 'da MS düşündüren ovoid, homojen, iyi sınırlı beyaz cevher lezyonları olan ancak hastalığın belirti ve bulguları olmayan bir kohort çalışma yayınladılar. Bu duruma radyolojik izole sendrom adını verdiler. Bu çalışmada 44 kişi başka nedenlerle çekilen beyin MRG' larında beyaz cevher lezyonları tespit edilmişti. Bu kişilerin ortalama 5,4 yıl sonra 10'unda KIS veya KKMS gelişmiştir ve %59'unda radyolojik progresyon görüldü (44).

1.4.BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS):

Görüntüleme tekniklerinde büyük gelişmelere karşın beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi; hastalığın inflamatuvar karakterini belirlemede, MS'e çok benzeyen inflamatuvar hastalıklardan ayırımında ve MS tanısının doğrulanmasında, yerini ve önemini korumaktadır. Revize Mc Donald kriterlerinde MRG, Barkhoff kriterlerini karşılamadığında, mekanda yayılım kanıtı olarak, BOS IgG artışı ve oligoklonal bant (OKB)'nin araştırılmasını önermektedir.

BOS da OKB varlığı, KIS'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülür ve en iyi optik nöritli hastalarda gösterildiği gibi MS gelişim riskini artırmaktadır (24,45). KIS'li hastalarda BOS da OKB varlığı, klinik kesin MS dönüşümünü göstermede MR'dan daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Eş zamanlı serum ve BOS'da 3'den fazla OKB gösterilmesi ve/veya IgG indeksinde artış saptanması tanıya katkı sağlama dışında ayırıcı tanı için de önemlidir (46).

1.5. PROGNOZ:

KIS, MS ölçütlerini doldurmaksızın demiyelizan bir lezyona işaret eden bir olaydır. MS tanısı için en önemli temel ölçüt demiyelizan olayların zaman ve yer açısından dağılımıdır. KIS hastalarının KKMS dönüşüm için yüksek riskli olanları ayırmak güçtür (47). KIS hastalarında gelecekte MS gelişimini öngörmeye en önemli tanısal yöntem Beyin MRG'sidir. Amerikan Nöroloji Akademisi uygulama kılavuzları T2 ağırlıklı beyaz cevher lezyonlarının KIS hastalarında MS gelişme riski ile yüksek derecede uyumlu olduğu belirtmektedir. MRG anomalileri sadece MS gelişme riski ile bağlantılı değil aynı zamanda klinik seyir ve gelecekteki özürllülük ile de ilişkilidir (1,13,21,25).

KIS ve MS gelişimini arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç uzun dönem takip çalışmasında bu oranı %45 ile %75 arasında saptamıştır (12,13,21,27,45). İzole ON olgularının %50'sinde, APTM olgularının %80-90'ında KKMS gelişir (1). Optik nörit ile başlangıç sonrasında ikinci atağa kadar geçen sürenin gerek beyin gerekse omurilik belirtileri ile başlangıca göre daha uzun olduğu gösterilmiştir (48).

KIS sendromlu hastalarda başlangıç semptomları ile prognoz arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur; sfinkter sorunu en güçlü ve sabit prognoz belirtisidir (49). Ayrıca serebellar ve motor bulgular kötü prognoz belirtisi iken ON ve duysal semptomlar daha iyi prognoza sahiptir (50-52). Optik nöritli hastalarda BOS da inflamasyon bulgusu olanlarda MS dönüşüm riski %49, inflamasyon bulgusu olmayanlarda %23 olarak bulunmuştur (11).

2- MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLER (MUP):

MS tanısında MSS’de ortaya çıkan multifokal demyelinizasyon nedeni ile uyarılmış potansiyelin (UP) önemli yeri vardır. Klinik kesin MS’de yakınmaları objektif olarak tespit etmek ve hastalığın erken dönemlerinde çok belirgin olmayan şikayetlerin hastalıkla ilişkisine karar vermek gerekir. Özellikle MRG görülmeyen klinik sessiz lezyonlu hastalarda veya MRG’yi tolere edemeyen kişilerde UP yararlıdır (53,54). UP ‘larda anormallik görülme sıklığı hastalığın süresi ile artmaktadır. Görülen anormallikler latans uzaması, amplütüd düşüklüğü ve potansiyellerin kaybı seklindedir. Bunlar hastalığa spesifik bozukluklar değildir (55).

2.1.UYARILMIŞ POTANSİYELLER (UP) ;

Bir dış uyarana karşı merkezi sinir sisteminin (MSS) elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan değişim olarak tanımlanabilir. Elektrik ya da elektromanyetik alan yardımıyla kafatası içindeki beynin uyarılması ve yanıtın periferden kayıtlanması esasına dayanır. Elektrik stimülasyonu günümüzde yerini manyetik stimülasyona bırakmıştır. Manyetik alanın kemik gibi sert dokuları kolayca geçebilmesi ve ağrı ortaya çıkarmaması tercih nedeni olmuştur. Dışarıdan verilen uyarımlarla zamansal ilişki içinde olan bu aktivite değişimlerinin kaydedilmesi MSS duyu yollarındaki iletim hakkında bilgi sağlar. Ancak, söz konusu biyoelektrik potansiyeller küçük voltaj değerlerine sahiptirler. Elektroensefalografi (EEG) dalgaları şeklinde kaydedilen sürekli beyin aktivitesinin ya da kendilerinden çok daha kuvvetli biyolojik çevresel (elektromanyetik) parazitlerin arasında kaybolurlar. Bu nedenle UP incelemesinde uygulanan duyu uyarı izleyen belirli bir zaman periyoduna ait sinirsel sinyaller kafa ve omurga üzerine konan (EEG kaydında kullanılanlara benzer) elektrodlar ve amplifikatör sistemiyle kaydedilir. Bu şekilde yapılan çok sayıda kayıtlamanın elektronik olarak ortalamaları alınır (averajlanır) (55). Elde edilen potansiyellerin uyarana olan zamansal uzaklığı (latans, gecikme), sinir sisteminin farklı yapılarından kaynaklanan potansiyeller arasındaki latans farkları ve söz konusu potansiyellerin genlik değerleri ölçülebilir. Bu değerlerin normal birey gruplarından

elde edilenlere oranla belirgin farklılık göstermesi ya da aynı hastanın sağ ve sol tarafları arasında anlamlı derecede farklı oluşu merkez sinir sisteminde söz konusu uyarıyı taşıyan yollarda iletimin aksadığını gösterebilir (56-59).

TMS incelemelerinde MSS'den çevreye giden (efferent) motor yolları incelemeyi amaçlarız. Bu amaçla motor korteks özel elektriksel ya da manyetik uyarıcılarla (stimülatör) uyarılır (55). Manyetik uyarıcılar özellikle ağrısız olmaları nedeni ile daha kullanışlıdır ve elektrofizyoloji araştırma laboratuvarlarında oldukça yaygın şekilde kullanılır hale gelmiştir. Bir manyetik uyarıcı yüksek kapasiteli bir seri kondansatör ve bir bakır sarım ("coil") den oluşur (60). Kondansatörün boşalması ile koil çevresinde ani ve yüksek güçte (1-3 T) bir manyetik alan değişimi oluşur. Bunun etkisi ile sarımın üzerine yerleştirildiği bölgede komsu nöral dokular içinde iyon akımları ortaya çıkar ve sinir dokusunu uyarır (61). Manyetik uyarım deri ve kemik gibi araya giren dokular tarafından engellenmeden sinir dokusuna ulaşır, söz konusu çevre dokuları uyarmadığı için de belirgin bir ağrı oluşturmaz. Manyetik uyarım motor korteksteki piramidal hücreleri, korteks üzerinde tanjansiyel yerleşimi olan eksitator internöronları uyararak, indirekt şekilde aktive eder. Kortikal uyarımla elde edilen motor yanıtın latansı kayıt yapılan (hedef) kasın istemli kası ile kısalır, amplitüdü artar (55,57,62).

MUP'ler genellikle saçlı deriden transkraniyal magnetik stimülasyon ya da elektriksel stimülasyonla motor alanın ve enseden santral sinir sistemi yapılarının uyarılması sonucu periferik kaslardan elde edilen potansiyallerdir (53,56,63). Çalışmalar, hem sinir hem de beynin transkranyal manyetik stimülasyonla (TMS) ağrısız bir şekilde uyarılabileceğini göstermiştir. TMS, beyni hem uyarabilir; hem de inhibe edebilir, bu metod sıklıkla motor fonksiyon, görme, konuşma ile ilgili beyin bozukluklarının patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar için kullanılmaktadır (55,59,64-66).

TMS anormallikleri latansta uzama veya amplitüd azalması şeklindedir. Santral motor iletim zamanında %55-72 oranında anormallik bildirilmiştir. Belirgin klinik dizabilitesi olan hastalarda, MUP cevap yokluğu gözlenebilmektedir. Pariyetal korteks, sentrum semiovale ve kapsula internada MRG ile sinyal değişikliği gösteren

olgularda TMS anormallik oranı da yükselmektedir. Yapılan kimi çalışmalar, latansta uzama derecesinin klinik defisitle bağlantılı olduğunu bildirmektedir. Bu bulgular ışığında, tedaviye cevabı değerlendirmede, SEP'in kullanımından üstün olduğu belirtilmektedir (58,64).

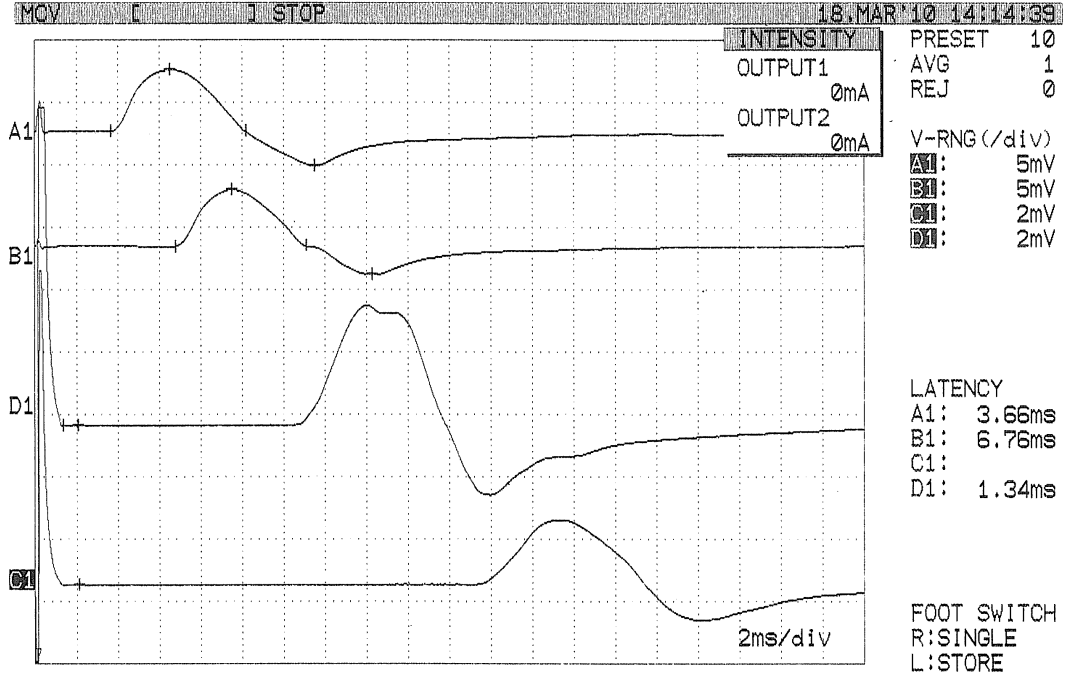
Manyetik sarım ("coil") posterior servikal ya da lomber bölgede orta hat üzerine yerleştirilir ve yüksek şiddetle uyarım verilirse servikal ve lumbosakral sinir kökleri de intervertebral foramen düzeyinden uyarılabilir. Böylece korteks ve sinir kökü uyarımı ile elde edilen motor yanıtların latansları arasındaki fark kabaca MSS motor yollarındaki iletim süresini verir (merkezi iletim süresini F dalgası latansını kullanan bir formülle biraz daha doğru şekilde hesaplamak mümkündür) (58,59,67). İnen motor yoları tutan lezyonların varlığında kortikal yanıtın latansı ve merkezi iletim süresi uzar, kortikal yanıt kaybolabilir.

TMS incelemelerinde korteksin uyarılabilirlik durumu gibi motor yanıtların ortaya çıkması ile ilintili başka parametreler de incelenebilir. İncelemede kullanılacak manyetik sarımlar uyarılmak istenen doku ve araştırılan parametrelere göre seçilir. Geniş çaplı ve yuvarlak sarımlar güçlü bir manyetik alan yaratarak geniş bir alanı ve oldukça derin yapıları uyarabilir, buna karşılık odaksal uyarım yapamaz. Küçük çaplı ve özellikle 8 rakamı şeklindeki sarımlar ise daha odaksal uyarım sağlayabilir (57-59).

2.2 Santral Motor İletim Zamanı (SMIZ):

Santral iletim zamanı anormallikleri herhangi bir hastalığa özgü değildir (63,68) . Normal olması psikojenik kökeni destekler fakat ispatlamaz. Anormalligi ise santral motor yollarda organik fonksiyon bozukluğunu gösterir (69,70). Beyin stimuluslarıyla elde edilen potansiyeller uzun latanslı, küçük amplitüdlü, uzun süreli veya kompleks olabilir. Latans uzaması demiyelinizasyona bağlı olarak geniş çaplı liflerin iletim yavaşlamasına veya bu liflerin dejenerasyonuna bağlı olabilir veya alternatif bir yol kullanabilir. Potansiyellerin yokluğu veya küçük amplitüdlü olmasının nedeni ise kortikal nöronların kaybı, iletim bozukluğu veya kortikospinal liflerin dejenerasyonu, spinal motor nöronların iyi uyarılamaması veya medulla

spinalisde kortikospinal yol sonlanmalarının presinaptik inhibisyonunda artma olabilir (63). Manyetik stimölasyonla araştırılan nörolojik hastalıkların başında multipl skleroz gelir (63,64,68). Bu yeni metod demiyelinizasyon olup olmadığının araştırılmasında yardımcı olmakla birlikte bunun derecesi hakkında kantitatif ölçümler de verir (65).



ŞEKİL-1; APB kasından yüzeyel elektrodlarla kayıtlarak yapılan TMS incelemesi. Kayıt traseleri üzerindeki harfler;

A1 : N. Medianusun bilekten elektriksel supramaksimal uyarımı ile elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyeli.

B1: N. Medianusun dirsekten elektriksel supramaksimal uyarımı ile elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyeli

D1 : Manyetik sarım merkezi posterior servikal orta hatta olacak şekilde yerleştirilerek sinir kökü uyarımı yapılıyor. Trasede elde edilen motor yanıt izlenmekte.

C1 : Kortikal manyetik uyarımla elde edilen MUP yanıtları. Trase C1 ve D1'deki motor yanıtlar arasındaki latans farkı merkezi iletim süresini verir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Cumhuriyet Üniversitesi MS polikliniğine başvuran MS atağı düşündüren ancak 2005 Revize Mc Donald Kriterlerine göre KIS alan 24 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından benzer, nörolojik bozukluğu olmayan 24 kontrol grubu alınmıştır. Hastalara rutin nörolojik muayene yapıldı, hastalarda piramidal bulgular (babinski, hiperrefleksi, spastite) not edildi ve Cumhuriyet Üniversitesi Nöroloji polikliniği MS formu dolduruldu (Tablo-4).

ilk atak sırasında MS düşündüren ve ayırıcı tanıda diğer hastalıkların dışlandığı hastalara, 2005 Revize Mc Donald kriterlerine göre KIS tanısı konuldu. Tüm hastalar ayırıcı tanı açısından değerlendirildi şüpheli vakalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalar ilk başvuruda klinik bulguları not edildi.

Hastaların TMS'lerinin değerlendirilmesinde, Nihon-Kohden EMG cihazı ve magstim 200 manyetik stimülasyon cihazı kullanıldı. Hastalar ve kontrol grubunda, TMS'de merkezi geçiş süresi (Santral Motor ileti Zamanı= SMIZ), kranial latans süresi ve kranial amplütüd parametreleri ölçüldü. Hastalarda ve kontrol grubunda pacemaker kullanımı, spinal veya mesane uyarıcısı kullanımı, epilepsi öyküsü, geçirilmiş kafa travması veya kafaya yönelik operasyon öyküsü, vücutta metalik yabancı cisim buldurup bulundurmadaıkları ayrıntılı olarak sorgulandı ve bu tür hasta veya kontrol grubu çalışmadan dışlandı.

TMS'nin noninvaziv, güvenli, ağrısız, beynin motor korteksini aktive ederek santral motor yolların bütünlüğünü değerlendirebileceğimiz bir yöntem olduğu konusunda ve yapılan çalışma hakkında hasta ve kontrol grubu detaylı olarak bilgilendirildi ve olur formu alındı. Hasta ve kontrol grubunda vakaların boyları, kol uzunlukları ölçüldü. Latans uzaması ile uzun boy veya kol boyunun uzun olması arasında bağlantı ölçüldü.

Çalışmamızda KIS'lu hasta grubuna ve nörolojik açıdan normal kontrol grubuna manyetik uyarım ile deri ve kemik gibi araya giren dokular tarafından engellenmeden sinir dokusuna çok kısa seri ve maksimum 2 Tesla manyetik alan oluşturacak şekilde ulaşıldı. Manyetik uyarıcı olarak yüksek kapasiteli bir seri kondansatör ve bir 'bakır

coil' ile tek stimulus olarak motor kortekse uygulandı. Kranialde kontrlatel olarak motor el alanına (Cz' nin 7 cm lateralinde) ve posterior servikal bölgede orta hat üzerinden (C7 spinal çıkıntısı üzerinden) sinir kökü uyarımı yapıldı. Sol kolda dirsekten ve bilekten elektriksel uyarıyla median sinir uyarıldı. Tüm yanıtlar sol APB kasından yüzeyel elektrodlarla kayıt edildi.

1. Kortiko-motor eşik değerin saptanması: Bunun için stimölatorun gücü %30'dan başlatıldı ve arka arkaya verilen 10 uyarının 5 tanesinde minimum 60 μ V amplitüdünde yanıt alınana kadar %5'lik artışlar yapılmıştır. Bu değeri kortiko-motor eşik olarak kabul edilmiştir.

2. Motor korteks ve servikal spinal kord stimölasyonu ile MUP elde edilmesi: Uyarı sırayla önce sağ motor kortekse ardından servikal spinal korda verilerek MUP yanıt 10 kez kayıt edilmiştir ve ortalama değeri değeriendirilmeye alınmıştır.

3. SMIZ hesaplanması: Kortikal MUP latansı ile servikal MUP latansı arasındaki fark ile hesaplanmıştır.

4. MUP amplitüdlerrinin değeriendirilmesi:

Kortikal stimölasyon ile elde edilen MUP amplitüdlerreri izoelektrik hat-negatif pik arası mesafe olacak şekilde hesaplanmıştır. Amplitüd oranı: santral MUP amplitüdü/M yanıtı amplitüdü (distal uyarım) ile hesaplanmıştır.

5. MUP lerin yüzey değerierrinin hesaplanması : Santral uyarımla elde MUP yüzey /M yanıtı yüzey değerierreri ile elde edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya Eylül 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Nöroloji Polikliniğine başvuran yaşları 18 ile 46 arasında 24 KIS hasta ve sağlıklı gönüllü 24 olgu alınmıştır. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı olguların yaş ortalaması 31,7'di. Bu çalışmada 24 KIS'lu hasta, 13'ü tek taraflı optik nörit, 6'sı hemisferik sendrom, 3 spinal kord sendromu, 2'sinde beyin sapı sendromu bulunan hastalar Tablo-5'de özetlenmiştir. Hastaların 5 tanesinde piramidal tutulum saptandı. KIS'lu hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılmıştır (Tablo-6).

Tablo-5: KIS hastaların klinik bulguları

Başlangıç Bozukluğu	N=24
Tek taraflı optik nörit	13
Omurilik sendromu	3
Beyin sapı sendromu	2
Hemisferik sendrom	6
Hastalık süresi(hafta) ortalama	7 (1-12)

Tablo-6: Demografik özelliklerine göre grupların karşılaştırılması

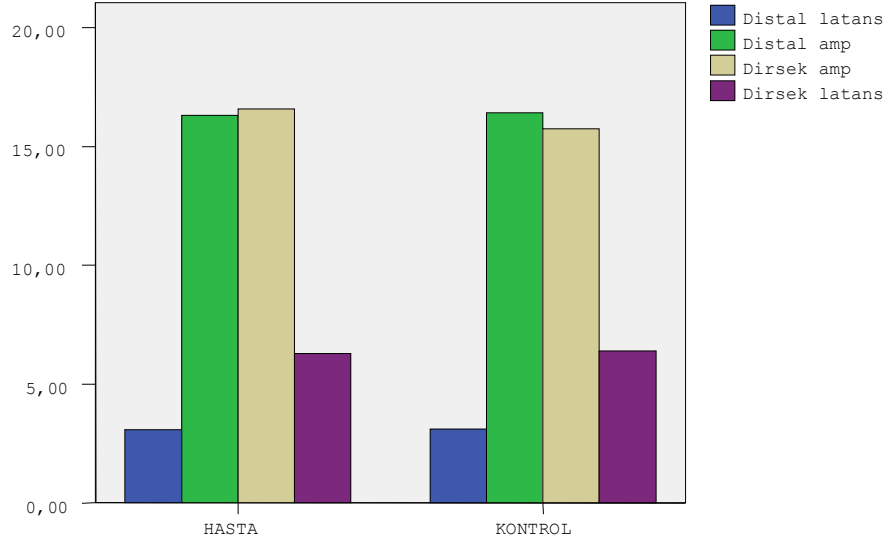
	Hasta		Kontrol	
	Ortalama		Ortalama	
Yaş	31,7 ± 9,18		30,4 ± 6,3	
Boy (cm)	167 ± 0.86		169 ± 0.74	
Kilo (kg)	62,7 ±13,9		67,6 ±0,18	
Cinsiyet	n	%	n	%
Kadın	20	83,3	19	79,1
Erkek	4	16,7	5	20,9

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boy, kilo ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-6). ($p>0,05$).

Tablo-7: Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların bilek ve dirsekten uyarımla elde edilen median sinir MÜP'lerinin latans, amplitüd ve yüzey değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

		Ort	SD
Distal latans (ms)	HASTA	3,0	,49
	KONTROL	3,1	,35
Distal amplitüd (mV)	HASTA	16,2	3,56
	KONTROL	16,4	3,24
Distal yüzey (cm ²)	HASTA	11,96	2,21
	KONTROL	10,98	2,34
Dirsek amplitüd (mV)	HASTA	16,5	4,46
	KONTROL	15,7	2,48
Dirsek latans (ms)	HASTA	6,2	,79
	KONTROL	6,3	,68
Dirsek yüzey (cm ²)	HASTA	12,28	3,76
	KONTROL	11,16	3,21

ŞEKİL-2: Median sinir distal yanıtların gruplara göre dağılımı

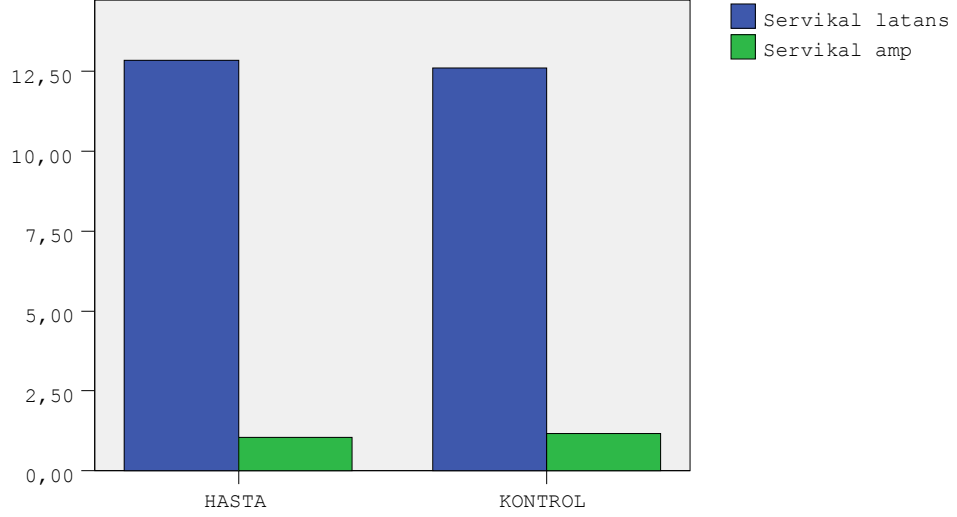


Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların bilek ve dirsekten uyarımla APB kasından kayıtlama ile elde edilen median sinir MÜP' lerinin latans, amplitüd ve yüzey değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo-7, Şekil-2).(p>0.05).

Tablo 8: Servikal latans ve amplitüd ölçümüne göre grupların karşılaştırılması

		N	Ort	SD
Servikal latans (ms)	HASTA	24	12,84	1,79
	KONTROL	24	12,60	1,14
Servikal amplitud (mV)	HASTA	24	1,04	,70
	KONTROL	24	1,15	1,03

ŞEKİL-3: Servikal latans ve amplitüdlerin gruplara göre dağılımı

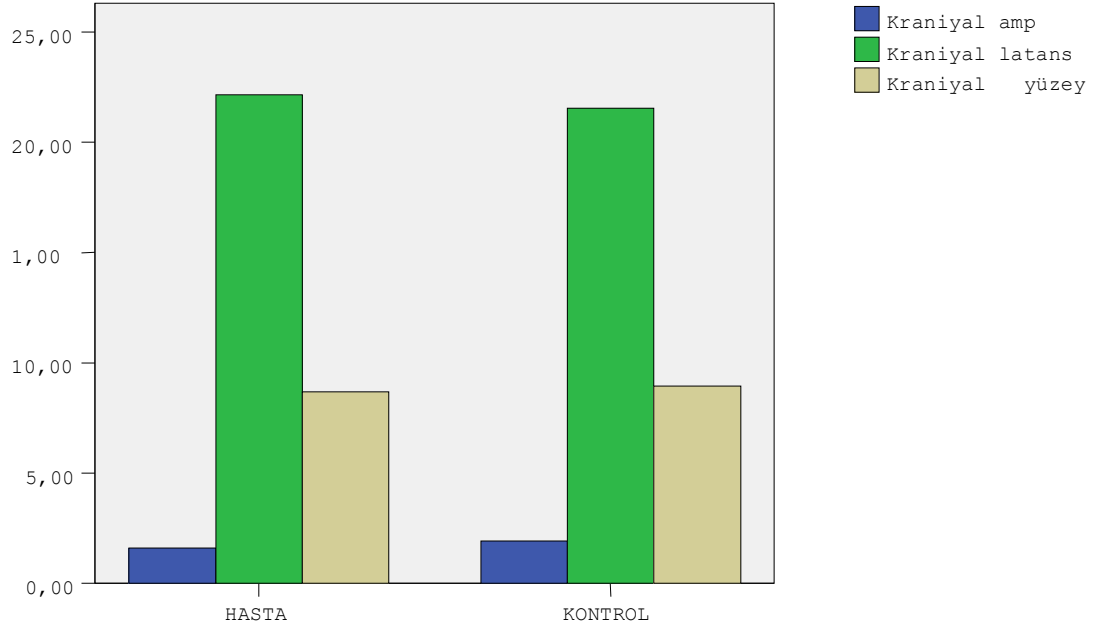


Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların servikal amplitüd ve latans ölçüm düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo-8, Şekil-3).(p>0.05).

Tablo-9: Kranial amplitüd, latans ve yüzey değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

		N	Ort	SD
Kraniyal MUP amplitüd (mV)	HASTA	24	1,61	1,17
	KONTROL	24	1,92	1,25
Kraniyal MUP Latans (ms)	HASTA	24	22,14	2,66
	KONTROL	24	21,55	1,51
Kraniyal MUP yüzey (cm ²)	HASTA	24	5,68	1,61
	KONTROL	24	5,94	1,60

ŞEKİL-4: Kranial amplitüd, latans ve yüzey değerlerinin gruplara göre dağılımı



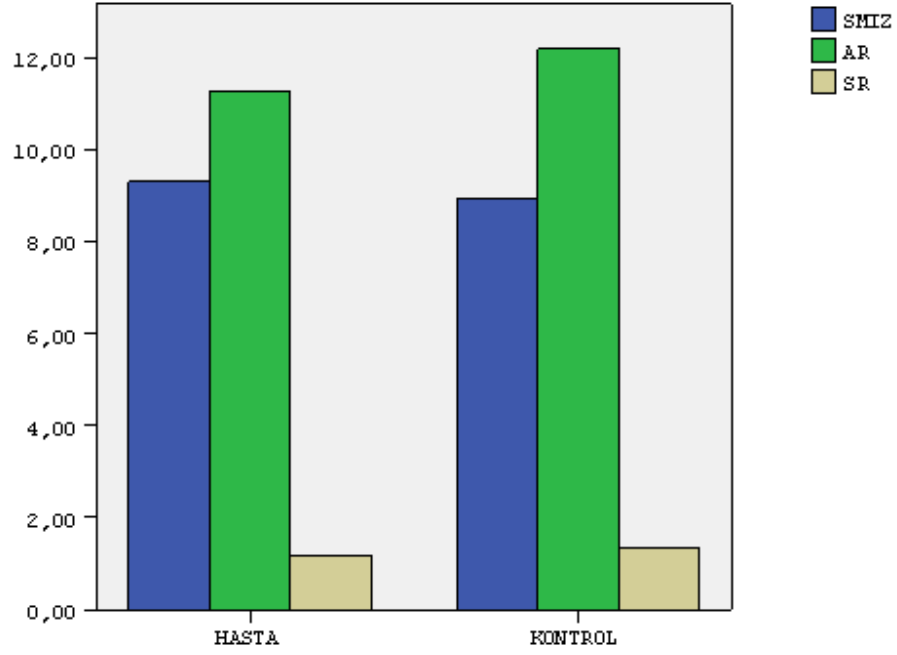
Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların kranial latans, amplitüd ve yüzey değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo-9, Şekil-4).(p>0,05).

Tablo-10: Grupların SMIZ, AO ve YO'larına gruplara göre karşılaştırılması

		N	ort	SD
SMIZ (ms)	HASTA	24	9,29	2,17
	KONTROL	24	8,94	1,20
AO(%)	HASTA	24	11,26	7,69
	KONTROL	24	12,18	8,53
YO(%)	HASTA	24	54,19	24,59
	KONTROL	24	57,27	22,75

SMIZ: Santral motor iletim zaman, AO : Amplitud oranı , YO: Yüzey oranı

ŞEKİL-5: SMİZ, AO ve YO değerlerinin gruplara göre dağılımı



Hastaların ortalama SMİZ, AO, YO'ları sırayla 9,29 ms (SD 2,17 ms), %11,26 (SD %7,69), %54,19 (SD %24,59) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarındaki SMİZ, AO ve YO ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo-10, Şekil-5) ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Birçok çalışmada KIS hastalarda, erken dönemde aksonal hasar olabileceği gösterilmiştir (15-17). MRG, lezyonların yerleşimi, büyüklüğü ve şekilleri hakkında vazgeçilmez bir yöntem olmakla birlikte klasik MRG; hastalık seyrinde doku harabiyeti, demiyelizasyon ve aksonal hasar hakkında yeteri kadar bilgi vermemektedir. TMS ile elde edilen motor uyarılmış potansiyeller kortikospinal yolların değerlendirilmesi, doku harabiyeti özellikle demiyelizasyon ve aksonal hasarın değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olabilir (10). En sık değerlendirilen parametreler arasında amplitüd oranı (AO), yüzey oranı (YO) ve SMIZ yer almaktadır.

TMS, MS'li hastalarda motor disfonksiyonu ve klinik sessiz lezyonları göstermede kullanışlıdır. Bazen klinik bulgu yokluğunda veya normal MRG varlığında bile, TMS patolojik olabilir ve motor yolların disfonksiyonunu ortaya koyabilir(53,54). TMS'de anormallik görülme sıklığı hastalığın süresi ile artmaktadır (56). Görülen anormallikler latans ve SMIZ uzaması, amplitüd düşüklüğü ve potansiyellerin kaybı şeklindedir. Bunlar hastalığa spesifik bozukluklar değildir (55). SMIZ'da uzama; inen motor yollarda demiyelinizasyonu, düşük amplitütlü yanıtlar veya potansiyellerin kaybı; nöron kaybı veya aksonal hasarlanmayı düşündürür (69,70). MS'de erken hastalık dönemlerinde çok belirgin olan remiyelinizasyon hastalık ilerledikçe giderek azalmaktadır. Bu nedenle erken ve etkin tedaviler bugün için büyük önem taşımaktadır. TMS, diğer yöntemler gibi klinik varlığında duyarlı bir yöntem olmakla beraber özgül değildir. Kesin MS'li olguların %68'inde anormal iken, klinik ilişkili bir bulgu olmadan da %20 oranında anormal bulunmuştur (56).

Rico A ve arkadaşları, KIS hastalarda MUP yanıtlarını sıklıkla anormal olarak bildirmişlerdir. Bu hastaların çoğunda (%59) bir ekstremitede en az bir AO, YO veya SMIZ'da anormallik olduğu ve hastalığın erken döneminde motor yolların disfonksiyonunu göstermede duyarlı olduğu gösterilmiştir (71). Çalışmamızda, KIS hastalar ile kontrol grubu arasında MUP parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

MS'li hastalarda santral sinir sisteminde demiyelizasyonun bir sonucu olarak, SMIZ'da uzama beklenir (9,72). Bir çok çalışmada, klinik olarak kesin MS olgularında SMIZ artış saptanmıştır (58,73,74). MS hastalarında %57-93 arasında SMIZ anormallikleri rapor edilmiştir (75,76).

Barker ve arkadaşları 15 multipl sklerozlu hastada yaptıkları çalışmada santral iletim zamanı gecikme derecesinin nörolojik defisit ile orantılı olduğunu göstermişlerdir (63). 30 kesin MS hastası (Relapsing Remitting ve Progressif seyirli hastalardan seçilmiş) ile 30 sağlıklı kontrol grubu MUP parametrelerinin (kranial latans, amplütüd ve SMIZ) karşılaştırıldığı bir çalışmada, % 96,7 oranında en az bir parametrede anormallik veya taraflar arası asimetri saptanmıştır. Sadece üst ekstremiteler göz önüne alındığında SMIZ'da % 76,7 oranında uzama tespit edilmiştir (83).

Humm ve arkadaşları, progressif MS'li hastalarda, RRMS hastalara göre SMIZ'nı daha uzun bulmuşlardır. RR MS li hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu yazarlara göre, RRMS ve progressif MS'de SMI zamanındaki farklılık, bu hastalıkların motor yolların iletimindeki temel patolojik farklılığa bağlı olabileceği bildirilmiştir (73).

Önceki çalışmalar klinik kesin MS hastalarda SMIZ uzama olduğu ve motor yolların değerlendirilmesinde kullanışlı olduğu yönündedir (49,64). Buna rağmen bir çalışmada subklinik MS hastalarında TMS tekniğinin umulduğu kadar yüksek sensitiviteye sahip olmadığı ve klinik sessiz lezyonlarda TMS'de SMIZ ölçümünün yeterli sonuçlar vermediği ileri sürülmüştür (54). KIS hastalarda SMIZ genellikle normal veya hafif uzamış olarak bulunmuştur. Bunun nedeni; MS hastalarında erken dönemde görülen etkili demiyelizasyon olabilir (71). SMIZ'nın, hastalığın erken döneminde normal olması bizim sonuçlarımızla uyumludur.

MS'li olgularda, MUP latansının uzamasının yanı sıra amplitüdünde ufalma olabilir ve süresi genişleyerek dispersiyon gösterebilir. MS'de sıklıkla AO anormallikler bildirilmiştir. AO oranındaki azalma MS patogenezinde rol oynayan aksonal hasar veya demiyelizasyona sekonder gelişen santral iletim bloku veya

demiyelizasyonun neden olduğu aşırı temporal dispersiyonla açıklanabilir. AO azalması MS hastalarında klinik motor bulgular olmadan da motor yolların disfonksiyonunu göstermede duyarlıdır. KIS ve RRMS'li hastalarda, AO anormalliklerinin SMIZ ve SO oranla daha duyarlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (71).

Gagliardo ve arkadaşları, klinik kesin MS'li hastalarda amplitüd oranının, SMIZ uzamasına göre piramidal trakt disfonksiyonunu göstermede daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda, KIS hastalar ile kontrol grubu arasında AO'da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Birçok çalışmada, MS hastalarında klinik bulgular, EDSS skorları, beyin MRG ve spinal MRG ile MUP karşılaştırılmıştır. Kidd ve arkadaşları spinal kord lezyonu olan hastalarda uzamış SMIZ bulmuşlardır (78). Kallman ve arkadaşları hastalık başlangıcında erken dönemde (2 yıl içerisinde) yapılan motor uyarılmış potansiyellerin uzun dönem EDSS tahmin etmede yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir (79). Aksonal hasar ve demiyelizasyonun neden olduğu uzamış bir SMIZ, klinik kötüleşmeyi veya beyin MR'da lezyon sayısının artışı gösterebilir ve MEP bu hastalarda objektif bir tanı aracı olabilir.

Literatür gözden geçirildiğinde MS'de, diğer uyarılmış potansiyellere göre MUP'lerin duyarlılığı çeşitli araştırmacılara göre farklı bulunmuştur. MUP ve SEP anormallikleri birbirine yakın oranlardadır. Her iki yöntemde özellikle omuriliği tutan MS olgularında daha yararlı görünmektedir. Prospektif longitudinal bir çalışmada, 2 yıl üzerindeki EDSS puanlarıyla, VEP ve MUP parametrelerinin her ikisinin, tek bir uyarılmış potansiyele göre daha fazla korele olduğunu bildirilmiştir (74).

Pelayo R ve arkadaşları 247 KIS hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, SMIZ klinik kesin MS dönüşümü öngermeye VEP, BAEP, SEP gibi diğer uyarılmış potansiyeller kadar duyarlı olmadığı bildirilmiştir (80).

Önceki çalışmalarda, motor noron hastalığı ve herediter spastik paraparezili hastalarda, aksonal kaybın sonucu olarak yüksek motor uyarılabilirlik, düşük amplitüd oranı ve birkaç vakada hafif uzamış SMIZ tanımlanmıştır (81,82).

Yeni nörogörüntüleme yöntemleri ile birlikte nörofizyolojik incelemelerin klinikte kullanıldığı alanlar kısıtlanmış görünmektedir. Ancak, görüntüleme yöntemleri sinir sistemini tutan lezyonlar hakkında daha çok anatomik bilgiler sağlarken, TMS yardımı ile sinir sistemi içinde iletimin fizyolojik özellikleri hakkında veri elde edilebilir. Yapılan çalışmalarla Konvansiyonel MR, MS tanısı ve aktivite takibinde bilgi sağlayabileceği ancak disabilite ve MR arasında doğrudan bir ilişki olmadığı vurgulanmaktadır. MR klinik sessiz lezyonları gösterebilir ancak TMS daha çok fonksiyonellik hakkında bilgi verir. Kontrol TMS uygulaması ile klinik olarak kötüleşen hastalarda da ortalama SMIZ ölçümünde kötüleşme görüldüğü ifade edilmiştir (83).

Multipl Skleroz; klinik, görüntüleme ve immunopatolojik incelemeler açısından heterojen bir hastalıktır. MS lezyonlarının heterojenitesi sonuçta TMS uygulaması ile piramidal tutulumu olan ya da olmayan MS'li olgularda ortaya çıkan farklı patolojik sonuçları açıklayabilir. TMS'de patolojik inceleme sonuçları doku hasarında farklı mekanizmaların rol oynadığını düşündürmekte ve multifaktoriyal tedavi yaklaşımlarını gerekli kılmaktadır.

TMS günümüzde rutin klinik kullanıma girmemiş durumdadır. TMS uygulaması; ileri dönemlerde nörodejeneratif ve nöroprotektif tedaviye başlama zamanı ve tedavinin takibinde bizlere oldukça yararlı olabilecek bir yöntem gibi görünmektedir. Bu konuda TMS ile dikkatle planlanmış daha fazla çalışma destegine ihtiyaç duyulmaktadır. Kontrol TMS uygulamaları ile tedavi takibi ve hastalık progresyon takibi yapılabilir. Bu çalışmalar özellikle piramidal tutulumu olmayan MS' li hasta grubunda patogenetik çalışmalarla korole edilmelidir. Bu amaçla TMS'nin noninvaziv, güvenli, ağrısız, motor korteksi aktive ederek santral motor yolların bütünlüğünü değerlendirebileceğimiz, bir çok hastalık durumu için ve MS'de yakın gelecekte klinik elektrofizyolojinin sık başvuracağı bir yöntem

olacağı umulmaktadır. Bununla birlikte TMS'in dezavantajları da bulunmaktadır. MUP amplitüdü latans değerine göre çok değişkenlik gösterir. Yaş ile birlikte MUP amplitüdünde düşme görülür. Çeşitli ilaçlar –özellikle antikonvülzanlar-, anksiyete MEP amplitüdünü düşürür ve kortikal eşiği yükseltirler. Bazen normal insanlarda bile MUP anormallikleri saptanabilir (77).

Daha önce yapılan çalışmalar, MS hastalarında MUP parametrelerinin değerlendirilmesinde farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Çalışmalardaki bu farklılık, hasta gruplarındaki farklılık ile açıklanabilir. Literatür eşliğinde genel görüş, sekonder MS hastalarında MUP anormalliklerin daha fazla olduğu, RR MS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında fark bulunmadığıdır.

Bizim çalışmamızda, KIS hastalar ile kontrol grubu arasında MUP parametrelerinin değerlendirilmesinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum, MS'de erken dönemde görülen demiyelizasyonu ve aksonal hasarı göstermede TMS'in yeteri kadar duyarlı olmadığını düşündürmektedir. İkinci olarak, çalışma grubumuzun küçük oluşu ve daha önemlisi piramidal bulguları olan hasta sayısının az oluşu ile açıklanabilir. Bu bulgular daha geniş çalışmalar ile desteklenmelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz Cumhuriyet Üniversitesi Nöroloji klinigine başvuran ve klinik izole sendrom tanısı alan hastalarda TMS ile elde edilen MUP parametrelerini sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırdık. Sonuçlarımız, KIS hastalar ile kontrol grubu arasında fark olmadığı yönündeydi. Daha önceki KIS hastalar ile yapılan çalışmalarda demiyelizasyon ve aksonal hasar sonucu SMIZ ve özellikle AO anormallikleri bildirilmiştir. Bu konuda literatürde geniş hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalar mevcut değildi. Son zamanlarda, Beyin MRG'ları normal sınırlarda olan MS hastalarında erken dönemde görülen demiyelizasyon ve aksonal hasarlanmaya dair kanıtlar giderek artmaktadır. TMS ile elde edilen MUP'ler MS'de erken dönemde santral motor yollar hakkında bilgi edinmemizi sağlayabilir ve patofizyoloji hakkında daha geniş bilgi verebilir.

MS, genç erişkin hastalarda sık görülen ve sakatlıkla sonuçlanabilen bir hastalık olması nedeniyle erken tanı ve tedavi açısından dikkatli davranılmalıdır. Erken dönemde hangi klinik izole sendromlu hastaların MS'e dönüşümünü gösterecek parametrelere ihtiyaç vardır. Hangi KIS hastalarına tedavi başlanması gerekliliği halen tartışma konusudur. MS hastalarında EDSS ve MUP'ler arasında klinik korelasyon olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar mevcut olmasına rağmen KIS hastalarda MUP'ler klinik kesin MS'e dönüşümü göstermede özellikle SMIZ'in diğer uyarılmış potansiyeller kadar duyarlı olmadığı bildirmiştir.

MUP'ler özellikle AO çok çeşitli nedenlerle etkilenebileceği ve hatta aynı hastada bile ikinci kez elde edilen parametrelerin farklı olabileceği bildirilmiştir. Bu gibi nedenler MUP'lerin güvenilirliğini azaltmaktadır. TMS'nin ağrısız ve noninvazif bir işlem olması, ucuz olması, nörogörüntüleme yapılamayan hastalarda kullanılabilir olması avantaj sağlamaktadır ve birçok hastalıkta santral motor yolların değerlendirilmesinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Miller D, Barkhof F, Montalban X ve ark. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes and management. *Lancet Neurol*, 4: 341–48, 2005.
2. Kandier R. Safety of transcranial magnetic stimulation. *The Lancet*, 335: 469-70, 1990.
3. Chen R, Cros D, Curra A ve ark. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, Mar;119(3): 504-32, 2008.
4. Hume AL, Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci*, Feb; 83:191-210, 1988.
5. Filippi M, Campi A, Mammi S, Martinelli V ve ark. Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Jan;58(1): 31-7, 1995.
6. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Measurement of central motor conduction in multiple sclerosis by magnetic brain stimulation. *Lancet*, 2:355-8, 1986.
7. Mayr N, Baumgartner C, Zeitlhofer J, Deecke L. The sensitivity of transcranial cortical magnetic stimulation in detecting pyramidal tract lesions in clinically definite multiple sclerosis. *Neurology*, Apr; 41(4): 566-9, 1991.
8. Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schrieffer TN. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, Dec;22(6):744-52, 1987.
9. Jones SM, Streletz LJ, Raab VE ve ark. Lower extremity motor evoked potentials in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, Sep;48(9): 944-8, 1991.
10. Gagliardo A, Galli F, Grippo A ve ark. Motor evoked potentials in multiple sclerosis patients without walking limitation: amplitude vs. conduction time abnormalities. *J Neurol*, Feb; 254(2): 220-7, 2007.

11. Beck RW, Trobe JD, Moke PS ve ark. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*, Jul;121(7): 944-9, 2003.
12. Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR. Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. A clinical and nuclear magnetic resonance imaging study.– *Arch Neurol*, 43- 45, 1986.
13. Kutzelnigg A, Rauschka H, Stadelmann C ve ark. The pathology of progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 10(Suppl 2): 111, 2004.
14. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*, 55: 458–468, 2004.
15. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*, 120: 393–399, 1997.
16. Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, Rudick RA, Trapp BD. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology*, 57:1248–1252, 2001.
17. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM ve ark. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 338: 278–285, 1998.
18. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, Feb;125: 327-37, 2002.
19. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V ve ark. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset *J Neurol*, Sep;254(9): 1212-20, 2007.
20. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS ve ark. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, Feb;65(2): 232, 2009.
21. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP ve ark. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain*, 121 (Pt 3):495–503, 1998.
22. Ormerod IE, Bronstein A, Rudge P, Johnson G ve ark. Magnetic resonance imaging in clinically isolated lesions of the brain stem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49: 737–43, 1986.

23. Frohman L, Turbin R, Bielory L ve ark. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, Sep 9;61(5): 602-11, 2003.
24. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*, Jan 17;346(3): 158-64, 2002.
25. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR ve ark. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, Mar;131: 808-17, 2008.
26. Tintore M, Rovira A, Río J ve ark. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67: 968–72, 2006.
27. Frisén L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Fundusoscopic identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol*, 92: 91-97, 1974.
28. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N ve ark. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans, *Clin. Neurophysiol*, 114, pp. 2220–2222, 2003.
29. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, May 11;1(8437): 1106-7, 1985.
30. Polman CH, Reingold SC, Edan G ve ark. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*, 58:840–846, 2005.
31. Tintoré M, Rovira A, Río J ve ark. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, Jan 14;60(1):27-30, 2003.
32. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, ve ark. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 120: 2059–2069, 1997.
33. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ ve ark. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*, 21: 702–706, 2000.

34. Swanton JK, Rovira A, Tintore M ve ark. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet*, 6(8): 677-86, 2007.
35. Uitdehaag BM, Kappos L, Bauer L ve ark. Discrepancies in the interpretation of clinical symptoms and signs in the diagnosis of multiple sclerosis. A proposal for standardization. *Multiple Sclerosis*, Apr;11(2): 227-31, 2005.
36. Beck RW, Arrington J, Murtagh FR ve ark. Brain magnetic resonance imaging in acute optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Study Group. *Arch Neurol*, Aug;50(8): 841-6, 1993.
37. Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM ve ark. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol*, Mar;41(3): 392-8, 1997.
38. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis*, Nov;14(9): 1157-74, 2008.
39. Sellner J, Luthi N, Buhler R ve ark. Acute partial transverse myelitis: risk factors for conversion to multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 15: 398–405, 2008.
40. Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE ve ark. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology*, Jun;195(3): 725-32, 1995.
41. Montalban X. The importance of long-term data in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253: 9–15, 2006.
42. Bruna J, Martinez-Yelamos S, Martinez-Yelamos A ve ark. Idiopathic acute transverse myelitis: a clinical study and prognostic markers in 45 cases. *Multiple Sclerosis*, 12: 169–173, 2006.
43. Cordonnier C, de Seze J, Breteau G ve ark. Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. *Journal of Neurology*, 250: 1447–1452, 2003.

44. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A ve ark. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72: 800–805, 2009.
45. Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S et al. A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. *Ann Neurol*, Apr;27(4): 386-93, 1990.
46. Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N ve ark. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*, Feb 28;66(4): 576-8, 2006.
47. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis--novel insights and new therapeutic strategies *Current Opin Neurol*, Jun;18(3):211-20, 2005.
48. Rizzo JF, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long-term prospective study. *Neurology*, Feb;38(2):1 85-90, 1988.
49. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM ve ark. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*, Dec;63(12): 1686-91, 2006.
50. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH ve ark. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain*, Apr;114:1057-67, 1991.
51. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW ve ark. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Multiple Sclerosis*, Feb;7(1): 59-65, 2001.
52. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, Jun;9(3): 260-74, 2003.
53. Tataroglu C, Genç A, Idiman E, Çakmur R, Idiman F. Cortical silent period and motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol and Neurosurg*, 105:105-10, 2003.
54. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected Multiple Sclerosis (

- an evidence-based review). *Neurology*, 54: 1720-1725, 2000.
55. Chiappa KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. 3ed. New York: Raven Press, 509-555, 1997.
 56. İdiman F, *Multipl Skleroz'da uyarılmış potansiyaller*, *Türkiye Klinikleri, Nöroloji, Multipl Skleroz Özel Sayısı*, Aralık, 197-201, 2004.
 57. Starr A, Zarola F, Schieppati M, Traversa R, Carsmia MD. *On themechanisms of premovement facilitation of Brain and Spinal Cord: Fundamentalsand Clinical Applications*.edited by PM Rossini and CD Marsden, PP 93-103. AlanR. Liss, Inc. New York, 1988.
 58. Kalkers NF, Strijers RL, Jasperse MM. Motor evoked potential: a reliable and objective measure to document the functional consequences of multiple sclerosis? Relation to disability and MRI. *Clin Neurophysiol*, Jun;118(6): 1332-40, 2007.
 59. Alisaukiene M, Truffert A,Vaicene N, Michel R.M. *Clinical of Neurology*, Kaunas Univesty of Medicine, Lithuania Clinic of neurology, Geneva Universty, Switzerland: transcranial magnetic stimulation in clinical practice; 41(10); 813-824, 2005.
 60. Dan Mozeg and Edred Flak. *An Introduction to Transcranial Magnetic Stimulation and Its Use in the Investigation and Tretment of Depression*. *Neuropsychiatry Universty of Toronro Medical Journal*, 152-161, 1991.
 61. Cohen D, Cuffin BN. Developing a more focal magnetic stimulator. Part I:some basic principles. *J Clin Neurophysiol*, 8; 102-111, 1991.
 62. Öge A. Emre, Yayla Vildan. *Uyandırılmış Potansiyeller*. *Nöroloji. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları*, 148-155, 2009.
 63. Murray MP. *Magnetic stimulation of cortex: Clinical application*. *Journal of Clinical Neurophysiology*, Raven Press Ltd. 66-76, New York, 1991
 64. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R and Jarratt JA. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of the human brain. *Lancet*, 1; 1325-1326, 1986.

65. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R and Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*, 20; 100-109, 1987.
66. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K and Hallett M. Risk and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 101; 412-417, 1996.
67. Young RR, Cracco RQ. Clinical neurophysiology of conduction in central motor pathways. *Ann Neurol*, 18: 606-610, 1985.
68. Mills KR, Nicholas ME, Christian W. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: Physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery*, 20: 164-168, 1987.
69. Clikreverty S, Duvoisin RC. Magnetic Stimulation of the peripheral nerves. *Muscle and Nerve*, Sept; 642, 1987.
70. Schriefer T N, Mills KR, Murray MF, Hess CW. Magnetic brain stimulation in functional weakness. *Muscle and Nerve*, sept; 643, 1987.
71. Rico A, Audoin B, Franques J ve ark. Motor evoked potentials in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis *Multiple Sclerosis*, Mar;15(3): 355-62, 2009.
72. Beer S, Rosler KM, Hess CW. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 59; 152–159, 1995.
73. Humm AM, Magistris MR, Truffert A ve ark. Central motor conduction differs between acute relapsing-remitting and chronic progressive multiplesclerosis. *Clin Neurophysiol*, 114: 2196–2203, 2003.
74. Fuhr P, Borggreffe-Chappuis A, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain*, 124: 2162–2168, 2001.
75. Britton TC, Meyer BU, Benecke R. Variability of cortically evoked motor responses in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81: 186–194, 1991.

76. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P ve ark. The diagnostic value of motor evoked potentials. Clin Neurophysiol, 110: 1297–1307, 1999.
77. Ertekin C. Santral ve periferik EMG. Motor Uyarılmış Potansiyeller.1.basım, Meta Basımevi, İzmir, 633 s., 2006.
78. Kidd D, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Kendall BE, Thompson AJ. Central motor conduction time in progressive multiple sclerosis. Brain,121: 1109–16, 1998.
79. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. Multiple sclerosis, 12:58–65, 2006.
80. Pelayo R, Montalban X, Minoves T ve ark. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? Multiple Sclerosis, 16(1) 55–61, 2010.
81. Attarian, S, Azulay, JP, Lardillier, D et al. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. Clin Neurophysiol,116: 35–42, 2005.
82. Berardelli A, Inghilleri M, Formisano R, Accornero, N, Manfredi, M. Stimulation of motor tracts in motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 50: 732–737, 1987.
83. Sahota P. Prabhakar S. Lal V.Khurana D. Das C. P. Singh Parampreet Department of Neurology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India Transcranial magnetic stimulation: Role in the evaluation of disability in multiple sclerosis, 53: 197-201, 2005.

TABLO-3;C.U.T.F Nöroloji A.D MS Hasta Takip Formu

C.Ü.T.F. NÖROLOJİ A.D KLİNİK İZOLE SENDROMLU HASTA TAKİP FORMU			
ADI/SOYADI:		BOY;	
YAŞ;		KİLO;	
CİNSİYET:		TLF:	
KLİNİK:			
NÖROLOJİK MUAYENE:			
MRG BULGULARI:			
BOS :	OKB:		
	PROTEİN:		
	GLİKOZ;		
	HÜCRE:		
UP DEGERLERİ; VEP	BAEP	MEP	
VASKÜLİTİK PARAMETRELER:			
KONTROL MRG;			

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Nizip’te doğdu. İlk, orta ve lise eğitimlerini Şanlıurfa’da tamamladı. 1994 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandı. 2000 yılında tıp fakültesinden mezun olduktan sonra pratisyen hekim olarak Elbistan Sosyal Sigortalar Kurumu Hastanesi Acil Serviste göreve başladı. 5 yıl boyunca acil serviste çalıştı. 2005 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji bölümünü kazandı. Evli ve iki çocuk babasıdır