



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK İZOLE SENDROM'LU HASTALARIN OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ VE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge KARAATLI

KAYSERİ-2015



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK İZOLE SENDROM'LU HASTALARIN OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ VE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge KARAATLI

Danışman
Prof. Dr. Meral MİRZA

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, başta tez danışmanlığımı üstlenen Prof. Dr. Meral MİRZA olmak üzere bütün hocalarıma, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım ve diğer Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlığı yapan aileme, bu sıkıntılı süreçte sürekli yanımda olan emeği, manevi desteğiyle katkıda bulunan sevgili eşim İsmail Karaatlı ve biricik oğlum Ali'ye teşekkür ederim...

Dr. Bilge Karaatlı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Klinik İzole Sendrom & Multiple Skleroz	3
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Genetik.....	5
2.1.3. İmmünpatogenez.....	6
2.1.4. Patoloji.....	6
2.1.5. Semptomlar.....	7
2.1.5.1. Motor Semptomlar	7
2.1.5.2. Somatosensorial Semptomlar.....	8
2.1.5.3. Kranial Sinir Semptomları	8
2.1.5.4. Serebellar Semptomlar	9
2.1.5.5. Kognitif ve Psikiyatrik Semptomlar	9
2.1.5.6. Uyku Bozuklukları ve Yorgunluk.....	9
2.1.5.7. Mesane, Bağırsak ve Cinsel Bozukluklar	10
2.1.5.8. Paroksizmal Semptomlar	10
2.1.6. CİS klinik seyri MRG ile değerlendirilmesi	10
2.2. TANI	13
2.2.1. Tanı Kriterleri	13

2.2.2. BOS Bulguları	15
2.2.3. Uyarılmış Potansiyeller	15
2.2.4. MRG Bulguları	16
2.3. AYIRICI TANI	18
2.4. TEDAVİ	19
2.4.1. Atak Tedavisi.....	19
2.4.2. İmmunomodülatör Tedaviler	19
2.4.3. Semptomatik Tedaviler.....	20
2.4.4. İmmünoşpresif Tedaviler	20
2.4.5. Yeni Tedavi Seçenekleri.....	21
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR	40
TEZ ONAY SAYFASI.....	49

KISALTMALAR

¹H-MRS	: Proton manyetik rezonans spektroskopisi
ADC	: difüzyon katsayısı
BG-12	: Dimetil Fumarat
BOS	: beyin omirilik sıvısı
BSIUP	: Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller
Cho	: kolin
Cr	: kreatin
EDSS	: expanded disability status scale
FA	: fraksiyonel anizotropi
FTY720	: Fingolimod
GA	: Glatiramer asetat
GCIPL	: ganglion hücre iç pleksiform tabaka
Gd-DTPA	: Gadolinyum dietilen triamin pentaasetik asit
GUP	: Görsel Uyarılmış Potansiyeller
HLA	: histokompatibilite antijenlerinin
Ig	: immunglobulin
İMT	: İmmunomodülatör tedaviler
KİS	: klinik izole sendrom
MBP	: miyelin temel proteininin
MHC	: major histokompatibilite kompleksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: merkezi sinir sisteminde
MTG	: Manyetizasyon transfer görüntüleme
MUP	: Motor Uyarılmış Potansiyeller
NAA	: N-asetil aspartat

NGAM	: Normal görünen ak madde
OCT	: Optik koherens tomografi
OKB	: oligoklonal band
PML	: progresif multifokal lökoensefalopati
PPMS	: Primer progresif MS
RRMS	: Relaps ve remisyonla seyreden multipl skleroz
RSLT	: Retina sinir lif tabakası
S1P	: sfingozin-1-fosfat
SLD	: superluminesent diod laser
SUP	: Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. KİS hastalarının uzun vadeli takiplerindeki bazal veriler(1).	11
Tablo 2. Bazal MRG bulgularına göre klinik olarak kesin MS gelişme sıklığı (1).....	11
Tablo 3. Bazal MRG'ye göre 3 puanlık EDSS skoruna ulaşma sıklığı(1).....	11
Tablo 4. McDonald 2010 MS tanı kriterleri.....	14
Tablo 5. Olguların demografik özellikleri.....	30
Tablo 6. MRG'daki lezyon sayılarının zamansal yayılımı.....	31
Tablo 7. OKT'deki RSLT kalınlığının zamansal yayılımı.....	32
Tablo 8. KİS hastalarının BOS OKB tipleri.....	34
Tablo 9. IgG indeksi ile MRG lezyon sayısı arasındaki ilişki.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	MRG'daki lezyon sayısının gruplara göre dağılımı ve zaman içindeki değişimi.....	31
Şekil 2.	Sol göz RSLT kalınlığının gruplara göre dağılımı ve zaman içindeki değişimi.....	33
Şekil 3.	Sağ göz RSLT kalınlığının gruplara göre dağılımı ve zaman içindeki değişimi.....	33

KLİNİK İZOLE SENDROM'LU HASTALARIN OPTİK KOHERENS TOMGRAFI VE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada klinik izole sendrom hastalarının (KİS) 1.ay, 6.ay ve 12.ayında optik koherens tomografi (OKT) ile retinal sinir lif tabakası (RSLT) kalınlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca 1.ay, 6 ay ve 12 aydaki MRG lezyon sayısı ile RSLT kalınlıkları arasında ilişkinin araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mc Donald 2010 tanı kriterlerine göre yeni KİS tanısı almış 20 hasta ve 8 sağlıklı kontrol dahil edildi. Kontrol grubuna 1 kere, hasta grubuna ise 1., 6. ve 12. ayda kontrastlı kranial, servikal MRG ve OKT çekimi yapıldı. Hasta grubuna 1 kez göz muayenesi ve lumbal ponksiyon (LP) yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS)'da oligoklonal bant (OKB) ve IgG indeksi tetkik edildi.

Bulgular: Hastaların 1 yıllık takibi sonucunda çalışma; 9'u kadın 6'sı erkek olmak üzere toplam 15 hasta ile tamamlandı. Bunların 9 tanesi KİS optik nörit geçirmeyen (KİS-NON), 6 tanesi KİS optik nörit geçiren (KİS-ON) hastaydı. Çalışmadan çıkarılan 5 hastanın; 1 tanesine hamilelik nedeniyle çekimlerine son verildi, 1 tanesinde spinal kitle saptandı, 3 hasta ise kontrollere gelmedi. MRG çekimleri arasında lezyon sayısı açısından gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). RSLT kalınlıkları açısından hastaların takibinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların MRG'deki lezyon sayısının zamansal yayılımı ile OKT'deki RSLT kalınlığının değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların 10 tanesinde IgG indeksi pozitif, 5 tanesinde IgG indeksi negatif saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada KİS hastalarının 1 yıllık takibinde RSLT kalınlığında anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Ayrıca MRG deki lezyon sayısı ile RSLT kalınlığı arasında bir ilişki bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Klinik izole sendrom, optik koherens tomografi, retinal sinir lif tabakası

**EVALUATION OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND
MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH CLINICALLY
ISOLATED SYNDROMES**

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to explore retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) by optical coherence tomography (OCT) in patients with clinically isolated syndromes (CIS) at 1st, 6th and 12th months. Also relationship between RNFL thickness and the number of MRI lesions at 1st, 6th, and 12th months was investigated.

Materials and methods: 20 patients who were recently diagnosed as CIS based on McDonald 2010 diagnostic criteria and 8 healthy control were included to the study. Cranial, cervical MRI with contrast enhancement and OCT once in the control group and three times at 1st, 6th and 12th months in patient group were performed. Ocular examination was made once in patients group. And lumbar puncture (LP) was performed to study oligoclonal bands (OCB) and IgG index in cerebrospinal fluid (CSF)

Results: As a result of the 1-year follow-up study of patients it has been completed with a total of 15 patients, including 9 women and 6 men. In these patients, 9 of them had no attack of optic neuritis (CIS-NON) and 6 of them had optic neuritis attack (CIS-ON). 5 patients were excluded from the study. One of them was left due to pregnancy, a spinal mass was identified in one of the patients, 3 patients did not come to the follow-up examinations. No significant difference was detected between the groups in terms of number of lesions in MRI ($p>0,05$). In terms of RNFL thickness, a significant difference could not be determined in the follow-up of patients ($p>0,05$). There was no significant statistical relationship between the number of lesions on MRI and changes in RNFL thickness of OCT ($p>0,05$). With a positive IgG index in 10 of the patients and a negative IgG index in 5 of patients were found.

Conclusion: In this study, follow up one year in CIS patients were found no significant changes in RNFL thickness. Furthermore, not established a relationship between RNFL thickness and the number of MRI lesions.

Key words: clinically isolated syndromes, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multiple Skleroz (MS) patolojik olarak zaman içinde merkezi sinir sisteminde(MSS) dağılmış inflamatuvar demiyelinizasyon alanları ile karakterize, sık görülen bir kronik hastalıktır. Her ne kadar klinik seyir çok büyük değişkenlik gösterse de, hastaların çoğunda son dönemde ağır nörolojik özürülük gelişmektedir. Zaman için de MS gelişen hastaların %85'in de klinik başlangıç tek bir ak madde lezyonuna bağlı akut veya subakut bir nörolojik bozuklukla karakterizedir. Bu tablo klinik izole sendrom(KİS) olarak adlandırılır (1). KİS hastaların %21'inin optik nörit ile, %46'sının uzun traktus belirti ve bulguları ile, %10'unun beyin sapı sendromu ile, %23'ünün ise multifokal bozukluklarla karşımıza geldiği ortaya koyulmuştur (2).

MS, ağırlıklı olarak 20 ve 40 yaş arasındaki kadınlarda görülmesine rağmen çocuklar ve yaşlı erişkinleri de etkileyebilmektedir. Erkekler kadınlara göre hastalığa biraz daha geç yaşta yakalanma ve ilerleyici seyir gösterme eğilimindedir (3). T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olan MS patogenezinde, periferde aktive olarak kan-beyin bariyerini geçen ve merkezi sinir sisteminde inflamatuvar kaskadı başlatan miyelin reaktif T hücrelerinin büyük önemi vardır. Geçmişte ak maddeyi etkileyen bir hastalık olarak tanımlanmasına karşın, son on yılda yürütülen patoloji ve görüntüleme çalışmalarında gri madde tutulumunun önceden sanılanın aksine oldukça yaygın olduğu ve ak madde lezyonlarından bağımsız ortaya çıktığı gösterilmiştir (4).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MS seyrinde gelişen lezyonların histopatolojik özelliklerini yansıtabilmekte, klinik özelliklerle karşılaştırmanın sağlanması, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de MRG ile mümkün olabilmektedir (1).

Optik koherens tomografi(OKT); biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, yeni bir tıbbi görüntüleme-tanı yöntemidir. Retina sinir lif tabakası (RSLT) OKT’de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir (5). RSLT, retina gangliyon hücrelerinin miyelinize olmayan aksonlarından oluşur ve afferent görme yollarının en proksimalidir. RSLT kalınlığındaki değişiklikler miyelin kaybı gibi optik sinirin aksonal bütünlüğündeki değişikliği yansıtır. Geriye doğru gelişen aksonal dejenerasyon sebebiyle gelişen optik sinirin retrobulber harabiyeti, optik sinirde solukluk ve RSLT defekti olarak tespit edilir. Yapılan çalışmalarda MS hastalarında RSLT ölçümünün hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada; yeni tanı alan KİS hastalarını birinci ay, altıncı ay ve onikinci aylarda OKT’de retina sinir lif tabakası (RSLT) ve ganglion hücre iç pleksiform tabaka(GHİPL) da olan hücre kaybının değerlendirilmesi ve MRG ile korelasyonun sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik İzole Sendrom & Multiple Skleroz

KİS' li hastalardan oluşan geniş bir veritabanının gözden geçirilmesi, bu hastaların %21'inin optik nörit ile, %46'sının uzun traktus belirti ve bulguları ile, %10'unun beyin sapı sendromu ile, %23'ünün ise multifokal bozukluklarla karşımıza geldiğini ortaya koymuştur (2).

Tedavi edilmeyen KİS' lerin sonuçlarına ilişkin veriler başlıca üç çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmalar Kuzey Amerika Optik Nörit Çalışması (ONTT, Optic Neuritis Treatment Trial) (6), Yüksek Riskli Hastalarda Kontrollü Avonex Multipl Skleroz Önleme Çalışması (CHAMPS, Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study) (7) ve Multiple Sklerozun Erken Tedavi Çalışması (ETOMS, Early Treatment of Multiple Sclerosis Study) (8)'dir. İkinci bir atağın gelişme olasılığı ONTT çalışmasında %17, CHAMPS çalışmasında %38, ETOMS çalışmasında ise %45 bulunmuştur. Klinik sunum biçimi multifokal belirtilerle olduğunda prognoz daha kötü görünmektedir. ETOMS çalışmasında polisemptomik başlangıçlı hastalarda klinik olarak kesin MS gelişme riski, monofokal başlangıçlı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Lyon' da (Fransa) 1215 MS hastasında ikinci atağa kadar geçen ortalama süre 1,9 yıl olarak bulunmuştur (9). Optik nörit ile başlangıç sonrasında ikinci atağa kadar geçen sürenin gerek beyin, gerekse omurilik belirtileri ile başlangıca göre daha uzun olduğu gösterilmiştir. Gothenburg (İsveç) veri tabanından uzun süreli izlenen KİS hastalarından

oluşan bir çalışmada 308 KİS hastası incelendiğinde, 25 yıllık takibi bulunan 220 hastanın sadece 45'inin hala KİS tablosunda bulunduğu gösterilmiştir. Efferent yolları tutan lezyonları bulunan hastalarda daha sonra MS tanısı konma riski, efferent lezyonları bulunmayanlara oranla iki kat daha yüksek bulunmuştur; ayrıca tekerlekli sandalyeye bağımlı olma olasılığı efferent lezyonu bulunanlarda, efferent olmayan lezyonu olanlara göre 2.8 kat daha yüksek ve KİS sonrası tam remisyona girmeyenlerde tam remisyon gösterenlere oranla da 1.9 kat daha yüksek bulunmuştur (9). En iyi incelenmiş KİS, optik nörittir. Optik nöritli hastaların en uzun takip çalışmalarından biri Lund Üniversitesi (İsveç) tarafından gerçekleştirilmiştir (10). Bu çalışmada 1969-1981 yılları arasında akut tek taraflı mono semptomatik optik nöritli 86 hasta MS tanısı konana kadar izlenmiştir. Bu 86 hastadan 33'ünde MS gelişmiş, 3'ü ölmüştür, 50'si ise izole optik nöritle kalmıştır. Başlangıçta beyin omirilik sıvısı (BOS) incelemesi, takip sırasında ise MRG yapılmıştır. Bu grup ta 15 yıllık tahmini MS gelişim riski %40 olarak bulunmuştur. Hastaların %60'ın da 3 yıl içinde MS gelişmiştir. BOS' ta inflamasyon bulgusu olanlar %49'luk risk gösterirken, bu BOS bulgularını göstermeyen hastalarda MS gelişme riski %23 bulunmuştur. Aynı şekilde, optik nöritin tekrarı da yüksek MS gelişim riski ile ilişkilendirilmiştir. Genç yaştaki hastalar ve hastalık başlangıcı kış aylarında olan hastalarda MS gelişim riski yüksektir (10).

2.1.1. Epidemiyoloji

MS dünya genelinde 17 ve 65 yaş arasında yaklaşık 1.000.000 kişiyi etkilemektedir. ABD'de 2000 yılında beyaz popülasyon için projekte edilen MS prevalansı 191/100.000 ve insidans hızı 7.3/100.000 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir (11).

Dünya genelinde MS'in yüksek, orta ve düşük sıklıkta görüldüğü bölgeler tanımlanmıştır. Yüksek sıklıkta görülen yerler; Kuzey Avrupa, İsrail, Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zellanda, Güneydoğu Avustralya olup prevalans 30/100.000 üzerindedir.

Orta grupta yer alan ülkeler; Avustralya, Güney Amerika, Güneybatı Norveç, Kuzey İskandinavya, Ukrayna, Güney Afrika olup prevalans 15-25/100.000'dir. Asya, Afrika,

Güney Amerika'nın kuzeyinde düşük sıklıkta görülmekte olup prevalans 5/100.000 altındadır (12).

Enlem, MS prevalansını belirleyen bağımsız bir değişken olsa da bazı coğrafik dağılımları ırksal farklılıklar açıklayabilir. Örneğin aynı enlemde bulunan İngiltere'de prevalans 85/100.000 iken Japonya'da 1,4/100.000'dir. Tüm dünyada MS prevalansı ırksal farklılıklara göre korele edildiğinde, beyaz ırk en büyük riski taşımaktadır ve hem Asyalılar'da, hem de siyah ırkta risk düşüktür (13).

Göç verileri çoğunlukla çevresel bir faktörün MS' in patogenezinde rol aldığını desteklemek amaçlı kullanılmıştır. Bu veriler, puberte yaşından sonra yüksek risk taşıyan bir alandan düşük riskli alana göç eden kimselerde önceki riskin devam ettiğini göstermektedir. Çocukluk çağında göç edenlerde ise risk yeni yaşam bölgesine benzerdir. Bu bilgiler ışığında MS etyolojisinde genetik ve birtakım çevresel etmenlerin rol aldığı söylenebilir (14,15).

2.1.2. Genetik

Birçok geniş kapsamlı immunolojik, epidemiyolojik ve genetik çalışma göstermiştir ki MS'deki doku hasarı, genetik olarak yatkın bireylerde henüz tam olarak tanımlanmamış nedensel bir ajanla karşılaştıktan sonra bir ya da birden çok miyelin antijenine karşı gelişen anormal immun yanıtta kaynaklanmaktadır. Genel topluma kıyasla MS hastalarının kardeşlerinde göreceli risk artışı ve dizigotik ikizlere kıyasla monozigotik ikizlerde konkordans artışı, MS'in genetik boyutuna işaret eder (16). MS için genetik bir yatkınlığı düşündüren kanıtlar arasında; MS'in Kuzey Avrupalı'larda aynı coğrafi enlemdeki toplumlardan daha sık görülmesi, MS'in ailelerde kümelenmesi, hastaların evlat edinilen kardeşlerinde hastalığın sık görülmesi ve tek yumurta ikizlerinde yüksek konkordans oranı görülmesi sayılabilir.

MS hastalarının tek yumurta ikizlerinde hastalığa yakalanma riski %25-30 iken çift yumurta ikizlerinde %3-5, birinci derece akrabalarında ise %2-4'tür (4,17).

Kromozom 6 üzerinde bulunan major histokompatibilite kompleksi (MHC), MS'de önemli olan genetik belirleyicilerden biri olarak saptanmıştır. MHC, T hücrelerine antijen sunumunda rolü olan histokompatibilite antijenlerinin (HLA) genlerini

kodlamaktadır (13). Kromozom 6p21 üzerindeki, HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotipi MS için en güçlü yatkınlık lokusudur (4). HLA-DRB1*15 allelinin varlığı MS riskini yaklaşık üç buçuk kat artırır ancak HLA-DRB1*03 MS riskinde daha küçük bir artışa yol açar ve HLA-DRB1*14 MS riskini azaltır (18).

2.1.3. İmmünpatogenez

MS, merkezi sinir sisteminde ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen, fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyondan esas olarak T hücreleri ile aktive makrofaj ya da mikroglialar sorumludur (19). Merkezi sinir sisteminde inflamasyonu başlatan temel hücreler CD4+ T hücreler olmasına rağmen CD8+ T hücreler, gamma/delta T hücreler, B hücreler, antikorlar ve doğumsal immunitede rol alan mikroglia ve makrofajlar bu kompleks kaskadın başlatılması ve sürdürülmesinde rol alırlar (4).

B hücreleri de hastalık aktivitesine önemli katkıda bulunurlar. Birçok immunglobulin türünden oluşan oligoklonal bandlar MS hastalarında sıklıkla izlenir ve pek çok hastanın meninkslerinde B hücrelerinden oluşan follikül benzeri yapılar bulunur. B hücreleri MSS yapılarını hedef alan antikor üretimine ilaveten antijen sunumu ve T hücrelerine yardım gibi görevler üstlenmişlerdir (20).

MS patogenezinde virüslerin en uygun rolü moleküler benzerlik ile ilgilidir. Burada virüs otoimmüniteyi uyarmakta ve MSS'de otoimmün olaylar zincirini başlatmaktadır. Sağlıklı kişilerde bu otoimmünitenin neden gelişmediği bilinmemektedir. Hastalığın muhtemel bir mekanizması da oligodendroglia veya miyelinin bir mikroorganizma ile direkt etkilenmesidir (21,22).

2.1.4. Patoloji

MS'in en belirgin patolojik bulgusu aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelinizasyon alanlarını içeren serebral veya spinal plaklardır. Makroskopik incelemede değişken derecede atrofi ve ventriküler dilatasyon görülür. MRG görüntüleme çalışmaları ile de doğrulandığı gibi plaklar sıklıkla periventriküler ak madde, beyin sapı ve spinal kord gibi yerlerde perivenüler olarak yerleşirler. Ancak

kortikal bölgelerde intrakortikal miyelinize lifleri etkileyecek şekilde, sadece mikroskop ile görülebilen çok sayıda küçük plak vardır (14).

Lezyon oluşumunun erken safhasında akson ve nöronların kısmen korunduğu, miyelin kılıfının ve oligodendrositlerin etkilendiği demiyelinizasyon görülür. Fakat lezyonlar olgunlaştıkça ve hastalık kronikleştikçe, geri dönüşümsüz nörolojik defisit patolojik göstergesi olan akson kaybı izlenir. Nöropatoloji çalışmaları normal görünen ak madde (NGAM)'de, lezyonlardaki aksonal hasardan bağımsız olarak belirgin akson kaybını ortaya koymuşlardır. NGAM'de aktive mikrogliya, astrositler, T ve B hücrelerinden oluşan perivasküler ve diffüz inflamatuvar infiltratlar gösterilmiştir (23,24).

Luchinetti ve ark. (25) aktif lezyonları; inflamatuvar reaksiyonun tipi, lezyonda immunglobulin (Ig) ve kompleman varlığı, miyelin proteinlerinin ekspresyonu, plak kenarının morfolojisi ve oligodendrosit zedelenmesinin tipine göre incelemiştir.

2.1.5. Semptomlar

MS'in tipik relaps ve remisyona seyreden formunda, klinik kötüleşme ve remisyonlar görülür ve ek bulgu ve semptomlar genellikle birden fazla sayıda lezyona işaret eder. Tedavi edilmediğinde, relaps ve remisyonla seyreden multipl skleroz (RRMS) olan çoğu hasta, zaman içinde sekonder progresif seyre doğru ilerler. Semptomların başlamasından itibaren hastaların %15'inde primer progresif seyir görülür ve nörolojik fonksiyonlar kararlı biçimde giderek bozulur. Semptom ile bulgular çeşitlidir ve omurilikten serebral kortekse kadar santral sinir sisteminin herhangi bir yerinin hasar görmesinden kaynaklanan tüm semptomlar saptanabilir (13).

2.1.5.1. Motor Semptomlar

Kortiko-spinal yol tutulumu oranı başlangıçta %32-41 iken, kronik dönemdeki hastalarda %62'ye çıkar. Bacaklar, kollardan daha çok etkilenir. Derin tendon refleksi artmıştır, patolojik refleksi görülür (4). Bazen refleks arkını segmental bir düzeyde kesintiye uğratan lezyonlar sonucu derin tendon refleksi azalabilir. Amiyotrofi eğer varsa sıklıkla küçük el kaslarını tutar ve motor kök çıkış lezyonu akson kaybına bağlı kas denervasyonu ile sonuçlanabilir (14).

Hastalığın başlangıcında spastisite saptanmayabilir ama ilerleyen yıllarda hastaların %70 kadarında spastisite saptanır. Böbrek taşları, bağırsak sorunları, idrar yolu enfeksiyonları, mensturasyon, yara enfeksiyonları, ısı değişimi ve yorgunluk spastisiteyi arttırabilen etkenlerdir (26).

2.1.5.2. Somatosensorial Semptomlar

Duysal belirtiler MS'de sık gözlenen başlangıç bulgularındandır ve hastalığın seyri esnasında hemen her hastada değişik zamanlarda gözlenebilir. Duysal özellikler spinotalamik, posterior kolon veya arka kök giriş lezyonlarını yansıtabilir (14). Hem pozitif (dizestezi, allodini), hem de negatif (hipoestezi) duysal semptomlar görülür, vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma olur. Hastaların bir kısmı Lhermitte bulgusu olarak adlandırılan, boynun pasif veya aktif fleksiyonu sonrası sırttan aşağıya doğru elektrik akımı hissederler. Bu durum servikal omurilikteki posterior kolonda bir lezyon varlığına işaret eder ve başka hastalıklarda da görülebilir (13).

MS hastalarında nöropatik ağrı sık görülür. Kol ve bacaklarda yanıcı-batıcı tuhaf ağrılar olur, radiküler ağrı herhangi bir bası olmaksızın gelişebilir (4).

2.1.5.3. Kranial Sinir Semptomları

Vizuel yol tutulumunun en sık izlenen tipi; genellikle tek taraflı, akut veya subakut gelişen, göz hareketleriyle artan ağrıya neden olan ve takiben değişik derecelerde santral görme kaybı gelişebilen optik nörittir. Uhthoff fenomeni, vücut sıcaklığının artışı sonrası meydana gelen görme keskinliğinde azalmadır. Vücut sıcaklığının artmasıyla MSS'nin diğer bölgelerindeki hasarlarda da benzer fenomen gözlenebilir (14).

Nistagmus, MS hastalarında sık görülen bir bulgudur fakat MS için karakteristik olan nistagmus tipi, edinsel pendüler nistagmusdur (14).İnternükleer oftalmopleji; beyin sapında medial longitudinal fasikül tutulumu sonucu gelişen, etkilenen tarafta içe bakış kısıtlılığı, karşı gözde dışa bakış kısıtlılığı ve nistagmustan oluşan bir bulgudur. Ayrıca horizontal ve vertikal bakış paralizileri, bir-buçuk sendromu, okulomotor sinirlerin işlev bozukluğu ve skew deviasyon görülebilir (4).

Genç bir erişkinde trigeminal nevralji görülmesi sıklıkla MS'in erken bulgularından biridir. Unilateral fasiyal parezi gelişebilir fakat tad duyusu neredeyse hiçbir zaman etkilenmez. Üst motor nöron tipinde (psödobulber sendrom) aşağı kranial sinir fonksiyon bozukluğu genellikle MS'de görülen geç bir bulgudur (14).

2.1.5.4. Serebellar Semptomlar

Serebellar bozukluklar, MS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan belirtilerendir. Serebellum veya yolları hastaların yaklaşık yarısında etkilenir. Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizartri, ataksi ve titubasyon MS'in sık görülen serebellar bulgularındandır (26). Şiddetli vakalarda ayakta duramama (astazi), şiddetli intansiyonel tremor nedeniyle ellerini kullanamama ve anlaşılmaz konuşmalar görülebilir (14).

2.1.5.5. Kognitif ve Psikiyatrik Semptomlar

Kognitif bozukluk, MS'in ciddi komplikasyonlarından, hastalık başlangıcından itibaren başlar ve hastalıkla paralel olarak ilerler. Bilgi işleme hızı, çalışan bellek, sözel ve görsel hafıza, sözel akıcılık ve yürütücü işlevler etkilenmektedir (27).

Psikiyatrik bozukluklar kronik hastalığı olan bireylerde, sağlıklı topluma oranla daha sık görülmektedir fakat psikiyatrik bozukluklar, MS hastalarında diğer kronik hastalığı olan bireylerden daha sık görülür. MS hastalarında tüm yaşam boyu depresyon riski %50'den fazladır ve hastalıkla ilişkili beyin değişiklikleri (atrofi, lezyonlar vs.) depresyonla ilişkilidir. Ayrıca bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu ve psödobulber duygulanım MS hastalarında sık görülmektedir (28).

2.1.5.6. Uyku Bozuklukları ve Yorgunluk

Dinlendirici olmayan uyku, MS hastalarının sık yakınmalarındandır. Birçok çalışmada hastaların yarısından fazlasının yetersiz uykudan yakındıkları bildirilmiştir. Uyku yetersizliğinin sebebi; özgül uyku bozuklukları, MS'le ilişkili semptomlar ve uyku düzeni ile kalitesini sağlayan merkezi sinir sistemi bölgelerini etkileyen lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Narkolepsi, huzursuz bacaklar sendromu, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve REM uyku davranış bozukluğu semptomlarının hepsi lezyonların yerleşimi ile ilişkilendirilmiştir (29).

Yorgunluk en sık görülen belirtilerden biridir. Hastaların %78'inde görülür. Yorgunluk hastalığın kendisine bağlı olabilir ya da depresyon, noktüri ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi ikincil nedenler sonucu gelişebilir (4,26).

2.1.5.7. Mesane, Bağırsak ve Cinsel Bozukluklar

Sfinkter ve cinsel fonksiyon bozukluğunun yaygınlığı, genellikle alt ekstremitelerdeki motor bozukluk ile paralel seyrederek. Mesane fonksiyon bozukluğu olanlarda görülen en sık yakınma, inhibe olmamış detrusor kasılmasına bağlı idrara sıkışma hissidir. Spinal kordun sakral kesimlerinin tutulmasıyla mesane hipoaktivitesine bağlı belirtiler izlenebilir.

Konstipasyon, gaita inkontinansından daha sık görülen bir bulgudur ve genellikle MS'li hastalarda hareket kabiliyetindeki azalmaya ve hastaların idrara sıkışma hissinden kaçınmak için az su tüketmelerine bağlıdır.

Cinsel fonksiyon bozukluğu sıklıkla atlansa da MS'de sık gözlenir. Hastaların %50'si hastalığa ikincil tamamen cinsel inaktif hale gelirler, %20'sinin ise aktivitesi azalır. Erkeklerde en sık erektil fonksiyon bozukluğu ve libido azalması görülürken kadınlarda libido azalması ve kuruluk önemli problemlerdendir (14, 26).

2.1.5.8. Paroksizmal Semptomlar

Tonik spazm, distonik postür, paroksizmal dizartri, hemifasyal spazm ve trigeminal nevralji görülebilir. Epileptik nöbetler MS hastalarında topluma göre iki kat fazla görülür, kortikal ve subkortikal lezyonlar nöbetlerin nedeni olabilir (4, 26).

2.1.6. KİS klinik seyri MRG ile değerlendirilmesi

Yayınlanmış olan çalışmalarda incelenen hastalar Tablo 1'de özetlenmektedir. Beşinci çalışma ise Kopenhag'da ardışık olarak başvurmuş olan 183 akut monosemptomatik optik nörit hastasının incelendiği bir çalışmadır. Bunların %40'ında ortalama 5 yıl sonra klinik olarak kesin MS gelişmiştir (1).

Tablo 1. KIS hastalarının uzun vadeli takiplerindeki bazal veriler(1).

Çalışma	KIS Tipi	Hasta Sayısı	Ortalama Takip Süresi (yıl)	Klinik olarak kesin MS geliştiren hastalar (%)
Brex ve ark. 2002 ¹⁰	Karışık	71	14	68
Optik Nörit Çalışma Grubu 2003 ¹¹	Optik Nörit	388	10	38
Minneboo ve ark. 2004 ¹²	Karışık	42	8	62
Tintore ve ark. 2004 ¹³	Karışık	136	6,5	46

Yayınlanmış 4 çalışmada klinik olarak kesin MS'e dönüşümü öngören Tablo 2'de verilmiştir (1).

Genelde optik nöritli hastalarda klinik olarak kesin MS'e dönüşme riski, 10 yıl sonra bile, diğer KIS' lere göre daha düşük görünmektedir. Buna karşın, karma hasta gruplarında kesin MS'a dönüşme oranı daha yüksektir. Uzun süre izlenmiş olan ve bazal MRG'de lezyonu bulunan hastalardan optik nöritli olanlarda MS'ye dönüşme oranı %50'nin üzerindedir; diğer KIS hastalarında ise bu oran yaklaşık %90'dır ve lezyon sayısı zaten yüksek olan riski daha da artırmaktadır(30).

Tablo 2. Bazal MRG bulgularına göre klinik olarak kesin MS gelişme sıklığı (1).

Çalışma	Normal MRG	Lezyonlu MRG
Brex ve ark. 2002 ¹⁰	% 19	% 88
Optik Nörit Çalışma Grubu 2003 ¹¹	% 22	% 56
Minneboo ve ark. 2004 ¹²	% 24	% 72
Tintore ve ark. 2004 ¹³	% 8	% 63

Bazal MRG bulguları ile ilişkili olarak 3 puanlık expanded disability status scale (EDSS) skoruna ulaşan hastaların yüzdesi Tablo 3'te verilmektedir (1).

Tablo 3. Bazal MRG'ye göre 3 puanlık EDSS skoruna ulaşma sıklığı(1).

Çalışma	Normal MRG	Lezyonlu MRG
Brex ve ark. 2002 ¹⁰	% 0	% 45
Minneboo ve ark. 2004 ¹²	% 12	% 39
Optik Nörit Çalışma Grubu 2003 ¹¹	% 29	% 38

Bu rakamlar sadece klinik kesin MS gelişmiş olan hastalara ait grubu kapsamaktadır.

Dalton ve ark. (31) 55 KİS' li hastayı prospektif olarak 3 yıl boyunca izlemiştir. Birinci yılın sonunda McDonald kriterlerine göre MS tanısı alan hastalarda böyle bir tanı almayanlara göre belirgin olarak daha fazla ventrikül genişlemesi gözlenmiştir. Üç yılın sonunda, hastaların 29'unda (%53) MS gelişmiş, ventrikül hacmi ve gri madde atrofisi MS gelişen hastalarda gelişmeyenlere oranla daha fazla bulunmuş. Lezyon yükü ölçümleri ile atrofi ölçütleri arasında orta derecede ilişki saptanmıştır (1).

Manyetizasyon transfer MRG incelemesi MS'li hastalarda en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri olmuştur. Bu yöntem beyinde ve servikal omurilikte "gizli " doku hasarını saptayabilir (32). KİS hastalarında ilk başvuru sırasında normal görünen beyin dokusunda düşük manyetizasyon transfer oranları saptanabilir. KİS hastalarında servikal omurilik manyetizasyon transfer oranlarında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (33), ancak normal görünümü ak madde de difüzyon ölçütlerinde bozukluklar görülmüştür (34).

Kesin MS'li hastalarda proton manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında N-asetil aspartat konsantrasyonunda azalma (35) ve miyoinozitol konsantrasyonunda artış gözlenmiştir (36). Buna karşın, KİS hastalarında yürütülen küçük ön çalışmalarda (37, 38) beyin metabolitlerinde herhangi bir bozukluk saptanmamıştır. Yeni bir lokalize olmayan proton manyetik rezonans spektroskopisi tekniği kullanarak 31 KİS hastasında tüm beyinde N-asetil aspartat konsantrasyonunda azalma bulunduğunu gösterilmiştir. Fernando ve ark. (39), 96 KİS hastasını ataktan sonraki 6 ay içinde incelemiş ve ak maddede yüksek miyoinozitol ve kreatin oranları göstererek glial proliferasyonun MS'de erken bir olay olabileceğini düşündüren bulgular elde etmişlerdir. Aynı zamanda kognitif bozukluğu bulunan KİS hastalarında, kognitif durumu normal olan KİS' lilere göre N-asetilaspartatın kreatine oranı azalmıştır. Bu çalışmadaki KİS hastalarında ayrıca gri madde hacim kaybı olmaksızın ak madde hacim kaybı mevcuttur.

MS hastalarında tutulan optik sinirde manyetizasyon transfer oranı diğerine göre belirgin olarak düşüktür. Dahası, manyetizasyon transfer oranındaki düşüklük görsel uyarılmış potansiyellerde uzama ile ilişkilidir (40,41). Inglese ve ark. (42), iyileşmeyen MS hastalarında optik sinirlerde manyetizasyon transfer oranının klinik olarak iyileşenlere oranla daha düşük bulunduğunu göstermiştir.

Akut optik nöritli 107 hastanın 101'in de, kontrastlı yağ baskılamalı MRG ile inceleme sonucunda tutulan optik sinirde kontrast tutulumu saptanırken, diğer optik sinirde kontrast tutulumu hiç bir zaman gösterilmemiştir (43). Bu nedenle akut optik nöritin saptanmasında kontrastlı MRG'nin duyarlı olduğu görülmektedir. Akut tek taraflı optik nöritli 20 hastanın 1 yıl süre ile fMRG kullanılarak 46 sağlıklı kişi ile karşılaştırılmasında; gerek tutulan gerekse de tutulmayan gözün kullanımıyla hastaların görsel korteksleri ve ekstra oksipital bölgelerinde (lateral temporal korteks, insula, korpus striatum, orbiofrontal korteks ve inferiorpariyetal bölgede) zamanla değişen farklılıklar saptanmıştır (44). MS gelişen hastalarda diğerlerine göre belirgin iki yanlı superior frontal sulkus, superior frontal girus, infrapariyetal sulkus ve putamen aktivasyonları görülmüştü; ayrıca, aynı taraf orta frontal girus, superior temporal girus, kuneusta yüksek aktivasyon tespit edilmiştir. MS gelişmeyen hastalarda gelişenlere oranla daha yoğun bir şekilde karşı taraf primer somatomotorkorteks ve suplementer motor alanda, aynı taraf parasentral lobülde ve serebellar hemisferde aktivasyon gözlenmiştir (1).

2.2. TANI

Tanı için öncelikle MS'i düşündüren, MSS tutulumu ile ilişkili klinik bulguların olması gerekmektedir. Tetkikler tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanı için yapılır. Beyin-omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) ve IgG indeksinin belirlenmesi MS tanısı için oldukça önemlidir (4).

2.2.1. Tanı Kriterleri

Jean Martin Charcot'un hastalığı 1868 yılında tanımlamasından sonra bu alanda birçok kez tanı kriterleri oluşturulmuştur. İlk kez 1965 yılında Schumacker (45) tanı kriterleri tanımlanmıştır. Poser (46) başkanlığında 1983 yılında toplanan komite MRG, BOS incelemesi ve nörofizyolojik testleri de değerlendirerek MS kriterlerini yeniden tanımlanmıştır. McDonald tanı kriterleri ilk kez 2001 yılında toplanan uluslararası panel tarafından tanımlanmış, 2005 yılında gözden geçirilmiş ve son halini 2010 yılındaki gözden geçirme sonrasında almıştır (47-49). McDonald 2010 MS tanı kriterleri Tablo 4'da belirtilmiştir.

Tablo 4. McDonald 2010 MS tanı kriterleri

2010 McDonald Tanı Kriterleri	
Klinik Tablo	MS Tanısı İçin Gerekli Ek Bulgular
İki ya da daha fazla atak ^a ; Objektif klinik kanıtı olan iki ya da daha fazla lezyon Objektif klinik kanıtı olan bir lezyon ile önceki atağa ^b dair kanıt varlığı	Yok ^c
İki ya da daha fazla atak ^a ; Objektif klinik kanıtı olan bir lezyon	Mekanda yayılım kriterlerinin sağlanması; MSS'nin MS için tipik dört alanından(periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve spinal kord) ^d en az ikisinde, bir ya da daha fazla T2 lezyon veya MSS'nin başka bir bölgesini etkileyen ikinci atağı ^a bekle
Bir atak ^a ; Objektif klinik kanıtı olan iki ya da daha fazla lezyon	Zamanda yayılım kriterlerinin sağlanması; Herhangi bir zamanda gadolinum tutan ve tutmayan lezyonların birlikte görülmesi veya Bazal MR görüntülerine göre, herhangi bir zamanda yeni T2 lezyonun ortaya çıkması veya İkinci atağı ^a bekle
Bir atak ^a ; Objektif klinik kanıtı olan bir lezyon(Klinik izole sendrom)	Mekanda ve zamanda yayılım kriterlerinin sağlanması: Mekanda yayılım için; MSS'nin dört alanından(1.periventriküler, 2.jukstakortikal, 3.infratentorial, 4.spinal kord) ^d en az ikisinde, bir ya da daha fazla T2 lezyon veya MSS'nin başka bir bölgesini etkileyen ikinci atağı ^a bekle Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda gadolinum tutan ve tutmayan lezyonların birlikte görülmesi veya Bazal MR görüntülerine göre, herhangi bir zamanda yeni T2 lezyonun ortaya çıkması veya İkinci atağı ^a bekle
Primer progresif MS'i düşündürecek tarzda sinsi nörolojik progresyon	Bir yıl boyunca hastalığın progresyonu ve aşağıdaki üç kriterden ikisi ^d ; 1. Mekanda yayılım için MS için karakteristik beyin bölgelerinde (periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial) bir ya da daha fazla T2 lezyon varlığı 2. Mekanda yayılım için spinal kordda iki ya da daha fazla T2 lezyon 3. Pozitif BOS(artmış IgG indeksi ve/veya izoelektrik odaklama yönlemi ile kanıtlanmış oligoklonal bantların varlığı)
^a : MS atağı; olay sırasında ya da geçmişte olan, MSS'nin akut demiyelinizan olayının, hastanın ifade ettiği ya da objektif kanıtın olduğu, en az 24 saat süren ve enfeksiyon ya da ateşin olmadığı durumda tanımlanmıştır. Bu durum; eş zamanlı yapılan nörolojik muayene ile tespit edilmelidir.	
^b : İki atak için objektif klinik bulgulara dayanan tanı en güvenilirdir. Dökümente edilmiş objektif nörolojik bulguların yokluğunda geçmiş bir atakla uyumlu kanıt oluşturabilecek iki durum olabilir; eski semptomlara ait geçmiş klinik olay ya da önceki bir enflamatuvar demiyelinizan olaya ait karakteristik bulgular olmalı, ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir.	
^c : Ek teste gerek yoktur. Ancak MS tanısı bu kriterlere dayanan görüntüleme ile desteklenmelidir. Ancak görüntüleme ya da diğer testler (BOS) negatif ise MS tanısı koymada oldukça dikkatli olmak gerekir ve diğer alternatif tanıları gözden geçirilmelidir. Klinik olayın daha iyi bir açıklaması olmamalı ve objektif kanıtlar MS tanısını destekler özellikte olmalı.	
^d :Gadolinium tutması şart değildir.	
^e : Semptomatik spinal kord veya beyin sapı lezyonu dahil edilmez ve lezyon sayısına katkıda bulunmaz.	

2.2.2. BOS Bulguları

BOS incelemesi tek başına MS tanısı koydurmaz ya da tanıyı dışlatmaz ancak klinik kriterlere yardımcı olabilir. MS'de BOS'un makroskopik görünümü renksiz, berrak ve basıncı normaldir. Hastaların 2/3'ünde toplam lökosit sayısı normaldir, %5'inden azında 15/ μ l iken 50/ μ l'den fazlaysa ayırıcı tanıda başka hastalıklar düşünölmelidir. BOS IgG değęerlerindeki tipik değęişiklikler en faydalı bilgileri sağlar. Plazma hücre klonları MSS içinde çoğalarak antikör üretirler. Bu antikörler BOS'un elektroforetik analizinde OKB olarak göröülürler. MSS'de IgG üretimini yansıtan IgG indeksi anormalliği kesin MS tanısı konan hastaların %90'ında saptanır, indeksin 0,7'nin üzerinde olması anlamlıdır (13,14).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KİS'den MS'e dönüşüm riski, pozitif BOS bulguları (intratekal OKB ya da kızamık, kızamıkçık ve rubella viruslerine karşı intratekal antikör üretimi [MRZ reaksiyonu]) olan hastalarda MRG bulgularından bağımsız olarak artmış bulunmuştur. Ayrıca KİS'den MS'e dönüşüm için en yüksek pozitif öngörücü değęer MRG ve BOS bulgularının birlikte değęerlendirilmesiyle elde edilmiştir (50-52).

2.2.3. Uyarılmış Potansiyeller

Elektrofizyolojik yöntemler MS hastalığının tanısı, prognozun tayini ve tedaviye yanıtın izlenmesi gibi konularda günümüze kadar yoğun olarak çalışılmıştır. Görsel, işitsel, somatosensorial ve motor uyarılmış potansiyel çalışmalarında, uyaran sonrasında oluşan kortikal ya da periferik uyarımlar değęerlendirilir (53,54).

Görsel Uyarılmış Potansiyeller (GUP): Bir göze flaş ya da dama taşı şeklinde değęişen uyarılar verilerek oksipital korteks üzerinden uyarılmış potansiyel (UP) yanıtları elde edilir. GUP kayıtlarında elde edilen en önemli değęer P100 dalgasıdır. Optik sinir ve maköler lifler MS hastalarında görme yollarının en sık etkilenen kısımlarıdır. Bu klinik ya da subklinik etkilenme P dalgasının latansı, amplitüdü ve şekli ile değęerlendirilir. Demiyelinizasyonun en önemli elektrofizyolojik yansıması olan iletim gecikmesinin göstergesi, latans uzamasıdır (55).

Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (BSİUP): İşitsel uyarılmış potansiyel incelemesi sırasında kulağa verilen klik uyarısının ardından, korteks üzerinden elde edilen yanıt; periferik organı, subkortikal ve kortikal yapıları değerlendirmeyi mümkün kılar. UP incelemeleri arasında patolojiyi ortaya koyma konusunda duyarlılığı en az olan incelemedir (4).

Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller (SUP): Duyusal sinir ya da miks sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duysal kortekse kadar olan yol üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. SEP'ler MS'li hastaların %65-80'inde anormaldir (54).

Motor Uyarılmış Potansiyeller (MUP): Korteks-kortikospinal yol-periferik sinir yapılarındaki işlevsel bütünlüğü değerlendirmenin yanı sıra korteksin eksitabilite durumu, kortikal alanların haritalanması ve plastisite gelişimini izlemeye imkan veren bir yöntemdir. Elektrik ya da elektromanyetik alan yardımıyla beynin uyarılması ve yanıtın periferden kayıtlanması esasına dayanır. Kesin MS tanılı olguların %68'i anormal bulgular verirken, klinikle ilişkili bir bulgu olmadan da %20 oranında anormallik varlığı gösterilmiştir (4,56).

2.2.4. MRG Bulguları

Manyetik Rezonans Görüntüleme, MS ile ilişkili anormallikleri saptamada son derece duyarlı olduğundan hastalığın tanısında ve izleminde yerleşmiş bir araçtır (57). MS plakları tipik olarak periventriküler bölge, korpus kallozum ve sentrum semiovalede bulunur, daha az görüldüğü yerler ise derin ak madde alanları ve bazal ganglionlardır. Tipik MS plakları ovoid görünümündedir ve korpus kallozuma dik açıyla etrafa yayılırlar (14).

Spinal kord lezyonları; iki vertebra boyundan daha kısa uzanım gösteren, spinal kord çapının yarısını aşmayan, nadiren kitle etkisi gösteren, ön planda servikal spinal kordu ve posterior kolonu tutma eğiliminde olan lezyonlardır (58).

T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görünen alanlar, inflamasyon, ödem, anormal miyelinizasyon, gliosis ya da aksonal kaybın göstergesi olabilir. T2 görüntülerde hiperintens olarak izlenen lezyonların %10-20'si T1 görüntülerde hipointens izlenmektedir. Kara delik olarak adlandırılan bu lezyonların yaşına göre

farklı patolojik alt tipleri vardır (57). Akut lezyonlarda %80 oranına kadar görülebilen kara delikler, akson kaybı ile miyelin yıkımının eşlik ettiği ya da etmediği ödemden kaynaklanır. Akut ya da ıslak kara delik olarak tanımlanan bu lezyonların çoğu birkaç ay içinde inflamasyon ve ödemin gerilemesiyle izointens hale gelir. Ancak %40'ından azında bu lezyonlar geri dönüşümsüz doku hasarından kaynaklanan kronik kara deliklere dönüşürler. Kronik kara delikler, RRMS hastalarına kıyasla progresif MS hastalarında ve supratentorial akmadde de, infratentorial akmaddeye göre daha sık görülür. Ayrıca spinal kordda ve optik sinirlerde nadiren görülür (59,60).

Gadolinyum dietilen triamin pentaasetik asit (Gd-DTPA), kan beyin bariyerini sadece bariyer bütünlüğü bozulduğu zaman geçebilen bir paramanyetik kontrast maddedir ve plak aktivitesini belirlemede kullanılır. Gadolinyum, T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğunu artırır (14).

Manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG), serbest su protonları ile makromoleküllere bağlı olan protonların etkileşimine dayanır ve bazı çalışmalarda, MTG'nin sessiz beyin dokusundaki değişimlere, konvansiyonel beyin MRG'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Manyetizasyon transfer oranının, MS lezyonlarında ve NGAM'de azalması, rezidüel akson oranı ve demiyelinizasyon derecesi ile ilişkilidir (59).

Difüzyon ağırlıklı MRG'de görünen difüzyon katsayısı (ADC) ve ortalama difüzyon (MD) değerleri moleküllerin serbest hareketinin ölçütü iken fraksiyonel anizotropi (FA), moleküllerin belli bir doğrultuda hareketini ölçer. MS plaklarında tipik olarak artmış ADC ve MD ile birlikte kontralateral NGAM'ye kıyasla azalmış fraksiyonel anizotropi saptanır. Bu değişiklikler özgül olmamakla birlikte demiyelinizasyon, gliosis, inflamasyon, aksonal kontraksiyon ve akson kaybı gibi doku değişikliklerine işaret edebilir (60).

Perfüzyon MRG çalışmalarında, akut MS lezyonlarında inflamasyonla ilişkili vazodilatasyona bağlı artmış perfüzyon izlenmesine karşın birçok MS lezyonunda azalmış serebral kan akımı ve hacmi tesbit edilir. Ayrıca NGAM'de özellikle progressif formdaki hastalarda azalmış perfüzyon gösterilmiştir (59).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (¹H-MRS) NGAM ve MRG'de görünen lezyonların kimyasal-patolojik karakterizasyonunu yapmaya olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. MRS çalışmalarında; nöron canlılığını ve akson yoğunluğunu gösteren N-asetil aspartat (NAA), gliozis göstergesi olan kreatin (Cr) ve membran yapım-yıkım hızıyla inflamasyonun göstergesi olan kolin (Cho) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda MS lezyonlarında ve NGAM'de NAA/Cr oranının azaldığı gösterilmiştir (61).

2.3. AYIRICI TANI

Multipl Skleroz için karakteristik olan semptomlarla başvuran hastalarda tipik görüntüleme bulguları varsa ve RRMS tanı kriterlerini karşılıyorsa genelde ileri tanılabilir değerlendirilmeye gerek yoktur. Fakat klinik, hikaye, muayene ya da görüntüleme bulguları atipikse diğer tanıları dışlamak için ek testler yapılmalıdır (47).

MS tanısı, klinik ve paraklinik bulguları daha iyi açıklayacak herhangi bir hastalığın dışlanmasını gerektirmektedir. MS, MSS'deki tek bir lezyonun göstergesi olan semptom ve bulgularla monofokal ya da MSS'nin en az iki farklı yerindeki lezyonlara ait semptom ve bulgularla multifokal özellikte başlayabilir. Zaman içindeki klinik seyir; monofazik, multifazik ya da ilerleyici nitelikte olabilir. Fakat benzer klinik, enfeksiyöz, neoplastik, konjenital, metabolik, vasküler ya da MS dışındaki idiyomatik inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarda da ortaya çıkabilir (62).

Karakteristik MS bulgularından daha önemli olan, klinisyeni MS tanısını tekrar gözden geçirmeye yöneltmesi gereken (kırmızı bayrak) bulgulardır. Periferik nöropati, livedo retikularis, artrit, retinopati, miyopati, amiyotrofi, işitme kaybı ve üveit başlıca klinik kırmızı bayraklar iken kortikal infartlar, mikrohemorajiler, meningeal kontrastlanma, temporal pol hiperintensitesi ve tam halka tarzında kontrastlanma, görüntüleme bulguları açısından kırmızı bayraklardandır (14, 47).

2.4. TEDAVİ

2.4.1. Atak Tedavisi

MS hastalığının klasik formunun temel özelliği ataklarla seyretmesidir. Mc Donald 2010 kriterlerinde atak; hastanın bildirdiği ya da objektif olarak gözlemlenen, en az 24 saat süreli, enfeksiyon veya ateş yokluğunda gelişen merkezi sinir sisteminin akut enflamatuvar, demiyelinizan olayı olarak tanımlanmıştır (48). Yapılan çalışmalarda MS atak tedavisinde, yüksek doz intravenöz metilprednizolon en etkili tedavi olarak bildirilmiştir. Steroid tedavisine yanıtız olgularda plazmaferez ve intravenöz immunglobulin diğler tedavi seçenekleri olabilir (63).

2.4.2. İmmunomodülatör Tedaviler

İmmunomodülatör tedaviler (İMT) hastalık seyrini yavaşlatan, özürülülüğü geciktiren tedavilerdir. Glatiramer asetat (GA) ve IFN- β gibi hastalık seyrini değıştirebilen uzun süreli koruyucu tedavilerin 1990 yıllarının başından itibaren uygulamaya girmesi ile tedavi yaklaşımında yeni bir dönem başlamıştır (64, 65). İMT'lerin atak sayısını, MRG lezyon oranını azalttığı ve olasılıkla da özürülülüğü geciktirdiğı gösterilmiştir (66). Gerek IFN β 'nın gerekse GA'nın en genel kullanım alanı RRMS'dir, Primer progresif MS (PPMS)'de etkinliğı yoktur (4).

IFN β , transmembran interferon reseptör aktivasyonu ile antiproliferatif, antiviral ve immunomodülatör etki gösterir. Proinflamatuvar TH1 hücrelerinin, antiinflamatuvar TH2 hücrelerine dönüşümünü uyarır, mononükleer fagositler tarafından serbest oksijen radikallerinin üretilmesini bloke eder, matriks metalloproteinazları, kemokinleri ve adhezyon moleküllerin yapımını azaltarak T hücrelerinin merkezi sinir sistemine göçünü engeller (65). Onaylanmış üç IFN- β vardır:

İnterferon β 1b (Betaferon®) gūnaşırı subkutan

İnterferon β 1a (Rebif®) haftada üç kez subkutan

İnterferon β 1a (Avonex®) haftada bir intramusküler

Her üç interferon formu için de iki yıl süreli faz III çalışmalar yapılmış, atak sıklığında plaseboya göre %30 civarında azalma bulunmuştur. IFN-β'nın en sık gözlenen yan etkisi grip benzeri tablodur. Karaciğer ve tiroid fonksiyon bozukluğu ve lökopeni diğer sık yan etkilerdendir (4).

GA, miyelin temel proteininin (MBP) sentetik bir analogu olarak oluşturulmuş bir immünmodülatördür. MBP ile GA'nın yapısal benzerliği, yarışma yoluyla ve/veya çapraz reaktivite ile GA'nın tedavi edici yararından sorumlu olabilir. GA'nın hem immunmodülasyon hem de nöroprotektif etkileri nedeniyle yararlı olduğu düşünülmektedir. En dikkat çekici yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Çok hafif ve sınırlı olabileceği gibi, kimi zaman fibrotik nodüller ve lipoatrofiye ilerleyebilir. Hastaların %10-15 inde göğüs ağrısı, nefes almada güçlük, çarpıntı ve yüzde kızarmayla karakterize enjeksiyon sonrası reaksiyon gözlenebilir (4,67).

2.4.3. Semptomatik Tedaviler

Multipl Skleroz hastalarının çoğu güncel tedavi yaklaşımlarına rağmen hastalık seyrinde birçok kez farklı nörolojik semptomla karşılaşır. Bu semptomların genelde sosyal, mesleki ve fiziksel performans üzerine ciddi etkileri olduğundan, yaşam kalitesinin sürdürülmesi için semptomların uygun bir şekilde tedavisi çok önemlidir. Etkin semptomatik tedavi sıklıkla multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir (68).

2.4.4. İmmüno-supressif Tedaviler

MS tedavisinde immüno-supressif tedaviler temel olarak sık ve şiddetli ataklarla özüllülük artışına neden olan RRMS ya da SPMS olgularında kullanılmaktadır.

Mitoksantron: Antineoplastik ilaç olarak geliştirilen mitoksantron, DNA'ya çapraz bağlanarak RNA sentezini etkileyen bir antresenidion olup DNA onarım enzimi olan topoizomeraz II enzimini inhibe eder. Sık ve şiddetli ataklarla kötüleşerek seyreden RRMS ya da SPMS hastalarında kurtarma tedavisi olarak oldukça etkin bir tedavi ajanı olan mitoksantronun kardiyotoksisite ve lösemi riskine karşı yakın izlem ile kullanılması önerilmektedir. Tedaviye başlamadan önce sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçümü, düşük olan hastalara başlanmaması önerilmektedir (4).

Azatioprin: Purin antagonisti olan 6-merkaptopürinin nitroimidazol türevidir. T ve B hücrelerinin aktivasyon, farklılaşma ve çoğalmasını engelleyerek humoral ve hücrel immunitiyi baskılar. Yapılan çalışmalarda relapslara orta derecede etki göstermiştir ancak progresif hastalık üzerine güvenilir etkileri yoktur. En önemli yan etkisi (özellikle on yıl kullanımdan sonra) non-Hodgkin lenfoma ve deri kanseridir (69).

Siklofosfamid: DNA'ya bağlanarak hücre bölünmesini ve çoğalmasını engelleyen alkilleyici ajandır. Güçlü sitotoksik ve immünsupresif etkilerinin yanında TH1 hücrelerinin TH2'ye dönüşümünü sağlayarak immunmodülatör etki gösterir. Alopesi, bulantı-kusma, hemorajik sistit, lökopeni, infertilite ve pulmoner interstisyel fibrozis gibi yan etkileri vardır (4, 69).

Metotreksat: Dihidrofolat redüktaz enzimine inhibe ederek DNA sentezini bozan antimetabolittir. Plasebo kontrollü tek bir çalışmada progresif form MS'de terapötik etkisi gösterilmiştir fakat RRMS'de etkinliğini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır (4, 69).

2.4.5. Yeni Tedavi Seçenekleri

1. Natalizumab: Alfa-4 integrinlere karşı üretilmiş, aktive lenfositlerin kan beyin bariyerini geçmesini engelleyen bir monoklonal antikordur. Faz 3 çalışmalarında relaps hızını plaseboya göre %60'dan fazla, intramusküler IFN β -1a'ya göre ise %54 azalttığı gösterilmiştir (3). Fakat bu etkinliğine rağmen yaklaşık 1,73/1000 oranında görülen progresif multifokal lökoensefalopati(PML) riskinden dolayı kullanımı birinci basamak tedaviden çok, dirençli RRMS hastalarına kısıtlanmıştır. PML riski, tedavi süresi(özellikle iki yıldan sonra), daha önceden immünsupresan kullanımı ve serumda anti-JC virus pozitifliği ile artış göstermektedir (70).

2. Fingolimod(FTY720): MS tedavisi için onaylanan ilk oral ilaçtır. Etkisini beş adet sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptöründen dördünü modüle ederek gösterir ve lenfositlerin sekonder lenf dokusundan çıkışını engeller (71). Plaseboya kıyasla atak hızını %55 ve kısa dönem engellilik ilerleyişini %30 azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca intramusküler IFN β -1a'ya göre relaps hızını %52 azaltmış fakat engellilik açısından fark bulunamamıştır. Fingolimod nadiren bradikardi ve maküler ödeme yol açabilir. Bu

yüzden tedavi öncesinde oftalmolojik muayene ve ilk doz bradikardisine yönelik monitorizasyon önerilmektedir (3, 71).

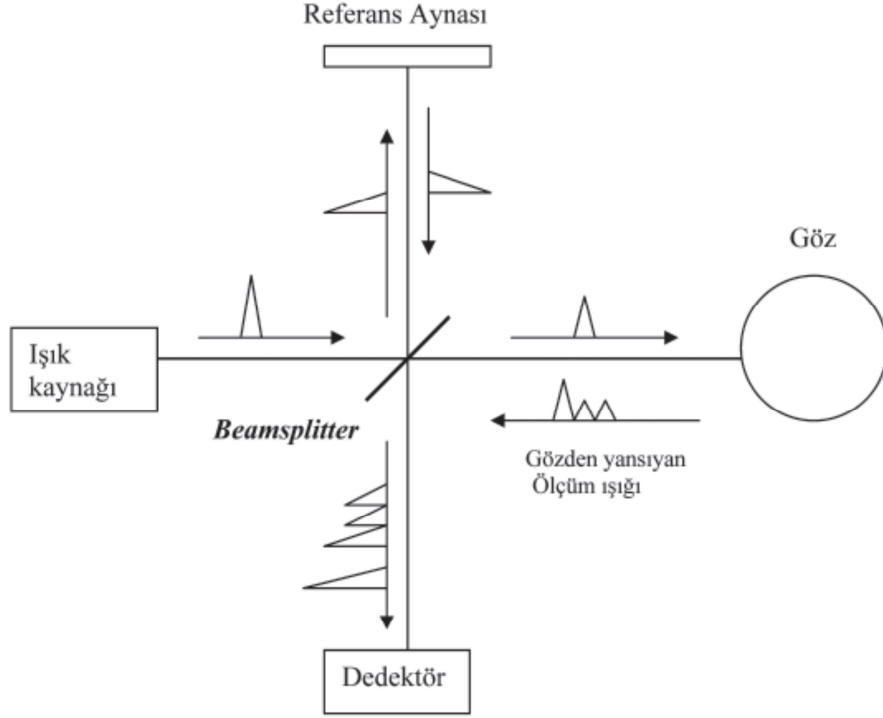
3. Teriflunomid: Uzun yıllardır romatoid artrit ve psöriatik artritte kullanılmakta olan leflunomidin aktif formudur. Eylül 2012’de MS tedavisi için onay almıştır. De novo primidin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan dihidroorotat dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Faz III çalışması olan TEMSO’da ilacın 14 mg’lık formu, plaseboya göre özürülük progresyonunda %26’lık bir düzelme ortaya koymuştur ayrıca 7 ve 14 mg’lık formu MRG parametrelerinde plaseboya göre anlamlı düzelme sağlamıştır (4, 71).

4. Dimetil Fumarat (BG-12): Psöriazis tedavisinde 1959’dan beri kullanılan fumarik asidin türevidir. Lenfosit apoptozunu indükler, immunitenin TH1’den TH2’ye kaymasını sağlar, IL-10 ekspresyonunu artırır ve nöroprotektif etkisi olabilir. Plasebo ve GA ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda plasebo ve GA’a üstünlüğü gösterilmiştir. En sık yan etkiler baş ağrısı, yüzde kızarma gastrointestinal yakınmalardır (4, 71).

3.Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi (OKT); biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, yeni bir tıbbi görüntüleme-tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-scan ultasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (µm)) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır (5).

OKT tekniği ilk olarak, Massachusettes Teknoloji Enstitüsü’nde (MIT) fizik profesörü Dr. Fujimoto ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (72). Oftalmolojide ilk kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde (NEEC), cihazın bir biomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OKT’nin Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (73-75).



Işık kaynağından gelen ışık beamsplitter denen yarı saydam ayna sayesinde ikiye ayrılır, yarısı göze diğer yarısı referans aynasına gönderilir. Gözdeki doku katmanlarından geri yansıyan ışık dalgaları referans aynasından yansıyanlarla interferometrede birleştirilir. Dalgaların interferansından faydalanılarak doku katmanları görüntülenir.

Resim 1. OKT'nin çalışma prensibi.

OKT'NİN ÇALIŞMA PRENSİBİ

OKT teknolojik olarak bir parsiyel koherens interferometredir (low coherence interferometry). Koherent ışık terimi lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT'de kullanılan parsiyel koherent ışık, superluminesent diod laser (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi lazer ışığıdır (çeşitli firmalar tarafından üretilen OKT cihazlarında kullanılan kızılötesi ışığın dalga boyu 800 ile 840 nm arasında değişmektedir). Resim 1'de OKT'nin çalışma prensibi özetlenmiştir. SLD cihazından gönderilen ~800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte, bu sırada ışık ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku

katmanlarının yapısına bağılı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner (5).

Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir, bir yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür (5, 76).

Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilir. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A scan çizgiler yan yana getirilerek B scan ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir. OKT'de göz dokularında aksiyel çözünürlük ilk ticari formlar olan OKT-1 ve 2'de 12-15 µm iken, OKT-3 'te 8-10 µm olmuştur. Henüz ticari olarak mevcut olmayan ileri derecede yüksek (ultrahigh) çözünürlüklü OKT'de (UHR-OKT) ise çözünürlük 1-3 µm düzeyine düşürülmüştür. Transvers çözünürlük ise 20 µm düzeyindedir (5, 76).

Ultrasonografide görüntünün ekosundan bahsedilirken, OKT'de reflektivite söz konusudur. Işığı geriye güçlü bir biçimde yansıtan dokular OKT'de güçlü ışık sinyali verirler ve hiperreflektif olarak değerlendirilirler (retina pigment epiteli gibi). Işığı geriye yansıtma özelliği düşük olan dokular ise hiporeflektif olarak değerlendirilirler (vitreus gibi). Retina sinir lif tabakası da hiperreflektiviteye sahip olduğu için OKT'de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir. OKT'de görüntüler B mod ultrasonda olduğu gibi gri tonlarında elde birbirinden daha iyi ayırt edilebilmektedir. Burada hiperreflektif dokular (RSLT, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı ile hiporeflektif (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmakta, reflektivitesi bu iki uç nokta arasında yer alan doku katmanları ise kırmızı ile mavi arasındaki diğer gökkuşağı renkleriyle ifade edilmektedirler (5).

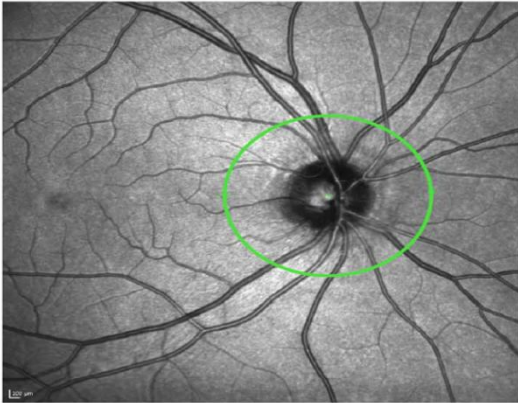
OKT'de görüntü kalitesini ifade etmede sinyal/ gürültü (signal to noise) oranı kullanılmaktadır. Bu oran OKT'nin son versiyonlarında sinyal kuvveti (signal strength) terimiyle gösterilmektedir. OKT ile elde edilen görüntülerin ve ölçümlerin güvenilir

olduğunu kabul edebilmek için bu oranın 6 (yani 6/10) veya üzerinde olması gerekmektedir.

Peripapiller retina sinir lif tabakası kalınlık ölçümü: Bu değerlendirmede OKT ile optik sinir çevresinde silindirik bir tarama yapılmakta, bu kesit iki boyutlu düzlemde yansıtılmaktadır. Yapılan tekrar edilebilirlik (reproducibility) çalışmalarında en güvenilir sonuç 3.4 mm çaplı dairesel kesitle elde edildiği için, ayrıca böylece büyük ve peripapiller atrofi olan diskler de daha iyi değerlendirildiğinden, standart olarak 3.4 mm çaplı dairesel kesit kullanılmaktadır (77,78) Retina sinir lif tabakası (RSLT) kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemi ihtiyacı olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. Taramanın yapılması OKT 1-2’de 1 saniye, OKT 3’de ise 0,5 saniye sürmektedir. Ölçümler RSLT ‘nın optik disk çevresindeki konumuna göre bir kalınlık haritası olarak; 12 saat kadranı, 4 kadran ve ortalama RSLT kalınlığını verecek şekilde bir grafik halinde gösterilmektedir. Bu ölçümlerin güvenilir olması için 3.4 mm çaplı dairenin, kullanıcı tarafından eş zamanlı video görüntülerinde papilla etrafına tüm kadranlarda eşit mesafede olacak şekilde oturtulması önemlidir (5).

Retina miyelin içermemekle birlikte içerdiği gangliyon hücre nöronları ve aksonları ile MS için akson ve nöron dejenerasyonlarının izlenebileceği ideal bir model sinir dokusudur. RSLT ve makuladaki değişiklikler büyük olasılıkla enflamasyonun retrobulber mekanizmasını yansıtmaktadır. Bu nedenle ileri dönemde OKT MS’te MRG’nin yerini alabilir mi, buna yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

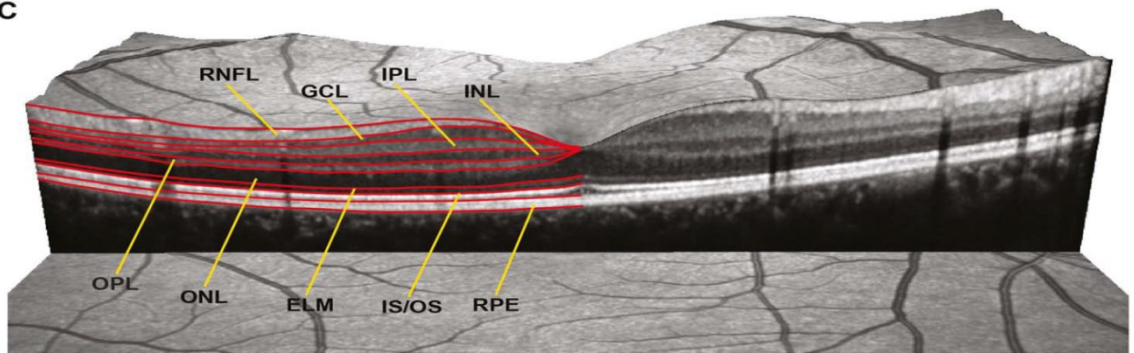
1A



1B



1C



3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji anabilimdalında yapıldı. Çalışmaya Mc Donald 2010 tanı kriterlerine göre KİS tanısı almış 20 hasta ve 8 sağlıklı kontrol dahil edildi. Kontrol grubuna 1 kez hasta grubuna ise 1., 6. ve 12. ayda kontrastlı kranial, servikal MRG ve OKT çekimi yapıldı. Hasta grubuna 1 kez göz muayenesi ve lumbal ponksiyon yapılarak BOS OKB ve IgG indeksi çalışıldı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- ✓ 17-50 yaş arası
- ✓ KİS ilk 2 ay içerisinde geçirmiş olması
- ✓ Glokom olmaması
- ✓ DM olmaması
- ✓ Retinal cerrahi veya hastalığının olmaması
- ✓ Akut ON için ağrılı göz hareketi, görme alanı defekti, afferent pupil defekti, görme keskinliğinde azalma, optik disk ödeminin olmaması veya hafif olması

Hasta dışlama kriterleri;

- ✓ MR çekimi için kontrendikasyon olması (kalp pili, protez vs.),
- ✓ İntraokuler basıncın 21 mmHg'den fazla olması (glokom)
- ✓ Refraksiyon kusurunun 5 diopter'den fazla olması, her iki gözde 3 diopter'den fazla astigmatizm olması,
- ✓ Görme alanı defekti
- ✓ Gözde cerrahi öyküsü olması
- ✓ DM
- ✓ Ambliyopi
- ✓ Makulopati

MRG Protokolü

Hasta ve kontrol grubuna MRG çekimi 1.5 tesla Siemens Medical System, The Deutschland cihazı ile yapıldı. Hastalar sırtüstü yatar konumda incelendi. Hastalardan FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), T2-T1 koranal, sagittal, aksiyal görüntüler alındı.

OKT protokolü

Hastalara retina değerlendirilmesinde makuler RSLT kalınlığını ölçmek için SD-OKT kullanılmıştır. (Heidelberg Engineering Spectralis, Germany, spectralis software versiyon 5.2.4.0, EYE Explorer software 1.6.2.0). OKT ölçümleri her bireyde bilateral yapıldı.

Göz muayenesi

Hastalara 1 kere görme keskinliği, fundus muayenesi, göz içi basınç ölçümü, biyomikroskopik muayene yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler, bilgisayar ortamında SPSS 21.0 istatistik paket programı yardımıyla analiz edilmiştir. Nicel verilerin normal dağılımı uygunluğuna Shapiro- Wilk testi ile bakılmıştır. Veriler normal dağılıma uygunluk göstermediği için kontrol grubu ile hastaların RSLT ortalamalarının karşılaştırılmasında Minn-Whitney U testi kullanılmıştır. Kontrol, KİS-ON, KİS-NON RSLT ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. MRG'deki lezyon sayısının zamana göre değişimi ile OKT'de RSLT kalınlığının zamana göre değişimi arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tekrarlayan ölçümlerin analizi için General Linear Modeli testi kullanılmıştır. Bütün analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 13'ü kadın, 7'si erkek olmak üzere 20 hasta alındı. 1 yıllık takip sonucunda 15 ile çalışma tamamlandı. Çalışmadan çıkarılan 5 hastanın; 1 tanesinde hamilelik nedeniyle çekimlerine son verildi, 1 tanesinde spinal kitle saptandı, 3 hasta ise kontrollere gelmedi.

Çalışma 9'u kadın 6'sı erkek olmak üzere toplam 15 hasta ile tamamlandı. Bunların 9 tanesi KİS optik nörit geçirmeyen (KİS-NON), 6 tanesi KİS optik nörit geçiren(KİS-ON) hastaydı. Hastaların ortalama yaşı 28.6 ± 5.5 idi.

Çalışmaya 8 kontrol grubu dahil edildi. Kontrol ve hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). (Tablo 5)

Tablo 5. Olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Denek	Kontrol
Yaş	28.6 ± 5.5	25.80 ± 4.3
Erkek	6	3
Kadın	9	5

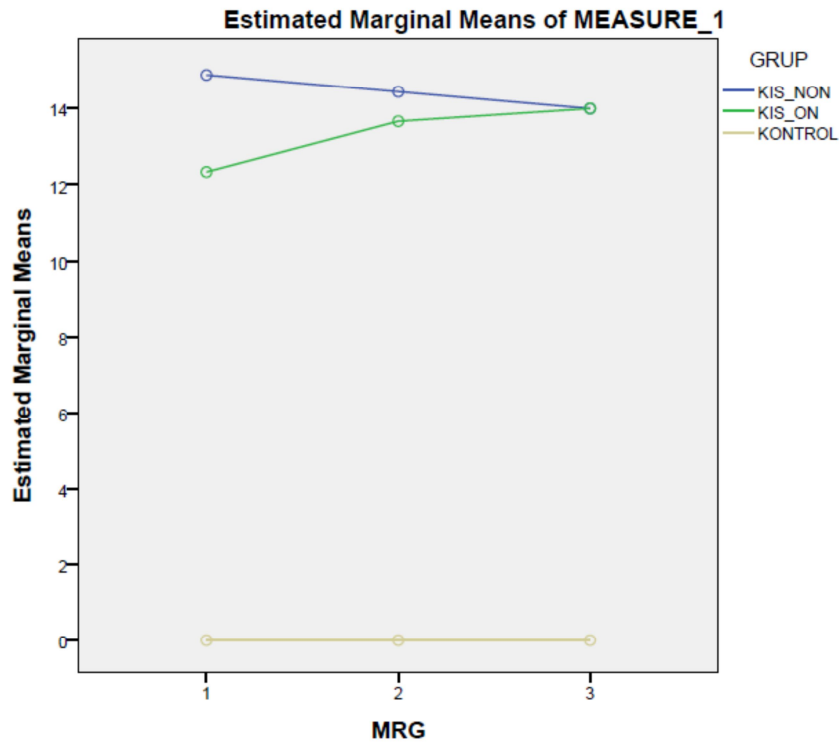
Hastaların başlangıç MRG çekimlerinde KİS-NON grubunda ortalama lezyon sayısı 14.89 ± 11.4 , KİS-ON grubunda 12.33 ± 7.2 , kontrol grubunda 0 saptandı. MRG 6.ay çekimlerinde KİS-NON grubunun lezyon sayısı 14.44 ± 11.50 , KİS-ON grubunda 13.67 ± 7.8 saptandı. MRG 12.ay çekimlerinde KİS-NON grubunda lezyon sayısı 14 ± 10 , KİS-ON grubunda 14 ± 7.4 saptandı. Kontrol grubuna tek çekim yapılması nedeniyle lezyon sayısı takibi yapılmadı. (Tablo 6)

MRG çekimleri arasında lezyon sayısı açısından gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). (Tablo 6)

Tablo 6. MRG'daki lezyon sayılarının zamansal yayılımı

Grup	MRG-1*	MRG-2**	MRG-3***	P
KİS-NON	14.89 ± 11.4	14.44 ± 11.50	14.00 ± 10	>0.05
KİS-ON	12.33 ± 7.2	13.67 ± 7.8	14.00 ± 7.4	>0.05
Kontrol	0			

* MRG'daki 1. Aydaki lezyon sayısı, ** MRG 6. Aydaki lezyon sayısı, *** MRG 12. Aydaki lezyon sayısı



Şekil 1. MRG'daki lezyon sayısının gruplara göre dağılımı ve zaman içindeki değişimi ($p > 0,05$)

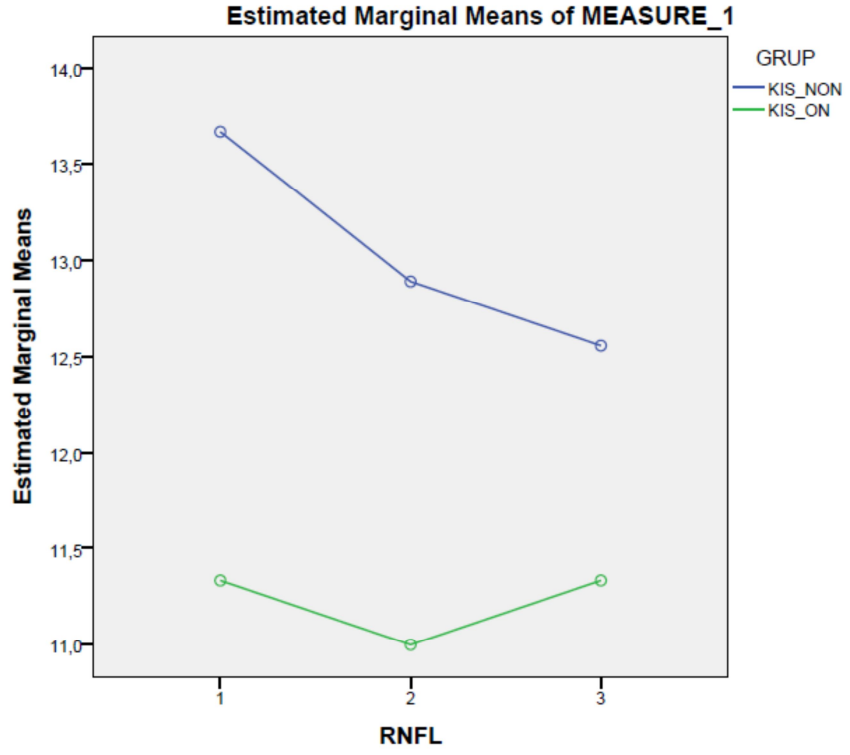
Hastaların başlangıç OKT çekimlerinde; KİS-NON grubunda sol göz ortalama RSLT kalınlığı 14.56 ± 6.4 , KİS-ON grubunda 12.17 ± 1.1 , kontrol grubunda 14.13 ± 1.9 saptandı. OKT 6.ay çekimlerinde KİS-NON grubunun sol göz ortalama RSLT kalınlığı 12.78 ± 2.5 , KİS-ON grubunda 11.83 ± 1.7 saptandı. OKT 12.ay çekimlerinde KİS-NON grubunda sol göz ortalama RSLT kalınlığı 12.89 ± 3.1 , KİS-ON grubunda 11.17 ± 1.4 saptandı. Kontrol grubuna tek çekim yapılması nedeniyle RSLT kalınlığı takibi yapılmadı. (Tablo 7)

Hastaların başlangıç OKT çekimlerinde KİS-NON grubunda sağ göz ortalama RSLT kalınlığı 13.67 ± 3.3 , KİS-ON grubunda 11.33 ± 1.9 , kontrol grubunda 13.88 ± 1.9 saptandı. OKT 6.ay çekimlerinde KİS-NON grubunun sol göz ortalama RSLT kalınlığı 12.89 ± 3.9 , KİS-ON grubunda 11 ± 2.3 saptandı. OKT 12.ay çekimlerinde KİS-NON grubunda sol göz ortalama RSLT kalınlığı 12.56 ± 3.2 , KİS-ON grubunda 11.33 ± 1.7 saptandı. (Tablo 7)

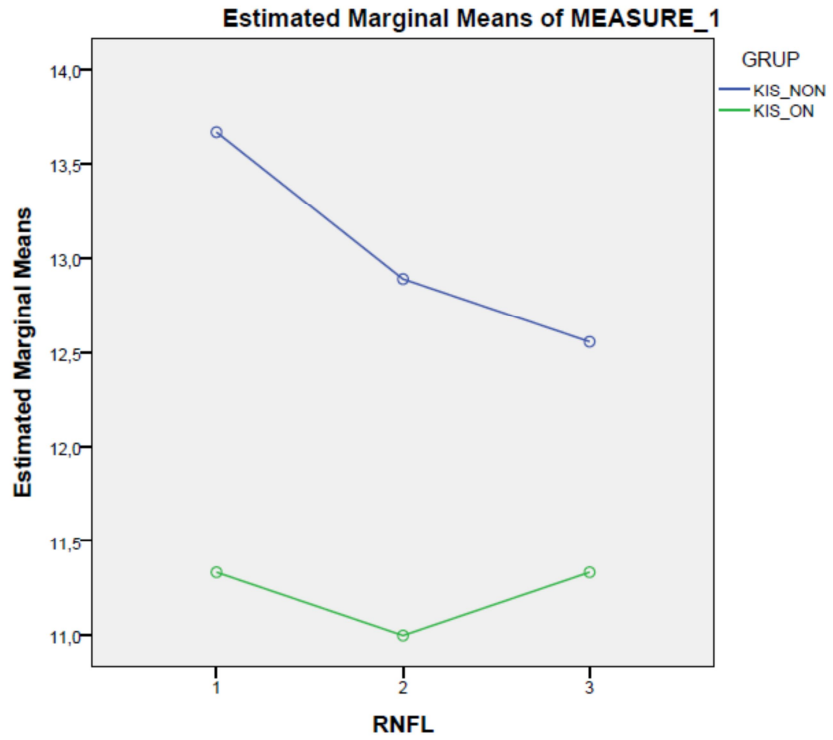
Tablo 7. OKT'deki RSLT kalınlığının zamansal yayılımı

Grup	RSLT-1* Sol göz	RSLT-2** Sol göz	RSLT-3*** Sol göz	p	RSLT-1* Sağ göz	RSLT-2** Sağ göz	RSLT-3*** Sağ göz	p
KİS-NON	14.56 ± 6.4	12.78 ± 2.5	12.89 ± 3.1	>0.005	13.67 ± 3.3	12.89 ± 3.9	12.56 ± 3.2	>0.005
KİS-ON	12.17 ± 1.1	11.83 ± 1.7	11.17 ± 1.4	>0.005	11.33 ± 1.9	11 ± 2.3	11.33 ± 1.7	>0.005
Kontrol	14.13 ± 1.9				13.88 ± 1.9			

*1. Aydaki OKT çekimi ** 6. Aydaki OKT çekimi *** 12. Aydaki OKT çekimi



Şekil 2. Sol göz RSLT kalınlığının gruplara göre dağılımı ve zaman içindeki değişimi ($p>0,05$)



Şekil 3. Sağ göz RSLT kalınlığının gruplara göre dağılımı ve zaman içindeki değişimi ($p>0,05$).

Hastaların MRG'deki lezyon sayısının zamansal yayılımı ile OKT'deki RSLT kalınlığının değişimi arasında lineer regresyon analizi yapıldı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan 15 hastanın 11'inde BOS OKB Tip 2, 2 tanesinde Tip 3, 1 tanesinde Tip 1, 1 tanesinde Tip 4 saptandı. (Tablo 8)

Tablo 8. KİS hastalarının BOS OKB tipleri

BOS OKB Tipleri	Hasta Sayısı n=15
TİP 1	1
TİP 2	11
TİP 3	2
TİP 4	1

Hastaların 10 tanesinde IgG indeksi pozitif, 5 tanesinde IgG indeksi negatif saptandı. Bu hastalarda pozitif IgG indeksi çıkanlarla negatif çıkanlar arasında sağ-sol göz RSLT kalınlıkları karşılaştırıldığında aralarında önemli bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

IgG indeksi pozitif ve negatif çıkan hastalar arasında MRG lezyon sayısı karşılaştırıldığında IgG indeksi pozitif çıkan hastalarda MRG 1.ay çekimindeki lezyon sayısı 17 ± 10 saptanırken IgG indeksi negatif saptanan hastalarda 7.6 ± 5.6 saptandı, aralarında fark olmasına rağmen istatistiksel bir fark testit edilmedi ($p>0,05$) . (Tablo 9)

IgG indeksi pozitif çıkan hastalarda MRG 6.ay çekimindeki lezyon sayısı 17.5 ± 10 saptanırken IgG indeksi negatif saptanan hastalarda 7.4 ± 5.6 saptandı. (Tablo 9)

IgG indeksi pozitif çıkan hastalarda MRG 12.ay çekimindeki lezyon sayısı 17.1 ± 8.6 saptanırken IgG indeksi negatif saptanan hastalarda 7.8 ± 5.5 saptandı. (Tablo 9)

Tablo 9. IgG indeksi ile MRG lezyon sayısı arasındaki ilişki

IgG indeksi	MRG 1.ay	MRG 6.ay	MRG 12.ay	p
pozitif	17 ± 10	17.5 ± 10	17.1 ± 8.6	0.939
negatif	7.6 ± 5.6	7.4 ± 5.6	7.8 ± 5.5	0.417

Hastalardaki BOS OKB tipleri ile MRG lezyon sayısı karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

OKT; biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, yeni bir tıbbi görüntüleme-tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-scan ultasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (μm)) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır (5).

Retina reseptörleri, gangliyon hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonlar ile beyin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. RSLT, beyindeki gri cevher ile benzerlik göstermektedir ve kalınlığındaki değişiklikler antegrad, retrograd transsinaptik aksonal dejenerasyona bağlı olarak aksonal hasarı göstermektedir.

MS hastalığında retinal aksonal hasar meydana gelmektedir. Daha önceki çalışmalar MS hastalarında ON geçirenlerin RSLT kalınlığının azaldığını göstermiştir (45). Temporalpredominantperipapiller RSLT incilmesi MS'te karakteristiktir ve KİS hastalarında da bu paternin ortaya çıkması hastalıkta temporalpredominant RSLT kaybının erken başladığına işaret etmektedir. Bu RSLT kalınlığındaki azalma hastalık ilerledikçe, hastalığın şiddeti artıkça ve kortikal gri madde atrofisiyle ilişkili bulunmuştur (79). MS hastalarındaki başka bir çalışmada temporal kadrındaki RSLT atrofisi yeni relapsla ilişkili bulunmuştur (80).

MS hastalığındaki aksonal hasar hastalığın başlangıç döneminde meydana gelmektedir ve birçok çalışma OKT'yi akut optik nörit sonrası retinal aksonal kaybı değerlendirmek

için kullanışlı bulmuştur (81). OKT son zamanlarda KİS hastalarında (özellikle optik nörit geçiren hastalarda) retinal aksonal kalınlığı/hasarı (genellikle RSLT kalınlığını) değerlendirmek için kullanılmaya başlamıştır. Bunun nedenlerinden bazıları; OKT ile RSLT hasarını değerlendirmek göreceli olarak pahalı olmayan, tekrarlanabilme özelliği olan, görsel fonksiyonlarla korelasyonu iyi olan ve noninvazif bir yöntem olmasıdır (82).

Costello ve ark. ON geçiren hastalarda yaptığı bir çalışmada yüksek doz kortikosteroid tedavi alan hastaların RSLT kalınlıkları arasında anlamlı bir fark bulunmamış ve ON'ın MS'e dönüşme riski açısından RSLT kalınlıkları arasında bir ilişki tespit etmemiştir. Bu araştırmanın sonucuna göre OKT MS'te oluşan retinal atrofiyi tespit edememiştir (83).

18 KİS hastası alınan bir çalışmada daha önce ON geçirenlerde geçirmeyenlere göre OKT ile değerlendirildiğinde ON geçirenlerin daha fazla optik sinir akson kaybının olduğu tespit edilmiştir. ON hikayesi olan hastaların asemptomatik gözle karşılaştırılmasında RSLT kalınlığının azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada bazı KİS hastalarında ON hikayesi olmayanlarda da OKT ile optik sinir atrofi bulunmuştur. ON'i olmayan KİS hastalarında yapılan başka bir çalışmada da OKT anormallikleri gösterilmiş ve bu metodun ON olmadan da geniş aksonal hasarı değerlendirmesinde etkili bir biomarker olabileceği önerilmiştir (84). Başka bir çalışmada da benzer bir şekilde ON hikayesinden bağımsız olarak da KİS hastalarında retinal nöronal dejenerasyonun eşlik edebileceğine işaret etmiştir (85).

KİS hastalarında RSLT kaybını değerlendirmede OKT'nin yeterli olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Chan'ın yaptığı bir çalışmada OKT KİS'te subklinik retinal aksonal kaybı değerlendirememiş ve 6 ay içerisinde MS'e dönüşüp dönüşmeyeceğini öngörememiştir (82). Diğer bir KİS hastalarında yapılan 6 aylık çalışmada OKT ile değerlendirilen RSLT ölçümleri arasında önemli derecede bir fark bulunamamış ve RSLT atrofiyle MS'e dönüşme riski açısından bir ilişki tespit edilmemiştir (86).

Literatürde KİS hastalarında RSLT kalınlıkları açısından fark olup-olmadığı hakkında görüş birliği yoktur.

Bizim çalışmamızda da KİS hastalarındaki 12 aylık takipte OKT ile değerlendirilen RSLT kalınlıkları incelenmiş olmakla birlikte kontrol grubu ile arasında önemli bir derecede fark bulunmamıştır.

Bu çalışmamızda ve daha önceki çalışmalarda KİS hastalarındaki RSLT kalınlıklarının farklı bulunmasının nedeni metodolojik farklılıklar veya OKT tekniğinin farklılığından kaynaklanabilir.

ON geçiren hastaların OKT ve MRG ile değerlendirildiği bir çalışmada MRG yükü ile RSLT kalınlığı arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. 2. Yılda MRG’da lezyonu olanlarda temporal RSLT kalınlığı azalmış olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (83).

Beyin görüntüleme ölçümleri MS’te (KİS hastalarını da içeren) aksonal kaybı desteklemesine rağmen daha önceki bazı çalışmalarda OKT ile aksonal kayıp tespit edilememiştir. Beyin MRG ve OKT’nin birbirini desteklememesinin bazı nedenleri;

1-Retinal patoloji geri kalan beyin dokusundaki patolojiyi yansıtmamaktadır.

2-MRG ölçümlerine nöronal olmayan yapılar karışmış olabilir

3-OKT retinal kalınlığı erken dönemde tespit etmesinin zor olmasından dolayı olabilir (87).

Başka bir çalışmada da OKT’nin beyin atrofisiyle uyumlu olmadığı bildirilmiştir (82).

Prospektif bir çalışmada MS’in erken döneminde OKT ile nöroaksonal dejenerasyon değerlendirilmiş ve beyin atrofisiyle ilişkisi araştırılmıştır. OKT ile ölçülen retinal atrofünün beyaz cevherdeki volumetrik değişikliklerle ilişkili olduğu fakat gri cevherle ilişkili olmadığı bulunmuştur (88).

Bizim çalışmamızda MRG’ daki lezyon sayısı ile OKT ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hastalardaki IgG indeksi sonucu ile MRG lezyon sayısı arasında bir fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bunun da sebebi muhtemelen hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının kısıtlı olması ve çalışmadan çıkarılan hastaların varlığı gösterilebilir. Bu nedenlerden dolayı sonuçlar etkilenmiş olabilir. Çalışmanın daha objektif olabilmesi için hasta sayısını arttırıp hastaları ON geçiren ve geçirmeyen KİS hastaları şeklinde gruplara ayırmak gerekirdi. Hastaların tedavi almış olmaları da sonuçları etkileyebileceğinden tedavi önce değerlendirme yapmak daha uygun bir yaklaşım olurdu. Fakat etik nedenlerden dolayı hastaları tedavisiz bırakmamak adına böyle bir protokol oluşturamadık.

Sonuç olarak yeni tanı almış KİS hastaları 12 ay boyunca takip edilmiş, OKT ve MRG ile birinci, altıncı ve onikinci ayda MRG ve OKT ile değerlendirilmiştir. Bu süre zarfında RSLT kalınlığı açısından bir fark tespit edilmemiş, MRG 'daki lezyon yükü ile OKT ölçüleri arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Bu çalışmada OKT ile KİS'in MS'e dönüşme riskini belirleme açısından bir ilişki tespit edilmemiştir. OKT'nin KİS hastalarını değerlendirme etkili bir yöntem olarak kullanılmasının gerekip-gerekmediğinin tespit edilmesi için çok merkezli ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

- 1- Hasta ve kontrol gruplarının OKT ile karşılaştırılması sonucunda RSLT kalınlığı bakımından bir fark tespit edilmedi.
- 2- Hastalardaki MRG'deki lezyon sayısı ile OKT'deki RSTL kalınlığı arasında bir ilişki tespit edilmedi.
- 3- Hastalardaki IgG indeksi sonucu ile MRG lezyon sayısı arasında bir ilişki tespit edilmedi.

KAYNAKLAR

- 1- Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2)
- 2- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343:1430-8.
- 3- Rubin SM. Management of multiple sclerosis: an overview. Disease-a-month : DM. 2013;59:253-60.
- 4- Karabudak R. Mutipl Skleroz Karabudak R (ed), Temel ve Klinik Nöroimmünoloji(1. bs). Ada Basın Yayın Ltd. Şti Ankara 2013, pp177-475.
- 5- Aydın A., Bilge A. H. (2007). Optik koherens tomografinin glokomda yeri. Journal of Glaucoma, 2(2), 077-082.
- 6- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: anamnestic process. Brain 2003;126:770-82.
- 7- Nilsson P, Larsson E-M, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis-evaluation of risk factors after 30 years of follow up. J Neurol 2005;252:396-402.
- 8- Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001;357:1576-82.
- 9- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Longterm follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. MultScler 2003;9:260-74.
- 10- 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 2002;346: 158-64.

- 11- Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Current opinion in neurology*. 2006;19:248-54.
- 12- Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? *Lectio Doctoralis. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2000;21:383-403.
- 13- Sadiq AS, Multipl Skleroz Rowland LP, Baslo B, Gurses C (eds) *Merritts Neurology*.(11th ed) Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008, pp. 941-67.
- 14- Lublin FD, Miller AE, Kurne A. Multipl Skleroz ve SSS'nin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Walter G. Bradley RBD, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic. *Neurology in Clinical Practice: Veri Medikal Yayıncılık*; 2008. pp. 1583-1613.
- 15- Mirza M. Multipl Sklerozun Etyoloji ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2002;24:40-7.
- 16- Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *Journal of neurovirology*. 2000;2:10-4.
- 17- Ebers GC. A twin consensus in MS. *Multiple sclerosis*. 2005;11:497-9.
- 18- Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Human molecular genetics*. 2006;15:2813-24.
- 19- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology*. 2007;17:210-8.
- 20- Koch MW, Metz LM, Agrawal SM, et al. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2013;324:10-6.
- 21- Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, Hafler DA. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 1999;100:252-9.

- 22- Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice(3rd ed): Martin Dunitz; London 2003.
- 23- Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333:1-4.
- 24- Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132:1175-89.
- 25- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*. 2000;47:707-17.
- 26- Cavit B. Multipl Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*. 2009;2:9-15.
- 27- Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2012;12:618-27.
- 28- Wilken JA, Sullivan C. Recognizing and treating common psychiatric disorders in multiple sclerosis. *The neurologist*. 2007;13:343-54.
- 29- Lunde H, Bjorvatn B, Myhr KML. Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013;127:24-30.
- 30- Bieclokova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain* 2004;127: 1463-62.
- 31- Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:141-7.

- 32- Filippi M, Bozzali M, Horsfield MA, et al. A conventional and magnetization transfer MRI study of the cervical cord in patients with MS. *Neurology* 2000;54:207-13.
- 33- Rovaris M, Gallo A, Riva R, et al. An MT MRI study of the cervical cord in clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology* 2004;63: 584-5.
- 34- Gallo A, Rovaris M, Riva R, et al. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging detects normal appearing White matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:803-8.
- 35- Arnold DL, Wolinsky JS, Matthews PM, Falini A. The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of the natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 94-101.
- 36- Chard DT, Griffin CM, Mclean MA, et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002;125:2342-52.
- 37- Tourbah A, Stievenart JL, Abanou A, et al. Normal appearing white matter in optic neuritis and multiple sclerosis: a comparative proton spectroscopy study. *Neuroradiology* 1999; 41:738-43.
- 38- Brex PA, Gomez Anson B, Parker GJ, et al. Proton MR spectroscopy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;166:16-22.
- 39- Fernando KT, Mclean MA, Chard DT, et al. Elevated white matter myoinositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:1361-9.
- 40- Thorpe JW, Barker GJ, Jones SJ, et al. Magnetisation transfer ratios and transverse magnetisation decay curves in optic neuritis: correlation with clinical findings and electrophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:487-92.

- 41- Hickman Sj, Toosy AT, Jones SJ, et al. Serial magnetization transfer imaging in acute optic neuritis. *Brain* 2004;127:692-700.
- 42- Inglese M, Ghezzi A, Bianchi S, et al. Irreversible disability and tissue loss in multiple sclerosis: a conventional and magnetization transfer magnetic resonance imaging study of the optic nerves. *Arch Neurol* 2002;59:250-5.
- 43- Kuper Smith MJ, Alban T, Zeiffner B, Leffon D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* 2002;125:812-22.
- 44- Toosy AT, Hickman SJ, Plant GT, et al. Adaptive cortical reorganization in acute optic neuritis: longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 2004;56: 58.
- 45- Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems Of Experimental Trials Of Therapy In Multiple Sclerosis: Report By The Panel On The Evaluation Of Experimental Trials Of Therapy In Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;122:552-68.
- 46- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227-31.
- 47- Sand IBK, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2013;19:922-43.
- 48- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69:292-302.
- 49- Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2014;65:465-76
- 50- Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G, et al. Revised McDonald criteria: The persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Annals of Neurology*. 2011;70:520-9.

- 51- Brettschneider J, Tumani H, Kiechle U, et al IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One*. 2009;4:763-8.
- 52- Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008;70:1079-83.
- 53- Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clinical neurophysiology*. 2001;112:2185-9.
- 54- Kıyılıoğlu N. Multipl Skleroz Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*. 2009;2:58-64.
- 55- Cook SD. *Handbook of multiple sclerosis* (2nd ed) CRC Press; New York 2001;76-5.
- 56- Beer S, Rösler K, Hess C. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995;59:152-9.
- 57- Filippi M, Absinta M, Rocca M. Future MRI tools in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2013;331:14-8.
- 58- Filippi M, Rocca MA, De Stefano N, et al Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011;68:1514-20.
- 59- Filippi M, Rocca MA. New magnetic resonance imaging biomarkers for the diagnosis of multiple sclerosis. *Expert opinion on medical diagnostics*. 2012;6:109-20.
- 60- Rovira À, León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *European journal of radiology*. 2008;67:409-14.

- 61- Abd El-Rahman HM, Hasan DI, Selim HA,et al Clinical use of ¹HMR spectroscopy in assessment of relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2012;43:257-64.
- 62- Miller D, Weinshenker B, Filippi M,et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Multiple sclerosis. 2008;14:1157-74.
- 63- Aysun Ü, Ufuk E. Multipl Sklerozda Atak Tedavisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi. 2009;2:75-9.
- 64- Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI,et al Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. Journal of neurology. 2008;255:15-21.
- 65- Efendi H. Multipl Sklerozda Uzun Süreli (İmmunmodulatuvar) Tedaviler. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics. 2009;2:81-86.
- 66- Goodin D, Frohman E, Garmany G,et al Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Neurology. 2002;58:169-78.
- 67- Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M,et al Glatiramer Acetate in the Treatment of Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2011;25:401-14.
- 68- Demirci S. Multipl Sklerozda Semptomatik Tedaviler. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics. 2009;2:91-96.
- 69- Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung H-P. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2007;4:654-60.
- 70- Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M,et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Current medical research and opinion. 2013;29:611-21.
- 71- Buck D, Hemmer B. Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. Journal of neurology. 2011;258:1747-62.

- 72- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178-1181.
- 73- Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1584-1589.
- 74- Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102:217-229.
- 75- Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:586-596.
- 76- Fujimoto JG, Hee MR, Huang D, et al. Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Second edition. Thorofare, NJ: Slack Inc. 2004,P:3-20.
- 77- Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103:1889-1898.
- 78- Bayraktar Ş, Türker G. Erken glokom ve glokom şüphesi olgularında optik koherens tomografi ile elde edilen retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. *T Oft Gaz*. 2000;30:404- 408.
- 79- Gelfand J M., Goodin D. S., Boscardin W. J., Nolan R., Cuneo, A., Green A. J. Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS One*. 2012; 7:47
- 80- Costello, F., Hodge, W., Pan, Y. I., Freedman, M., DeMeulemeester, C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *Journal of the neurological sciences*. 2009;281:74-79

- 81- Oreja-Guevara, Celia, et al. "Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: an optical coherence tomography study." *PloS one*.2012; 33-39
- 82- Chan J. W. Early diagnosis, monitoring, and treatment of optic neuritis.*The neurologist*. 2012; 18:23-31.
- 83- Costello F., Hodge W., Pan Y. I. Exploring the association between retinal nerve fiber layer thickness and initial magnetic resonance imaging findings in patients with acute optic neuritis. *Multiple Sclerosis International*.2011;28:41-47.
- 84- Anhoque C. F., Biccas-Neto L., Domingues S. C. A., Teixeira A. L., Domingues R. B. Cognitive impairment and optic nerve axonal loss in patients with clinically isolated syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115:1032-1035.
- 85- Oberwahrenbrock T., Ringelstein M., Jentschke S, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013: 13-52
- 86- Outteryck Olivier, et al. "Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss." *Archives of Neurology*.2009: 1373-1377.
- 87- Gelfand J. M., Goodin D. S., Boscardin W. J., Nolan R., Cuneo A., Green A. J. Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS On*. 2012 :7; 368-87
- 88- Young Kim L., et al. "Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis." *European Journal of Neurology* .2013: 803-811.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Bilge KARAATLI'ya ait “**Klinik İzole Sendrom**'lu Hastaların **Optik Koherens Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi**” adlı çalışma, jürimiz tarafından **Nöroloji** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../2015

Başkan :.....

Üye :.....

Üye :.....