



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA ÖN VE ARKA SEGMENT GÖZ
BULGULARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mesut SAVAŞAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serek TEKİN

VAN-2022

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA ÖN VE ARKA SEGMENT GÖZ
BULGULARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mesut SAVAŞAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serek TEKİN

VAN-2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Serek TEKİN danışmanlığında,
Dr. Mesut SAVAŞAN tarafından sunulan
“MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA ÖN VE ARKA SEGMENT GÖZ
BULGULARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ”
isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri
gereğince .../.../.....tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile
başarılı bulunmuş ve Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun .../.../..... tarih ve
.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresi boyunca eğitimimi en iyi şekilde tamamlamam için büyük çaba gösteren saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Muhammed BATUR, Doç. Dr. Erbil SEVEN, Doç. Dr. Serek TEKİN, Doç. Dr. Muhammet Derda ÖZER ve Doç.Dr. Onur GÖKMEN 'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışman hocam Doç. Dr. Serek TEKİN'e bu çalışmaya katkısı olacak değerli bilgilerini aktarması, katkıları ve çalışma bittikten sonraki titiz incelemeleri nedeniyle özellikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde, çalıştığımız süre boyunca sevgi ve saygılarını hiç eksik etmeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen kıymetli asistan arkadaşlarıma ve sağladıkları aile ortamından dolayı tüm klinik personeline teşekkürü borç bilirim.

Tez sürecimde bilimsel katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Vedat ÇİLİNGİR hocama yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca ve hayatımın her alanında desteklerini daima yanımda hissettiğim değerli aile üyelerim; annem, babam ve kardeşlerime ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA ÖN VE ARKA SEGMENT GÖZ BULGULARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Multipl skleroz (MS) tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında, optik koherens tomografi (OCT) yardımıyla değerlendirilen ön ve arka segment bulgularının karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda MS hastalığı nedeniyle takipli olan 72 MS hastası ve 75 sağlıklı kontrol YYÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde muayene edilerek çalışmaya dahil edildi. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet, iletişim bilgileri, ön ve arka segment muayene sonuçları kayıt altına alındı. Hastaların ön ve arka segment bulguları spektral-domain optik koherens tomografi (SD-OCT) yardımıyla değerlendirildi. Genişletilmiş derinlikli OCT (EDI-OCT) ile alınan koroid görüntüleri ve ön segment OCT (AS-OCT) ile alınan iris görüntüleriyle, koroid vasküler indeks (CVI) ve iris stromal kalınlığı (İSK) hesaplandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $34,89 \pm 8,29$ olup, 51 (%70,8)'i kadın, 21 (%29,2)'i erkek idi. MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre ortalama retina sinir lifi tabakası (RNFL), maküler ganglion hücre tabakası (mGCL) ve maküler ganglion hücre tabakası+iç pleksiform tabaka (mGC+IPL) kalınlık değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0,001$). MS hastaları içinde optik nörit (ON) öyküsü olan gözlerin ortalama RNFL, mGCL ve mGC+IPL kalınlık değerlerinin, MS hastalarının ON öyküsü olmayan gözlerine ve sağlıklı kontrollerin gözlerine göre anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi ($p < 0,001$). Fovea santrali ve çevresinden alınan koroid kalınlık değerlerinin (SBKK, SBKKT, SBKKN), MS hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu izlendi (SBKK için $p = 0,014$, SBKKT için $p = 0,007$, SBKKN için $p = 0,004$). MS hasta grubunda nazal İSK daha düşük izlenirken CVI açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları RNFL, mGCL ve mGC+IPL ortalama kalınlıklarının MS hastalarının takibinde önemli parametreler olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ON öyküsü olan gözlerde bu sinir lifi tabakalarının daha fazla incelendiği görülmüştür. Koroid kalınlık değerlerinin MS hasta grubunda daha düşük bulunması MS'in vasküler komponentinin koroid üzerine etkisi olduğunu düşündürsede, CVI değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. MS'de koroidin rolünü anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, optik koherens tomografi, ganglion hücre tabakası, iris stromal kalınlık, koroidal vasküler indeks.

ABSTRACT

EVALUATION OF ANTERIOR AND POSTERIOR SEGMENT OCULAR FINDINGS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS BY OPTICAL COHERENS TOMOGRAPHY

Purpose: In this study, it was aimed to compare the anterior and posterior segment findings of patients with multiple sclerosis (MS) through evaluation of optical coherence tomography (OCT) images and comparison with healthy volunteers.

Materials and Methods: 72 patients who were followed up due to MS in Van Yüzüncü Yıl University (YYÜ) Faculty of Medicine, Department of Neurology and 75 healthy controls were examined in the Ophthalmology Clinic of YYÜ Faculty of Medicine and included in the study. Personal informations such as age, gender and contact information as well as the results of anterior and posterior segment examination of the patients and control group were recorded. Anterior and posterior segment findings of the patients were evaluated by using spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). Choroidal vascularity index (CVI) and iris stromal thickness (IST) were calculated from choroidal images obtained from expanded depth OCT (EDI-OCT) and iris images obtained from anterior segment OCT (AS-OCT), respectively.

Results: The patients were consisted of 51 (70.8%) women and 21 (29.2%) men, with a mean age of 34.89 ± 8.29 . The mean retinal nerve fiber layer (RNFL), macular ganglion cell layer (mGCL) and macular ganglion cell layer + inner plexiform layer (mGC+IPL) thickness values were found to be significantly lower in MS patients compared to the healthy control group ($p < 0.001$). It was observed that the mean RNFL, mGCL and mGC+IPL thickness values of patients with a history of optic neuritis (ON) among MS patients were significantly lower than those of MS patients without a history of ON and of control group ($p < 0.001$). Furthermore, the choroidal thickness values (SBKK, SBKKT, SBKKN) obtained from the central fovea and its perimeter (surroundings) were lower in the MS group compared to the control group ($p = 0.014$ for SBKK, $p = 0.007$ for SBKKT, $p = 0.004$ for SBKKN). While nasal IST was lower in the MS patient group and no significant difference was observed between the MS group and control group in terms of CVI

Conclusion: The result of this study suggest that the mean thicknesses of RNFL, mGCL and mGC+IPL are important parameters in the follow-up MS patients. In addition, it was observed that these nerve fiber layers were thinned more in eyes with a history of ON. Although the lower choroidal thickness values in the MS patient group suggest that the vascular component of MS has an effect on the choroid, there was no significant difference between the two groups in terms of CVI values. Further studies are needed to understand the role of the choroid in MS.

Keywords: Multiple sclerosis, optical coherence tomography, ganglion cell layer, iris stromal thickness, choroidal vascularity index.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
KISALTMALAR.....	XI
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Multipl skleroz (MS).....	2
2.1.1. Multipl skleroz (MS) tanımı.....	2
2.1.2. MS tarihçesi	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyoloji.....	4
2.1.4.1. Vitamin D eksikliği.....	4
2.1.4.2. <i>Epstein Barr Virüsü</i> (EBV).....	4
2.1.4.3. Obezite.....	5
2.1.4.4. Sigara içiciliği.....	5
2.1.4.5. Diğer potansiyel risk faktörleri.....	5
2.1.5. İmmünopatagenez.....	6
2.1.6. Patoloji.....	7
2.1.7. Klinik belirtiler.....	9
2.1.7.1. MS’te görme yolları bozuklukları.....	9
2.1.7.2. MS’in klinik tipleri.....	13
2.1.8. Tanı.....	17
2.1.9. Ayırıcı tanı.....	18

2.1.10. Tedavi.....	19
2.1.10.1. Akut atak tedavisi.....	20
2.1.10.2. Hastalık modifiye edici tedaviler.....	20
2.1.10.3 Semptomatik tedavi.....	21
2.1.11. Prognoz.....	22
2.1.11.1. Demografik ve çevresel faktörler.....	22
2.1.11.2. Klinik faktörler.....	22
2.1.11.3. MRG ölçümleri.....	23
2.1.11.4. Biyomarkerlar.....	23
2.1.11.5. Genişletilmiş engellilik durum ölçeği (EDSS).....	24
2.2. Retinal anatomi ve histoloji.....	26
2.3. Optik sinir.....	28
2.3.1. Anatomi.....	28
2.3.2. Klinik değerlendirme.....	30
2.4. Koroid.....	31
2.4.1. Koroid histolojisi.....	31
2.4.1.1. Bruch membranı.....	31
2.4.1.2. Koryokapillaris.....	32
2.4.1.3. Koroidal vasküler tabakalar ve suprakoroid.....	32
2.4.2. Koroid kalınlığının değişimi.....	33
2.4.3. Koroid görüntüleme yöntemleri.....	33
2.5. İris.....	34
2.6. Optik Koherens Tomografi (OCT).....	34
2.6.1. RNFL ve optik sinir başı (OSB)'nin değerlendirilmesi.....	35
2.6.2. OCT'de dikkat edilmesi gerekenler.....	35
2.6.3. Anterior segment OCT (AS-OCT).....	36
2.6.4. MS hastalarında OCT'nin yeri.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Seçimi.....	38
3.2. Hastaların Muayenesi.....	39

3.3. RNFL, mGCL ve mGCIPL ölçümleri.....	40
3.4. Koroidal vasküler indeks (CVI) hesaplanması.....	42
3.5. Submaküler koroid kalınlığı (SBKK,SBKKT,SBKKM) ölçümü.....	44
3.6. İrisi stromal kalınlığı (İSK) ölçümü.....	44
3.7. İstatistiksel analiz.....	45
4.BULGULAR.....	46
4.1. Demografik özellikler.....	46
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	59
6. KAYNAKLAR.....	68

TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1: MS'te görme yolları bozuklukları.....	10
Tablo 2: Başlangıçta atak olan hastalarda MS teşhisi için 2017 McDonald tanı kriterleri.....	18
Tablo 3: MS ayırıcı tanısına giren hastalıklar (Solomon AJ, 2019).....	19
Tablo 4: MS hastalığında MRG'de kötü prognoz göstergeleri (Rotstein ve Montalban, 2019).....	23
Tablo 5: Biyomarkerlar'da kötü prognoz göstergeleri.....	23
Tablo 6: EDSS (Genişletilmiş engellilik durum ölçeği) (Kurtzke, 1983).....	25
Tablo 7: Hasta Özellikleri (n=147).....	46
Tablo 8: MS hastalarının klinik özellikleri (n=72).....	47
Tablo 9: MS ve kontrol gruplarında kadranlara göre ve ortalama RNFL (μm) kalınlık değerleri.....	48
Tablo 10: MS ve kontrol grubu mGCL (μm), mGC+IPL (μm), SBKKN (μm), SBKKT (μm), SBKK (μm), CVİ, nazal ve temporal İSK (μm) ölçüm sonuçları.....	49
Tablo 11: MS tanısı alan hastalarda ON geçirme öyküsüne göre gözlerin dağılımı.....	50
Tablo 12: MS tanılı hastalarda ON geçirmiş ve geçirmemiş gözlerin RNFL kalınlık değerlerinin (μm) kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	51
Tablo 13: MS tanılı hastalarda ON geçirmiş ve geçirmemiş gözlerin mGCL (μm), mGC+IPL (μm), SBKK (μm), SBKKN (μm), SBKKT (μm), CVİ (%), nazal ve	

temporal İSK (μm) ölçüm değerlerinin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	53
Tablo 14: Her iki gözünde de ON atak öyküsü olan MS tanılı hastalarda ortalama ve kadranlara göre RNFL kalınlık değerleri (μm).....	54
Tablo 15: Her iki gözdede ON atak öyküsü olan MS tanılı hastalarda ortalama mGCL (μm), mGC+IPL (μm), SBKKN (μm), SBKKT (μm), SBKK (μm), CVİ (%), nazal ve temporal İSK (μm) ölçüm değerleri.....	55
Tablo 16: Tek gözünde ON atak öyküsü olan MS tanılı hastalarda ortalama ve kadranlara göre RNFL kalınlık değerleri (μm).....	56
Tablo 17: Tek gözünde ON atak öyküsü olan MS tanılı hastalarda ortalama mGCL (μm), mGC+IPL (μm), SBKKN (μm), SBKKT (μm), SBKK (μm), CVİ (%), nazal ve temporal İSK (μm) ölçüm değerleri.....	57
Tablo 18: ON varlığına göre hastaların ortalama yaş, EDSS skoru ve tanı zamanı değerleri.....	58
Tablo 19: EDSS sınıflamasına göre hastaların MS tanı zamanı ve demografik özellikleri.....	58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. MS’de immünopatojenik mekanizmalar ve modifiye tedavilerde öngörülen hedefler (Garg ve Smith, 2015)	4
Şekil 2. Aktif MS lezyonunun insan dokusundaki görüntüsü (Frohman ve ark, 2006)...	8
Şekil 3. Klinik olarak sessiz MS’te beyin MRG’de lezyonların görülmesi (Chan JW, 2002).....	12
Şekil 4. Retina tabakaları (Gupta ve ark, 2016).....	26
Şekil 5. Makula anatomisi (Tsang ve Sharma, 2018).....	27
Şekil 6. Optik sinirin bölümleri (Selhorst ve Chen, 2009).....	29
Şekil 7. Koroid histolojisi (Nickla ve Walman, 2010).....	32
Şekil 8. OCT ile RNFL kalınlık ölçümü.....	40
Şekil 9. OCT ile mGCL ve mGC+IPL kalınlık ölçümü.....	41
Şekil 10. Koroidal Vasküler İndeks (CVI) hesaplanması.....	43
Şekil 11. EDI-OCT modunda manuel submaküler koroid kalınlığı ölçümü.....	44
Şekil 12. İris stromal kalınlık (İSK) ölçümü (sağ göz örneği).....	45

KISALTMALAR

CIS: Klinik izole sendrom

CVİ: Koroidal vasküler indeks

EDSS: Genişletilmiş engellilik durum ölçeği

G: Global

GİB: Göz içi basıncı

HLA: İnsan lökosit antijen

INO: İnternükleer oftalmopleji

İSK: İris stromal kalınlık

mGCL: Maküler ganglion hücre tabakası ortalama kalınlığı

mGC+IPL: Maküler ganglion hücre tabakası+iç pleksiform tabaka ortalama kalınlığı

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multipl Skleroz

N: Nazal

NI: Nazal inferior

NS: Nazal superior

OCT: Optik Koherens Tomografi

ON: Optik Nörit

Ort: Ortalama

OSB: Optik sinir başı

PPMS: Primer progresif MS

PRMS: Progresif relapsing MS

RAPD: Rölatif afferent pupiller defekt

RIS: Radyolojik izole sendrom

RNFL: Retinal sinir lifi tabakası

RPE: Retina pigment epiteli

RRMS: Relapsing Remitting MS

SBKK: Submaküler koroid kalınlığı

SBKKN: Fovea santralinin 1 mm nazalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı

SBKKT: Fovea santralinin 1 mm temporalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı

SPMS: Sekonder progresif MS

SS: Standart Sapma

T: Temporal

TI: Temporal inferior

TS: Temporal Superior

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

VLA: Çok geç antijen

25OHD: 25 hidroksi vitamin D

1. GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) immün yolaklar aracılığıyla merkezi sinir sistemini tutan, inflamasyon, demiyelinizasyon ve sonrasında gelişen aksonal kayıp ile ortaya çıkan motor ve duyuşsal kayıp ile kendini gösteren nörodejeneratif, kronik bir hastalıktır. Tekrarlayan ataklar ile kendini göstermektedir. Görülme sıklığı kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazladır (Smith ve Douglas, 2011). Beynin çeşitli bölgelerini ve omuriliği tutabilen plaklar temel patolojik bulgusudur (Sobel ve Moore, 2008).

Optik nörit (ON) MS'te en sık görülen görsel semptomdur ve kalıcı görme kaybına neden olabilir. ON geçirmemiş hastalarda bile büyük ihtimalle görme yollarında lezyonlar olacaktır, çünkü ölüm sonrası yapılan çalışmalar ON öyküsünden bağımsız olarak hastaların %90'ında durumun böyle olduğunu göstermektedir (Ikuta ve Zimmerman, 1976; Toussaint ve ark, 1983). Ön görme yolları ganglion hücre tabakasında (GCL) bulunan retina ganglion hücrelerinden oluşur ve bunların aksonları RNFL'yi oluşturur ve gözden ayrılana kadar miyelinsizdir. GCL ve RNFL çok incedir, ancak retina görüntülerini oluşturmak için kızılötesi ışığı kullanan bir görüntüleme tekniği olan optik koherens tomografi (OCT) ile görüntülenebilir. Bu yöntem noninvaziv, hızlı ve kullanımı kolaydır. Mevcut görüntüleme algoritmalarının GCL kalınlığını doğru bir şekilde ölçemiyebileceği düşünüldüğünden GCL ve iç pleksiform katman (IPL) kalınlığında ölçmek doğru olacaktır (Britze ve Frederiksen 2018). OCT cihazı ile retina tabaka kalınlıklarının yanı sıra, iris kalınlığı, koroid kalınlığı ön kamara açısı gibi parametreler de değerlendirilebilmektedir (Branchini ve ark, 2012).

Bu çalışmada MS hastalarını ON geçirme öyküsüne göre gruplara ayırdıktan sonra, OCT yardımıyla ölçülen, GCL, GC+IPL, RNFL, submaküler koroid kalınlığı (SBKK), iris stromal kalınlığı (ISK) ve koroidal vasküler indeks (CVI) gibi ön ve arka segment parametrelerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı, böylece hastalığın takibi ve prognozunda bu parametrelerin önemini anlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl skleroz (MS)

2.1.1. Multipl skleroz (MS) tanımı

MS, merkezi sinir sisteminin immün mekanizma aracılı inflamasyon, demiyelinizasyon ve ardından gelişen aksonal hasardan kaynaklı motor ve duyuşal fonksiyon kaybı ile karakterize kronik bir hastalıdır (Karussis 2014).

Otoimmün mekanizmada, aktifleşmiş T hücreleri, B hücreleri ve doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Hastalığın kaynağının genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşim olduğü düşünölmektedir (Yamout ve Alroughani, 2018). MS'in seyri hastaların önemli bir kısmında, ilk tekrarlayıcı ataktan sonra sakatlığa yol açabilecek kadar değişken olabilir (Garg ve Smith, 2015). Çoğu vakada, MS'in ilk hastalık seyri tekrarlayıcı ataklardan sonra nükslerin meydana gelmesi şeklindedir. MS hastalarının bir kısmında tekrarlayıcı seyir ikincil bir ilerleyici faza döner. Bazen de MS art arda gelen nüks dönemleri olmadan ilk ortaya çıktığı andan itibaren ilerleyici bir hastalık olur. MS dünya genelinde, genç insanlarda merkezi sinir sistemi(MSS) hastalıklarının travmatik olmayan en yaygın nedenidir (Gholamzad ve ark., 2018).

2.1.2. MS tarihçesi

MS asırlar boyunca nöbetler halinde gelip giden ve ilerleyici nörolojik bozulmaya sebep olan paraplejik bir durum olarak sınıflandırıldı. Sinir sistemine yayılmış plakların ilk tanımı 1838'de İskoçya'da Robert Carswell tarafından yapılmıştır. 1849'da Von Frerichs yaşayan hastalarda beyin sklerozunu ilk tanımlayan kişiydi. Ancak bu tanımlama o dönemde bilim çevresi tarafından geniş çapta kabul görmedi. Hastalıkla ilgili diğer modern tanımlar Paris'te Edm'e Vulpian ve Berlin'de Ernst Leyden tarafından yapılmıştır. Bütün bu bağlantıları bir araya getirip hastalığın modern tanımını yapan kişi Jean-Martin Charcot'tur. Bu tanımlamalardan sonra dünyada birçok insana daha rahat hastalık teşhisi konulmuştur. Hastalık ile ilgili bilgi birikimi arttıkça hastalığın nedeni ile ilgili teoriler ve tedavi yaklaşımları artmıştır. 1960

tarihinden sonra gelişen hastalık sınıflandırması ve geliştirilmiş engellilik ölçeklerinin yardımıyla hastalık daha iyi bilinir hale gelmiştir. Elde edilen veriler arttıkça hastalıkta, genetik ve çevresel faktörlerin, enfeksiyon ve immünolojik etkilerin yerini açıklayan teoriler test edilmiştir. 1981'de Londra'da Ian Young tarafından tanıtılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği MS anlayışımızı değiştiren en önemli teknolojik gelişme olmuştur. Bu gelişme ile beraber ilk kez hastalık aktivitesi canlı bir beyinde görselleştirilebilmiştir. MS'in tiplerini içeren standart terminoloji 1995'te yayınlanmıştır (Murray, 2009).

2.1.3. Epidemiyoloji

MS' in başlangıç yaşı yaklaşık olarak 30'dur ve hastaların neredeyse %70'i 20 ila 40 yaş arasında semptom gösterir. Hastalık nadiren 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra semptom gösterir. Hastalığın en yüksek insidansının kuzey ve güney yarımkürede, enlemlerin uç noktasında görülme eğiliminde olmasına rağmen dağılım tek düze değildir. Bu enlemsel risk faktörü güneş ışığına maruz kalma ile ilgili olabilir ve potansiyel aracı olarak D vitamininin sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Kadınlarda multipl skleroz görülme olasılığı erkeklere göre 2 ila 3 kat daha fazladır. Bunun nedeni belirsiz olmasına rağmen, kadınların hormonal etkilerden dolayı otoimmün olaylara erkeklerden daha yatkın olabileceği düşünülmektedir. Hastalık dünya üzerinde, hatta aynı ülke içinde heterojenite göstermektedir. Bu durum genetik yatkınlıkla ilişkili olabilir. Örneğin, Filistinliler ve Sardunyalılar arasında insidans yüksekken Çinliler, Japonlar ve kızılderililer arasında insidans düşüktür. Yakın tarihte yapılan bir Amerikan çalışması siyahilerde MS görülme insidansının bilinen aksine daha yüksek olduğunu, Hispanikler ve Asyalılarda insidansın daha düşük olduğunu desteklemiştir. Genetik etkilere bakıldığında yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla MS görülme sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Birinci derece akrabalarda MS gelişme riski normal popülasyondan 20 kat fazla bulunmuştur. Spesifik insan lökosit antijeni olan HLA'lar ile MS hastalığı arasında bağlantı olduğu düşünülmüştür. Bunlardan en öne çıkanı HLA-DR2' dir. Bu bağlantıya rağmen genel popülasyonda HLA-DR2 pozitifliği %35 bulunmuştur. Bu oranın MS hastalarında %60-70 civarında olduğu görülmüştür (Smith ve Douglas, 2011; Michel, 2018).

2.1.4. Etiyoloji

Yapılan yoğun epidemiyolojik çalışmalar sayesinde hastalığın artık genetik ve çevresel faktörlerin bir birleşimi olduğu bilinmektedir. Çok sayıda potansiyel risk faktörü belirlense de (enfeksiyonlar, diyet, iklim) henüz bu faktörlerin hiçbiri nedensel olarak tanımlanamamıştır. D vitamini eksikliği, önceden geçirilmiş travmalar ve sigara içiciliği MS'in genetik yatkınlığı ile etkileşime geçebilecek diğer risk faktörleridir. Kırsal yerleşim ve içme suyu gibi diğer etkenlerin rolü hala araştırılmaktadır (Namaka ve ark, 2008; Michel, 2018).

2.1.4.1. Vitamin D eksikliği

D vitamini immünolojik toleransın gelişmesi için gereklidir ve enfeksiyöz ajanlara karşı yanıtta etkili bağışıklıkta rol oynar. Güneş'ten gelen ultraviyole B ışınlarına maruz kalmak insanların çoğu için D vitamini gereksinimini karşılamamanın ana yoludur. Enlemlerle bağlantılı olan bu güneş ışığı süresinin MS' in prevalansı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vitamin D yönünden zengin yağlı balık tüketen yüksek enlem bölgelerinde yaşayan insanlarda hastalık prevalansı düşük bulunmuştur ve çalışmalar göstermiştir ki göçmen populasyonlarda yüksek enlemlerden alçak enlemlere doğru gidildikçe MS riskinde azalma olmuştur (Namaka ve ark, 2008; Ascherio ve Munger, 2016; Michel, 2018).

2.1.4.2. Epstein-Barr Virüsü (EBV)

Geç çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar yabancı antijenlerin vücuda girmesine sebep olarak MS'e özgü otoimmün yanıtı başlatan Th1 hücrelerini aktive edebilir. Gelişmiş ülkelerde birçok çocuk ergenliğe kadar EBV enfeksiyonu geçirmez ve EBV'ye olan seropozitiflik prevalansı MS'inkine paralel bir enlem gradyanı gösterir. Anti EBV antikorlarının MS' li hastalarda pozitif bulunması ve virüsün zaman zaman olan aktivasyon belirtileri bu enfeksiyöz vektörün MS hastalığındaki rolünün dolaylı kanıtı olarak görülmüştür (Namaka ve ark, 2008; Ascherio ve Munger, 2016; Michel, 2018).

2.1.4.3. Obezite

Son zamanlarda obezite prevalansında belirgin artış vardır ve obezitenin genel inflamatuvar durumla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Çocukluk ve ergenlik dönemindeki obezitenin artan MS riskiyle bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Buna karşın yetişkinlerdeki obezite ve MS arasındaki ilişki daha az belirgindir. Ancak bu çalışmaların sonuçları henüz doğrulanamamıştır. Ayrıca obez bireylerde dolaşımdaki düşük 25 hidroksi vitamin D (25OHD) düzeyleri artan MS riski ile ilişkili olabilir (Namaka ve ark, 2008; Ascherio ve Munger, 2016).

2.1.4.4. Sigara İçiciliği

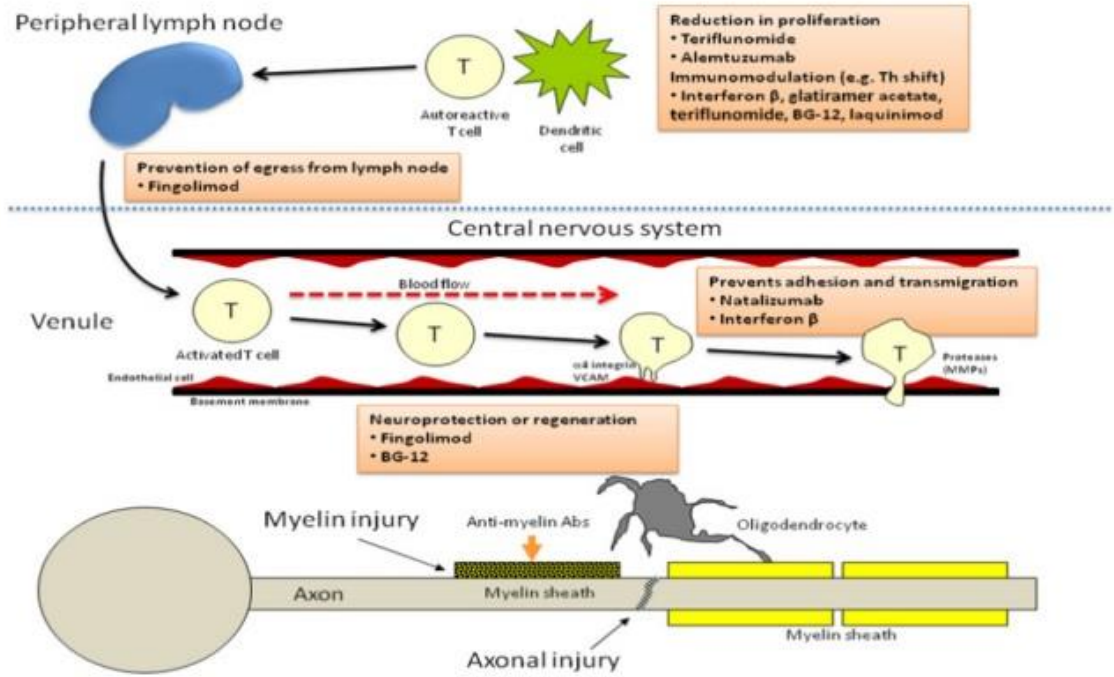
Sigara içiciliği ve MS arasındaki ilişki ilk olarak 57 yıl önce İsrail’de keşif amaçlı yapılan bir vaka kontrol çalışmasında bulundu ve daha sonra ileriye yönelik yapılan çalışmalarda dünya üzerinde çeşitli populasyonlarda bu ilişki doğrulandı (Antonovsky ve ark, 1965). Yapılan bazı çalışmalarda ağır sigara içicilerinde hiç sigara içmemiş kişilere oranla MS gelişme riski iki kat fazla bulunmuştur (Ghadirian ve ark, 2001). Ayrıca MS tanısı konulduktan sonra sigara içmeye devam etmenin hastalığın ilerleyişini hızlandırdığına dair kanıtlar mevcuttur (Manouchehrinia ve ark, 2013).

2.1.4.5 Diğer potansiyel risk faktörleri

Farelerde artan tuz alımının MS hastalığının patofizyolojisinde önemli rol alan interlökin 17a(IL-17a) salgılayan lenfositlerin sayısını arttırdığı gösterilmiştir (Klenewietfeld ve ark, 2013). Ancak insanlarda yüksek tuz alımının MS gelişme riskini arttırdığına yönelik epidemiyolojik bir çalışma bulunmamaktadır. İleriye yönelik devam eden çalışmalar diyet ve yaşam tarzı faktörlerinin MS gelişimini önlemede ki rolünü anlamamıza yardımcı olacaktır (Ascherio ve Munger, 2016).

2.1.5. İmmünopatogenez

Patogenezde merkezi sinir sistemi (MSS)'nde ki antijenlere karşı, B lenfositlerin katkısıyla aktifleşmiş miyelin reaktif CD4+ T hücrelerinin olduğu düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan insanlarda bu self tolerans kaybı dışardan edinilen bir virüs veya çevresel bir antijen tarafından tetiklenebilir. Enfeksiyon doğrudan T hücre aktivasyonuna neden olabilir veya hücre hasar nedeniyle otoantijenlerin salınmasına sebep olabilir. Bu da daha sonra endojen bir protein olan miyelin bazik protein ile viral veya bakteriyel ajandan gelen patolojik eksojen protein arasında çapraz reaktivite oluşturarak T hücre aktivasyonuna neden olabilir (Fujinami ve Oldstone, 1985). Şekil 1' de gösterildiği gibi periferde aktive edilen T hücreleri kan beyin bariyerini (KBB) geçebilir. Göç süreci T lenfositler üzerinde bulunan çok geç antijen-4 (VLA-4) ile kılcal endotel üzerinde eksprese edilen vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) arasındaki etkileşim sayesinde olur. Bu etkileşim süreci çeşitli adezyon molekülleri, kemokinler ve matris metalloproteinleri sayesinde kolaylaştırılır (Young, 2004). MSS' ne giren T hücreleri antijen sunan hücreler olan dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücrelerine üzerlerinde bulundurdukları MHC sınıf II sayesinde bağlanarak beyin parankimi içindeki otoantijenlerle karşılaştıklarında tekrar aktifleşebilirler. Bu da sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına, monositler, T hücreleri, B hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin tekrar kaskada dahil olmasına ve mikrogliya ve miyelin hasarına neden olabilir (Hemmer ve ark, 2002; Frohman ve ark, 2006).



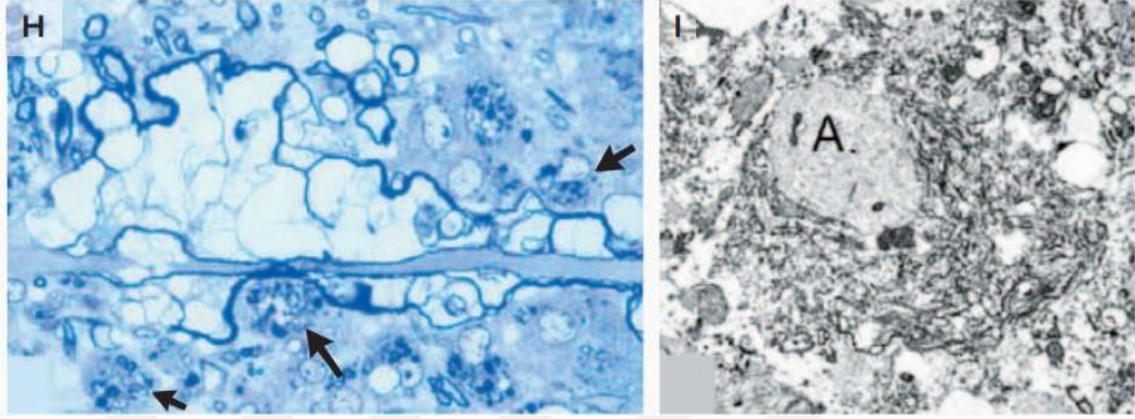
Şekil 1. MS’de immünopatogenik mekanizmalar ve modifiye tedavilerde öngörülen hedefler (Garg ve Smith, 2015).

Yapılan hayvan çalışmalarında, CD4+ T helper 1 (TH-1) hücrelerinden salınan interferon gama (IFN- γ), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) gibi sitokinlerin kilit rol aldıkları gösterilmiştir. IL-17 salgılayan TH17 hücrelerinin de MS’deki inflamasyona aracılık ettiği düşünülmektedir (O’Connor ve ark, 2001; Selter ve Hemmer, 2013).

2.1.6. Patoloji

MS’ in temel patolojik bulgusu olan plaklar, beyin beyaz maddesini, omuriliği ve optik siniri etkileyen ancak serebral kortekside tutabilen aksonal kayıplarla ilişkili demiyelinizasyon alanlarıdır (Sobel ve Moore, 2008). Histolojik özelliklere baktığımızda sınırı belirsiz bir hiperselülarite, lenfositler tarafından yapılan şiddetli perivasküler infiltrasyon, parankimal ödem, miyelin ve oligodendrosit kaybı, aksonal hasar, plazma hücreleri, miyelin yüklü makrofajlar, hipertrofik astrositler ve çok az olan astroglial yara izi karşımıza çıkmaktadır. Akut lezyonlarda görülen demiyelinizasyon, normal lamellar miyelinin veziküler ağlara dönüştürüldüğü antimiyelin antikorla ilişkili bir

fenomene bağlı olabilir (Şekil 2). Bu fenomene göre antimiyelin oligodendrosit glikoprotein veya antimiyelin bazik protein immünoglobulin ile kaplanan miyelin tamamlayıcı da varsa lokal makrofajlar tarafından fagosite edilir (Genain ve ark, 1999). Bazen remiyelinizasyon da görülür.



Şekil 2. Aktif MS lezyonunun insan dokusundaki görüntüsü. H: Dejenere miyelin kenarında bulunan içi miyelin damlacıkları ile dolu makrofajlar, I: Antimiyelin antikollarla etkileşim sonrası veziküler bir yapı almış miyelin kılıfı ile çevrili bir akson (A) un elektron mikroskop görüntüsü (Frohman ve ark, 2006).

Kronik MS hastalarında görülen aktif lezyonlarda keskin bir sınır görülür. Sınır kenarlarında lipid ve miyelin yüklü makrofajlar, hipertrofik astrositler ve bazı dejenere aksonlar görülür ve demiyelinizasyon meydana gelir (Frohman ve ark, 2006). Akut lezyonlardan farklı olarak kronik aktif lezyonlarda immünoglobulin birikmesi ve miyelinin makrofajlara maruz kaldığı için damlacıklar halinde çözülmesi görülür (Prineas ve Graham, 1981; Raine ve ark, 1981). Kronik lezyonlarda oligodendrositlerde sayıca artış ve remiyelinizasyon nadir olmayan bir durumdur. Bu tür lezyonların ortası hiposelülerdir. İçeriğinde fibröz astrositlerinde oluşturduğu bir matrise gömülü çıplak aksonlar, lipid yüklü makrofajlar, az sayıda infiltrate lökosit vardır ve neredeyse hiç oligodendrosit bulunmaz. Kronik ve sessiz olan lezyonlarda da keskin sınırlar, sayıca azalmış demiyelinize akson, duvarları kalınlaşmış damarlar ve çevresinde az miktarda lökosit görülür. Bu lezyonlarda çok az oligodendrosit görülür veya hiç görülmez (Frohman ve ark, 2006).

İlk zamanlarda MS'te remiyelinizasyonun olasılık dışı olduğu düşünölmüşse de artık böyle bir sürecin varlığı kabul görmektedir. Ancak bu remiyelinizasyon

muhtemelen geçicidir, çünkü bu kronik lezyonlarda minör bir özelliktir. Remiyelinizasyona sebep olarak demiyelinize alanlarda toplanan ve miyelin üreten oligodendrosit öncü hücreler gösterilmiştir (Scolding ve ark, 1998; Wolswijk, 2000). MS plaklarının gliotik skarlarında büyümeyi engelleyici maddeler olduğu ve bunların aksonal iyileşmeyi ve miyelin onarımını engellediği düşünülmektedir. Bu maddelerden bazıları, lösin bakımından zengin tekrar ve immünoglobulin alanı bulunduran nogo reseptörü ile etkileşim içinde olan proteinlerdir. Bu bilgiler kullanılarak hayvan modellerinde miyelin onarımı teşvik edilebilir ve MS hastaları için geçerli bir tedavi stratejisi bulunabilir (Mi ve ark, 2005).

2.1.7.Klinik belirtiler

MS semptomları hastalığın etkilediği bölgeye göre değişir. Örneğin; lateral spino-talamik ve posterior traktus lezyonlarında karıncalanma ve uyuşukluk gibi hisler, piramidal lezyonlarda kaslarda motor güç kaybı ve gerginlik, serebellar lezyonlarda ince hareketlerde ve kordinasyonda kayıp görülebilir (Hafler, 2004). İstemli ve istemsiz çalışan kasların kontrol bozukluğu sonucu üriner inkontinans ve boşaltım sorunları ortaya çıkabilir. Sık görülen erken semptomlardan biri görme bulanıklığına sebep olan ON'tir. Bu semptomlara kaynak yeri belli olmayan, nöropatik olduğu düşünülen, sürekli veya aralıklı periyotlar halinde gelen ağrı eşlik edebilir. Bunun yanında yorgunluk, bilişsel bozukluk, depresyon ve cinsel işlevsizlik dikkatten kaçabilen önemli semptomlardır (Schiess ve Calabresi, 2016). Hastalığın ilk semptomları genelde kayıt altına alınmaz, bundan dolayı MS teşhisinde hastalığın ilk belirtilerinin ne zaman başladığını bilmek zorlaşır(Fawcett ve Lucas, 2006).

2.1.7.1.MS' te görme yolları bozuklukları

Görme yolları bozuklukları MS' te görülen temel klinik özelliklerdendir. Kas iskelet sisteminde yaşanan bozukluklardan sonra hayat kalitesinde en çok düşüşe neden olan durumdur.

Tablo 1:MS’te görme yolları bozuklukları

Afferent Yol Bozuklukları	Efferent Yol Bozuklukları
<ul style="list-style-type: none">• ON• Üveit• Retrokiazmal görme kusurları• Görsel-algısal bozukluklar• Görsel fenomenler	<ul style="list-style-type: none">• Oftalmopleji• İnternükleer oftalmopleji (INO)• Nistagmus

MS: Multiple skleroz, ON: Optik nörit

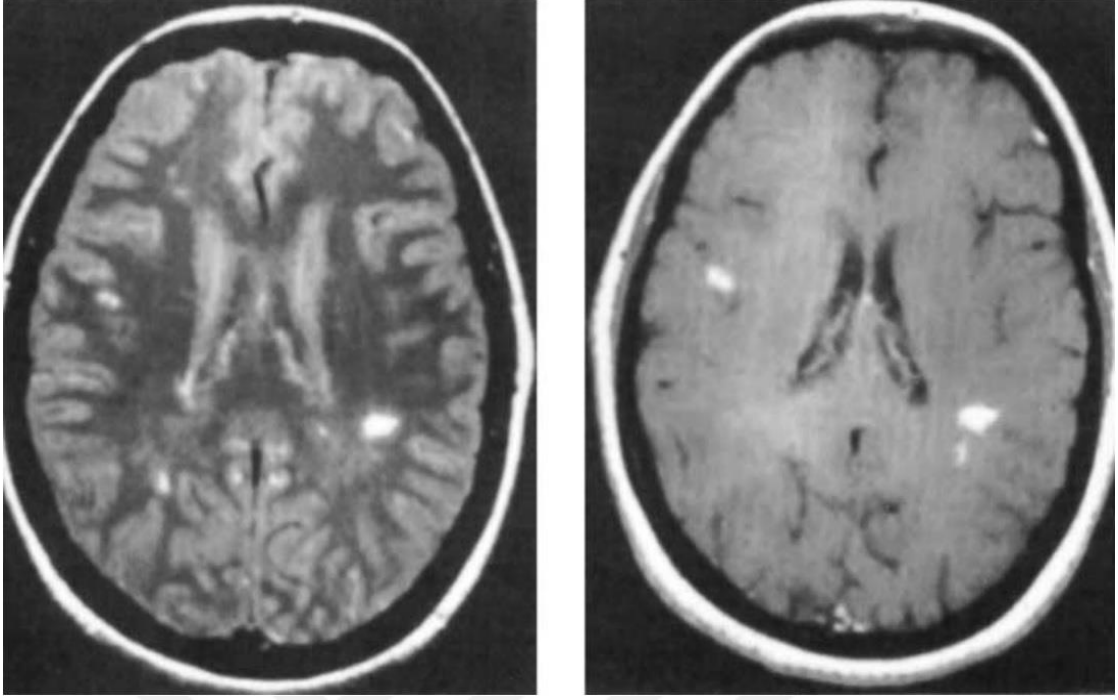
Afferent yol bozuklukları

ON: MS’te en sık görülen görsel sendromdur. Hastaların %20’sinde ilk belirtidir. Sebepleri arasında nöromiyelitis optika, enfeksiyonlar ve immünolojik durumlar da vardır. Subakut olarak tek taraflı görme kaybı, göz hareketleri ile ağrı, renkli görmede bozukluk ve pupiller ışık refleksinde değişkenlik gibi belirtilerle kendini gösterir. Başlıca görme kaybı merkezi kayıptır ancak görme keskinliğinde azalma olmadan periferik görme alanı kusuru da görülebilir. Görme keskinliğindeki azalma saatler veya günler içinde meydana gelmektedir. Bu azalma hafifte olabilir, ışığı algılama yeteneğinin kaybına sebep olacak kadar ağır da olabilir. Genelde atak geçiren gözdeki görme kaybına santral bir görme alanı kusuru eşlik eder. Semptomların süresi hastadan hastaya değişse de hastaların neredeyse tamamında üç hafta içinde görme işlevinde bir iyileşme görülür. Hastalara görme keskinliği muayenesi yanında renkli görme ve kontrast duyarlılığı testleri de yapılmalıdır. Renkli görme kusuru genelde görme keskinliği kaybından daha şiddetlidir. Kontrast duyarlılığındaki bozulma ise genelde görme keskinliği kaybıyla uyumludur. Kontrast duyarlılığındaki bozulma yüz tanıma ve günlük aktivitelerde zorlanmaya sebep olabilir (Hoff ve ark, 2019).

Fundus muayene bulguları lezyonun lokalizasyonuna göre şekillenir. Optik disk başına komşu lezyonlarda peripapiller hemorajiler, papillit ve retinadaki damarlarda minimal genişleme görülebilir. MS hastalarında genelde tek taraflı retrobulber ON görülür. Retrobulber ON’te papillit görülmesi beklenmez. Lezyonun konumu ne olursa

olsun, hatta subklinik atak geçiren hastalarda dahil MS hastalarının yüzde %75'inde diffüz veya temporal optik disk solukluğu ve sinir lifi tabakasında atrofi görülmektedir. Periferik retinal venöz kılıflanma bazı üveitik göz hastalıklarının yanında MS'de de görülebilecek bir bulgudur. Kılıflanmanın MS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu kılıflanmanın perivasküler lenfosit infiltrasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Vasküler bölgede miyelin ve oligodendrosit bulunmaz. Buna rağmen vasküler inflamasyonun görülmesi vasküler endotelin yeni lezyonların görülebileceği hedef bölge olabileceğini düşündürmektedir. Bunların yanında MS ile ilişkili üveitte vitritis görülebilir (Chan JW, 2002).

MS hastalarında tanı, takip ve tedavi de MRG'nin kullanılması gerekmektedir. İzole ON atağı geçiren hastaların yarısından fazlasında T2 ağırlıklı MRG'lerde periventriküler beyaz cevher de sinyal değişiklikleri olduğu görülmüştür (Resim 3). MRG'de lezyonların görülmesi klinik olarak anlamlı MS için risk faktörü olarak görülsede normal bir beyin MRG taraması olması MS gelişmeyeceği anlamına gelmez. ON geçiren hastalarda klinik olarak anlamlı MS için düşük risk faktörleri arasında optik disk şişliği, ağrının olmaması ve görme keskinliğinde hafif kayıp gösterilmektedir. İlk belirti olarak ON ile başvuran genç hastaların, diğer semptomlarla başvuran hastalara göre daha iyi bir hastalık prognozuna sahip oldukları görülmüştür (Sorensen ve ark, 1999).



Şekil 3: Klinik olarak sessiz MS'te beyin MRG'de lezyonların görülmesi (Chan JW, 2002).

Üveit: Üveit tanısı MS tanısı konulmadan yıllar öncede konulabilir. En sık görülen alt tipler pars planit ve panüveittir. 25 yaşından büyük pars planit geçiren hastalarda MS'in akılda tutulması ve MRG çekilmesi önerilmektedir (Prieto ve ark, 2001). Retinal inflamasyon olarak periflebit, kistik maküler ödem (ilaç kullanımından bağımsız) sık karşılaşılan durumlardır.

Retrokiazmal görme defektleri: Bu alandaki tutulumlar bilateral ON'i taklit edebileceğinden MRG çekmek ayırıcı tanı için gereklidir. Kiazmayı etkileyen demiyelizan hastalıklarda nöromiyelitis optika dışlanmalıdır.

Görsel-algısal bozukluklar: Afferent yolak, görsel korteks ve bunların bağlantılarını etkileyen hasarlar, şekilleri tanıma, kelime-anlam ilişkisini kurma yeteneğini bozabilir. Nadir olarakta poliopi (birden fazla nesne görme) ve görsel halüsinasyonlara neden olabilir.

Görsel fenomenler: Demiyelizan ON ile bağlantılı bir fenomen olan unthoff fenomeninde ısı artışı ve ya alıştırma yapmaya bağlı olarak görme kaybı meydana gelir.

Başka bir fenomen olan pulfrich fenomeninde ise hareket eden nesnelerin hareket yolları yanlış algılanır.

Efferent yol bozuklukları

Oftalmopleji: Nadir görüldüğü söylenece 50 yaşından küçük bir hastada altıncı kranial sinir felci görülmesi aklımıza MS hastalığını getirmelidir. Üç ve dördüncü kranial sinir paralizleri çok daha nadir olarak görülmektedir.

İnternükleer oftalmopleji: Medial longitudinal fasciculus (LFM) hasarında ortaya çıkar. Bunun sonucunda yatay göz hareketlerinde abduksiyon kısıtlılığı görülürken dikey hareketler ve konverjans korunmaktadır. Çoğu zaman asemptomatik seyretmektedir.

Nistagmus: MS' te görülen nistagmus, etkilenen yolaktaki hasara göre çok çeşitli olabilir. En sık görüleni ekzantrik bakışlar sonucu oluşan nistagmudur. Birincil bakış pozisyonunda görülen iyi huylu nistagmusta oldukça yaygındır. Genelde asemptomatik seyrederek, bazen bulanık görme eşlik edebilir (Alcubierre ve ark, 2020).

2.1.7.2. MS' in klinik tipleri

MS fenotiplerinin sınıflandırılması için ortak bir terminoloji araştırmalarda homojenlik sağlayacak ve daha iyi sonuçlar alınmasına zemin oluşturacaktır. 1996 yılında A.B.D Ulusal Multiple Skleroz Derneği (NMSS) tarafından ilk resmi MS fenotipleri tanımlanmıştır. Bunlar:

- 1-Relapsing-Remitting MS (RRMS)
- 2-Primer Progresif MS (PPMS)
- 3-Sekonder Progresif MS (SPMS)
- 4-Progresif Relapsing MS (PRMS)'tir.

Komite hastalık fenotiplerinin doğası gereği terminolojinin zaman içinde değişebileceğini kabul etmiştir (Lublin ve Reingold, 1996). 2012'de komite orijinal fenotipleri tekrar incelemiştir. Fenotip temel isimlendirmeleri korunmuştur ancak yeni aktivite ve ilerleme belirteçleri tanımlanarak daha geniş bir karakterizasyon sağlanmıştır.

Bununla birlikte iki yeni hastalık formu daha tanımlanmıştır. Bunlar: radyolojik izole sendrom (RIS) ve klinik izole sendrom (CIS)'dur (Lublin ve ark, 2014).

Radyolojik izole sendrom (RIS)

Bu terim ilk olarak 2009'da kullanılmıştır (Okuda ve ark, 2009). RIS ayrı bir MS fenotipi olarak kabul edilmesinde klinik bulgu ve semptomlar olmadan MRG'de görülen ve demiyelinizasyonu düşündürdüren anormallikleri ifade eder. Okuda ve ark. (2009), 44 RIS hastasında CIS'e dönüşme veya radyolojik olarak hastalıkta ilerleme ile ilgili sonuçlar yayınlamıştır. Çalışmada yaklaşık 5 yılda CIS'a veya klinik olarak kesinleşmiş MS'e dönüşüm oranı %30 olarak bulunmuştur. Hastaların %59'unda da radyolojik bulgularda ilerleme görülmüştür. Fransız araştırmacıların 2009'da 70 RIS hastasında yaptığı bir çalışmada ortalama 5 yıllık bir takip sürecinde CIS'a dönüşüm oranı önceki çalışmaya benzer bir şekilde %37 olarak bulunmuştur (Lebrun ve ark, 2009).

RIS'in doğru teşhis edilmesi sadece MS'e dönüşme riski açısından değil, bu hastaların yanlış tanı ve tedaviye maruz kalmasına engel olmak açısından da önemlidir. Henüz bir MS formu olarak görülmesi de modifiye tedavi bulma çabaları açısından araştırmalar devam etmektedir (Klineova ve Lublin, 2018).

Klinik izole sendrom (CIS)

Bir süredir bilinmesine rağmen CIS 2012 yılında MS'in bir formu olarak tanınmıştır. CIS tanımı demiyelizan bir MSS hastalığını düşündürdüren ancak klinik olarak kesin MS diyebilmemiz için yeterli yayılım göstermemiş klinik durumu ifade eder. Başvuru semptomları genelde tek taraflıdır, birkaç gün veya hafta içinde akut veya subakut şekilde ortaya çıkabilir ve beyin sapı, omurilik, serebellum veya optik sinir tutulabilir. MS ataklarında olduğu gibi atakların en az 24 saat sürmesi beklenir ve ateş ve enfeksiyon gibi başka bir etken yokluğunda meydana gelir (Miller ve ark, 2012).

CIS'ın klinik olarak kesin MS'e dönüşme riski mevcuttur. CIS'ta farklı klinik bulguların MS'e dönüşüm oranını bildiren çalışmalar mevcuttur. Örneğin ON sonrası %85'e kadar, transvers miyelit sonrası %61 ve beyin sapı tutulumlarında %60'a kadar dönüşüm görülmüştür. Bu farklılıklara rağmen yüksek ihtimalle hastalığın farklı

dönemlerinde klinik olarak kesin MS'e dönüşüm oranları tüm CIS türleri için benzer olacaktır (Klineova ve Lublin, 2018).

MRG T2'de beyaz cevherde lezyon varlığı ve anormal BOS profili gibi iki önemli etken, klinik olarak kesin MS'e dönüşüm riskini tahmin etmemize yardımcı olur. Zaten CIS hastalarının büyük bir kısmında (%50-70) T2 beyaz cevher anormallikleri mevcuttur. Uzun süreli çalışmalarda bu bulgunun MS'e dönüşüm oranı %80'e yakın olarak bildirilmiştir. Bu dönüşüm ihtimali lezyon sayısı ile de bağlantılıdır (Tintore ve ark, 2010; Miller ve ark, 2012).

Relapsing-remitting MS (RRMS)

MS'in %85 gibi bir oranla en yaygın görülen formudur. Değişken nörolojik fonksiyon bozukluğu ile seyreden relapslar ve nörolojik semptomların olmadığı, hastanın klinik olarak stabil olduğu periyotlar görülür. Relaps sıklığı hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Relapslar sırasında çift görme, görme keskinliğinde ve renkli görmeye bozulma, denge ve koordinasyonda bozukluk, kuvvet kaybı gibi nörolojik bulgular görülebilir. Relaps atakları sırasında rezidüel defisitler oluşur ve bu nörolojik bozukluğun kademeli artışına neden olabilir (Lublin ve ark, 2003).

Relapsların bitmesinden sonra görülen klinik iyileşme akut fazda en yüksek seviyede olan remiyelinizasyonla ilgili olabilir. Genç erişkinlikte daha bariz olan relaps sıklığı yaş ilerledikçe azalmaktadır. Klinikte relapsları harekete geçirmekle en çok bağlantılı olan durumların enfeksiyonlar, stres ve gebelik olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda enfeksiyonların nüks oranındaki ve engellilik durumundaki artış ile bağlantılı olduğu gösterilse de belirli bir patojen saptanamamıştır. Enfeksiyonlar arasında en çok suçlanan potansiyel tetikleyiciler üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Stres her ne kadar nüks öykülerinde hasta tarafından tetikleyici olarak bildirilmişse de anlamlı bir nedensel ilişki bulunamamıştır. Gebelikte yaşanan hormonal ve biyokimyasal değişimlerin MS'te relaps oranı ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Bu oranın postpartum üçüncü ayda en yüksekken, postpartum birinci yılda neredeyse yarıya düştüğü görülmüştür. Önemli bir miktardaki RRMS hastası zamanla SPMS'e progrese olur. Nüks sıklığının bu dönüşümde etkisi olabileceği öngörülse de bu düşünce doğrulanamamıştır (Klineova ve Lublin, 2018).

Sekonder progresif MS (SPMS)

Tedavi edilmeyen RRMS hastalarının büyük bir kısmı sonunda SPMS'e ilerler. Tanı genelde progresyon başladıktan seneler sonra retrospektif olarak konulur. Bu geçişin tam olarak ne zaman başladığını kestirmek zordur. Bu yüzden uzunca bir süre tanı belirsizlik yaşanır. Hastalığın başlangıcında görülen dalgalı semptomlar tanı konulmasını zorlaştıran sebeplerden biridir.

SPMS'e dönüşümde birkaç adet prediktör belirlenmiştir. Bunlardan bazıları, geç yaşta RRMS başlangıcı ve çalışmalar arasında tutarsızlık ta olsa erkek cinsiyettir (Rovaris ve ark, 2006). SPMS'in seyrinde art arda gelen relaps aktiviteleri ve progresyon fazları ile beraber kısmi stabilizasyonun olduğu maluliyet dönemleri görülür. Bu progresyonu belirleyebilecek bir görüntüleme yöntemi veya immünolojik etken bulunamamıştır. Patolojisi net anlaşılmasa da mitokondriyal disfonksiyon sonucu gelişen aksonal hasar ve beraberinde gelen nörodejenerasyon ile kalıcı bir inflamasyona sebep olduğu düşünülmektedir. Progresif hastalıkta inflamatuvar olayların kapalı bir kan beyin bariyeri arkasında santral sinir sisteminde bölümlere ayrılmış şekilde olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında progresyon gösteren hastaların meninkslerinde B hücre ve plazma hücrelerinden zengin lenfoid foliküller bulunabilir ve kortikal hasara neden olabilir (Klineova ve Lublin, 2018).

Primer progresif MS (PPMS)

Bu hastalık fenotipi hastaların yaklaşık %10-20 kadarında ortaya çıkar ve başlangıç RR fazları olmadan, hastalığın başlangıcından itibaren progresyon ile karakterizedir. Hastalık seyri sırasında üst üste binen relapslar ve kısmi stabilizasyon dönemleri görülür. Patolojisinde SPMS'e benzer şekilde hafif veya orta derece inflamasyonun eşlik ettiği nörodejenerasyon görülür.

Radyolojik izole sendrom hastalarının yaklaşık %10'unda PPMS gelişmesi ve PPMS'te RR fazının olmaması ile PPMS'in merkezi sinir sistemindeki klinik olarak sessiz lezyonlardan ortaya çıktığı teorisi desteklenmektedir (Okuda ve ark, 2014).

Profesif relapsing MS (PRMS)

Klinik olarak devam eden relapslarla beraber hastalığın aktif progresyon gösteren fazının beraberliğini ifade eder. Ancak bu terminoloji řu anda pek kullanılmamaktadır (Zeydan ve Kantarci, 2018).

2.1.8. Tanı

MS klinik ve radyolojik olarak bir heterojeniteye sahip karmaşık bir hastalık olduğundan tanıyı koymak zor olabilir. Yüksek spesifik bir biyobelirteç yoktur ve pek çok hastalık MS benzeri klinik bulgularla kendini gösterebilir. Elli yılı aşkın bir süredir tanı kriterleri geliştirilmeye devam etmektedir. En son 2017 yılında McDonald tanı kriterleri yayınlanmıştır (Solomon AJ, 2019) (Tablo 2).

Tablo 2: Başlangıçta atağı olan hastalarda MS teşhisi için 2017 McDonald tanı kriterleri^a

Klinik atak sayısı	Objektif klinik bulguya sahip lezyon sayısı	Teşhis için gerekli ek veriler
≥2	≥2	İhtiyaç yok ^b
≥2	1 ve farklı bir anatomik pozisyonadaki lezyona ait geçmişte yaşanmış bir atağın kanıtları ^c .	İhtiyaç yok ^b
≥2	1	MSS'nin farklı bir bölgesi ile ilişkili klinik atak veya MRG ile alanda yayılmanın gösterilmesi.
1	≥2	MRG ile veya ek klinik atakla gösterilen zamansal yayılım veya BOS'ta OKB ^d pozitifliği.
1	1	MSS'nin farklı bir bölgesi ile ilişkili klinik atak veya MRG ile alanda yayılmanın gösterilmesi ve MRG ile veya ek klinik atakla gösterilen zamansal yayılım veya BOS'ta OKB ^d pozitifliği.

MS: Multip skleroz, MSS: Merkezi sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal bant

a: Tanı kriterleri karşılanıyorsa ve daha iyi bir tanı seçeneği yoksa tanı MS'tir. Klinik izole sendrom mevcutsa ve tanı kriterleri tam karşılanmıyorsa tanı olası MS'tir. Kriterler karşılanmıyorsa tanı olası MS'tir. Mevcut klinik durumu açıklayan daha iyi bir tanı varsa tanı MS değildir.

b: Zamansal ve alansal yayılımı göstermek için ek test yapmaya ihtiyaç yoktur. Ancak MS tanısı koymak için hastaların tamamına beyin MRG çekilmelidir. Bunun yanında tipik CIS'e benzemeyen olgularda, atipik özellikler gösteren durumlarda, MS'i desteklemek için yetersiz klinik ve MRG kanıtı olan kişilerde, omurilik MRG ve BOS sıvı incelemesi düşünülmelidir. Görüntüleme ve diğer testler negatif gelirse MS tanısı koymadan önce düşünülmeli ve alternatif tanılar akla getirilmelidir.

c: Atak için nesnel sonuçlar esas alınarak konulan klinik tanı en güvenilir olanıdır. Belgelenmiş nörolojik semptomlar yoksa, en az bir atağın objektif olarak kanıtlanması gerekir. Geçirilmiş bir atak için gösterilen kanıtlar arasında atakta yaşanan semptomlar ve klinik durum olsada objektif kanıtı ihtiyacı vardır.

d: BOS'ta spesifik OKB varlığı tek başına zamansal yayılımı göstermez, fakat tanıda bu ölçüğün yerini alabilir.

2.1.9. Ayırıcı tanı

MS ile ayırıcı tanıya giren geniş hastalık grubu genelde demiyelinizasyona spesifik semptomlarla kendini göstermez. Fakat bu hastalıkların neden olduğu semptomlar MS'e özgü semptomlarla karışabilir. Tablo 3'de MS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar gösterilmiştir.

Tablo 3: MS ayırıcı tanısına giren hastalıklar (Solomon AJ, 2019).

Kord kompresyonu <ul style="list-style-type: none">• Servikal spondiloz• İntrinsik veya ekstrinsik tümör	Genetik <ul style="list-style-type: none">• Herediter spastik parapleji• Friedreich ataksi• Lökodistrofiler(Adrenomiyelo nöropati ve krabbe)	Dejeneratif <ul style="list-style-type: none">• Motor nöron hastalığı
Metabolik <ul style="list-style-type: none">• Vitamin B12 eksikliği• Fenilketonüri• Bakır eksikliği	Enfeksiyon <ul style="list-style-type: none">• Human T-cell lenfotrofik virüs tip 1(HTLV-I)• Şistozomiyazis• Sifiliz• HIV• Brusellozis	İnflamatuvar <ul style="list-style-type: none">• Nörosarkoidoz• Santral sinir sistemi vaskülitleri
Toksik <ul style="list-style-type: none">• Latirizm• Nitröz oksit	Vasküler <ul style="list-style-type: none">• Dural arteriyovenöz malformasyon• Subkortikal enfarktüs ve lökoensefalopatili serebral otozomal dominant arteriyopati(CADASIL)	Paraneoplastik

MS: Multiple skleroz, HIV: Human immunodeficiency virus

2.1.10. Tedavi

Tedavi yönetimindeki amaç akut atakları tedavi etmek, semptomların iyileşmesini sağlamak ve hastalık aktivitesini, modifiye edici ilaç tedavileri sayesinde baskılamaktır.

2.1.10.1 Akut atak tedavisi

Atak veya relaps terimleri ateş veya enfeksiyon olmadan en az 24 saat veya daha uzun süren nörolojik defisitlerin meydana gelmesi ve kötüye gitmesini ifade eder (Berkovich, 2016). Atak tedavisinde ilk seçenek atağın gücünü düşürüp atak süresini azaltarak kısa dönemli rehabilitasyon sağlayan glukokortikoidlerdir. Genel yaklaşımda 1g/gün olacak şekilde intravenöz (IV) metilprednizolon 3 ila 5 gün süresince verilir. Bu IV tedaviyi 60-80 mg/d dozla başlanıp 2 hafta içinde yavaşça azaltılan oral prednizolon tedavisi izler. Glukokortikoid kullanımında diğer seçenekler yüksek doz oral prednizolon ve deksametazondur. Bu tedaviye dirençli olgularda plazmaferez, IV immünoglobulin ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanılabilir.

2.1.10.2. Hastalık modifiye edici tedaviler

Bu tedavi seçeneklerinin amacı immün sistemi baskılayıp, düzenleyerek MS'in seyrini kontrol altına almaktır. Öncelikli etki mekanizmaları relapslar sırasında anti-inflamatuar etkinlik göstermektedir. Aynı zamanda MRG lezyonlarının artışını kısıtlar ve engelliliği stabilize ederler, hatta bazen bir miktar iyileşme sağlarlar. Kabul edilmiş ilk tedaviler relaps sıklığını azaltan interferonlar ve glatiramer asetatıdır. MSS'ine lenfositlerin girmesini engelleyen tedaviler arasında, adezyon blokajı yapan natalizumab ve primer lenfoid organlardan sekestre olan lenfositlerin reseptör modülatörleri fingolimod, siponimod ve ozanimod bulunmaktadır. Hümorale bağışıklık baskılanmasında B hücrelerinin azaltılması için anti CD20 monoklonal antikor olan rituksimab ve sonrasında bulunan ocrelizumab ve ofatumumab başarılı bulunmuştur. Modifiye edici tedaviler arasında kullanılan başka bir ilaç olan dimetil fumarat nükleer faktör benzeri yol 2 (nrf2) aktivasyonu yaparak anti-inflamatuar ve sitoprotektif etkiler gösterir. Leflunomidin aktif metaboliti olan teriflunomid dihidroorotat dehidrojenaz inhibisyonu yaparak otoreaktif lenfositlerin proliferasyonuna engel olur. Nadir

kullanılan ilaçlar arasında anti-CD52 monoklonal antikor olan alemtuzumab, DNA interkalatörü olan mitoksantron ve etki mekanizması tam olarak bilinmeyen kladribin bulunmaktadır (Hauser ve Cree, 2020).

2.1.10.3 Semptomatik tedavi

Hastalara öncelikle sağlıklı bir hayata dair pozitif bir yaklaşım, güvenilir bir diyet ve düzenli egzersiz gibi teşviklerde bulunulmalıdır. Yüzme egzersiz için iyi bir seçenektir. MS etyolojisinde D vitamini eksikliğinin de rol aldığı düşünüldüğünden gerekirse oral D vitamini replasmanı da düşünülmelidir.

Bunların yanında spastisite ve spazm tedavisi için psikoterapinin yanında baklofen, tiazinidin, gabapentin, klonazepam, diazepam, kannabinoidler, botulinum toksini gibi seçenekler bulunmaktadır. Yürüme bozukluğu için psikoterapi ve kullanılan cihazların dışında farmakolojik tedavi amaçlı dalfampiridin ilaç tedavisi de kullanılmaktadır. Ağrı tedavisi için kullanılan ilaçlar arasında gabapentin, pregabalin, duloksetin, amitriptilin, karbamazepin, lamotrijin, topiramet gibi ilaçlar dikkat çekmektedir. Ataksi ve tremor'da nonfarmakolojik olarak psikoterapi, bilek ağırlıkları, iş terapisi gibi seçenekler bulunurken, talamotomi cerrahisi de uygulanabilmektedir. Bu alanda sıkça kullanılan ilaçlar, karbamazepin, propranolol, topiramet, kannabinoidler, primidon, ondansetron ve klonazepamdır. Ürodinamik testler sonucu teşhisi koyulan üriner disfonksiyonda sıvı alım yönetimi yapılmakta, pelvik taban egzersizleri önerilebilmekte ve mirabegron, oksibutin, tolterodin, solifenasin, trospiyum klorid ve desmopressin gibi ilaç tedavileri uygulanabilmektedir. Depresyon düşünülen hastalar psikoterapiye yönlendirilmeli ve ilgili bölüm gerek duyarsa antidepresan ilaç tedavisi başlanmalıdır. Yorgunluk şikayeti olan hastalara düzenli egzersiz önerilmekte ve modafinil, armodafinil ve metilfenidat gibi ilaçlar başlanabilmektedir. Bilişsel işlev bozukluğu olanlar hafıza alıştırıcıları ve dikkat eğitiminden fayda görebilmektedir. İlaç tedavisi olarak lisdeksamfetamin kullanılmaktadır. Son olarak paroksizmal semptomlar için termokoagülasyon ve radyoterapi gibi tedavilerin yanında karbamazepin, okskarbamazepin, lamotrijin, gabapentin ve topiramet gibi ilaçlarda kullanılmaktadır (Hauser ve Cree, 2020)

2.1.11. Prognoz

2.1.11.1 Demografik ve çevresel faktörler

Başlangıç yaşının ileri olması çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (Runmarker ve Andersen, 1993; Guillemin ve ark, 2017). PPMS'li hastalar dahil edilmese dahi yaşın bu tesiri kendini göstermektedir. Öyle ki genç yaşta hastalığa maruz kalan bireylerde, geç yaşta yakalananlara göre engellilik durumları daha stabilize seyretmektedir. Bir diğer prognostik gösterge de cinsiyettir. MS kadınlarda daha sık görülmektedir ve kadınlarda erkeklere oranla daha selim seyretmektedir.

Çevresel etmenlerinde MS prognozunda etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında vitamin D eksikliği, sigara içiciliği ve bazı komorbit durumlar bulunur. Düşük serum 25(OH)D vitamini düzeyleri RRMS'te yüksek relaps oranları ile ilişkili bulunmuştur (Mowry ve ark, 2012). Bir çalışma sigara içiciliğinin RRMS ve CIS'te beyin atrofisi ile bağlantısı olduğunu göstermiştir (Graetz ve ark, 2019). Komorbit durumlar arasında migren, hipertansiyon, dislipidemi, anksiyete ve duygudurum bozuklukları gösterilmektedir. Yüksek komorbidite, artan nüks riski ve progresyon ile bağlantılı bulunmuştur (Zhang ve ark, 2018).

2.1.11.2 Klinik faktörler

Bazı klinik özellikler engellilik ile bağlantılı olduğundan prognoz açısından fikir vermektedir. Birinci ve ikinci ataklar arasındaki süre kısaldıkça prognozun kötüleştiği düşünülmektedir. Ayrıca yüksek nüks oranı, PPMS subtipine sahip olmak, hastalık başlangıcının beyin sapı, serebellum veya omurilikte olması, ilk nüksten sonra iyileşmenin kötü olması, ilk tanıda yüksek bir engellilik durum ölçeği (EDSS) puanına sahip olmak, hastalık başlangıcında birden fazla semptomun olması ve erken dönemde bilişsel fonksiyon kaybının olması kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilmektedir (Rotstein ve Montalban, 2019).

2.1.11.3. MRG ölçümleri

MS'te prognostik faktörler arasında birkaç MRG ölçümü değerlendirmeye alınmıştır. Bu faktörler engellilik durumu ile tam olarak ilişkili olmasada hastalığın gidişatı hakkında fikir verebilir. Bu kötü prognoz belirteçleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: MS hastalığında MRG'de kötü prognoz göstergeleri (Rotstein ve Montalban, 2019).

MRG gözlemleri
<ul style="list-style-type: none">• Çok sayıda T2 lezyonu olması• Yüksek T2 lezyon hacmi• Gadolinyum artıcı lezyonların olması• İnfratentoryal lezyon varlığı• Omurilikte lezyon görülmesi• Tüm beyin atrofisi• Gri madde atrofisi

2.1.11.4. Biyomarkerlar

Biyomarkerlar tanı, tedavi yanıtı ve prognoz hakkında bize bilgi verebilir. Teşhis için kesin bir biyomarker olmasada prognoz açısından bilgi verici olabilirler. Tablo 5'te kötü prognoz göstergeleri özetlenmiştir.

Tablo 5: Biyomarkerlar'da kötü prognoz göstergeleri

Biyomarkerlar
<ul style="list-style-type: none">• Çok sayıda T2 lezyonu• BOS'ta IgG ve IgM oligoklonal bant varlığı• BOS ve serumda yüksek miktarda nörofilament hafif zincir bulunması• BOS'ta yüksek seviyede kititinaz bulunması• Optik koherens tomografi (OCT)'de retina sinir lifi tabakasında incelme görülmesi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

2.1.11.5. Genişletilmiş engellilik durum ۆleđi (EDSS)

Bu progresyon faktۆrlerinin yanında hastalığın oluşturduğu engellilik durumunu da değerlendirmek gerekmektedir. MS'te hastalığın gidişatı hakkında fikir sahibi olmak ve hastanın engellilik seviyesini belirlemek amacıyla Kurtzke ilk olarak 1955'te engellilik durum skalası (DSS)'nı belirlemiştir. Daha sonra 1983'te Kurtzke MS'te engellilik dۆzeyinin detaylarını daha iyi belirlemek için EDSS'yi tanımlamıştır (Tablo 6). Bu skala bazı sınırlamaları olmasına rağmen altın standart kullanım olmaya devam etmektedir.

EDSS puanlaması 0 ile 10 arasında 0,5 puan aralıklarla yapılmaktadır. Bu puanlamada 0 normal nۆrolojik muayene anlamına gelirken, 10 MS hastalığına bağlı ۆlümü temsil etmektedir. 0'dan 3.5' e kadar olan seviyeler dۆřük engellilik seviyelerini gۆstermektedir ve nۆrolojik muayene ile belirlenmektedir. 5.5 ve ۆzerinde EDSS skoruna sahip olmak yۆksek engellilik anlamına gelmekte ve gۆnlük aktiviteleri yaparken yardıma bağımlı olmakla ilişkilidir. 4.0 ve 5.0 arasında yapılan puanlamalarda nörolojik muayene, fonksiyonel durum ve gۆnlük aktivitede yardıma olan ihtiyaç gibi durumların kombinasyonları değerlendirilir (Collins ve ark, 2016).

EDSS skoru hesaplanırken bazı fonksiyonel sistemler değerlendirilmektedir. Bu sistemler birbirinden bağımsız olmasına rağmen birlikte MS'teki tۆm nörolojik bulguları yansıtmaktadırlar. Bunlar, piramidal, beyin sapı, serebellar, duysal, mesane ve bağırsak, gۆrsel, serebral veya zihinsel ve bazı çeşitli işlevlerdir. Bu sistemler değerlendirilirken, piramidal sistemde hemipareziden kuadriplejiye kadar gelişen durumlar, serebellar sistemde ataksi ve benzeri bulgular, serebral işlev değerlendirilmesinde mental durumdaki bozulmalar, beyin sapı tutulumunda nistagmus varlığı veya kraniyal sinirlerin etkilenmesi, gۆrme yollarının etkilenmesinde gۆrme keskinliği ve gۆrme alanında skotom varlığı, duysal sistemde dokunma duysusu veya şekil yazma becerisindeki kayıplar ve ağrı duysunu algılamadaki değişiklikler ve bağırsak mesane sisteminde idrar kaçırma, idrar yapmada zorluk, bağırsak veya mesanede birikim gibi ۆlekler baz alınarak puanlama yapılmaktadır (Kurtzke JF, 1983).

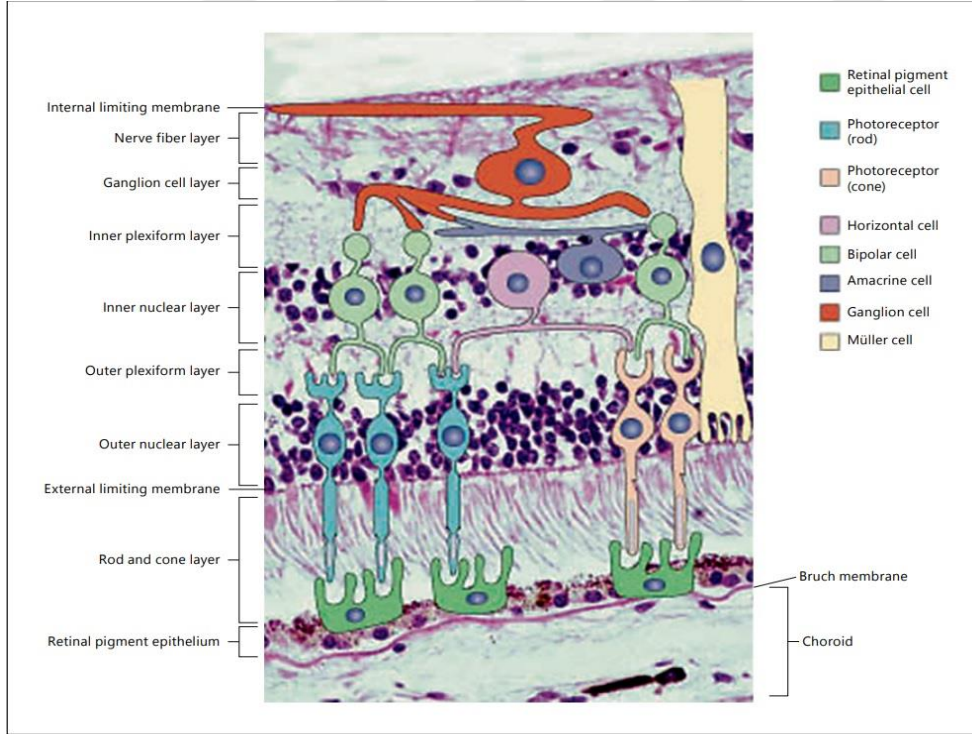
Tablo 6: EDSS (Genişletilmiş engellilik durum leği) (Kurtzke, 1983)

0 =Normal nörolojik muayene bulguları
1,0 =Engellilik yok, bir fonksiyonel sistem(FS)'de minimal bulgular mevcut.
1,5 =Engellilik olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular mevcut.
2,0 =Bir FS'de engellilik mevcut.
2,5 =Birden fazla FS'de engellilik mevcut.
3,0 =Bir FS'de orta derecede engellilik veya üç veya dört FS'de hafif engellilik durumu olup, yardımsız yürüyebilmek.
3,5 =Bir FS'de orta derece engellilik var ve yardımsız yürüyebilmekte, bunun yanında bir veya iki FS'de derece 2; ya da iki FS'de derece 3; ya da beş FS'de derece 2 engellilik var.
4,0 =Bir FS'de nispeten ağır engelliliğe rağmen yardımsız yürüyebilen ve kendi kendine yetebilen hasta. 500 metreyi yardımsız yürüyebilir veya hafif dinlenerek yürüyebilir.
4,5 =Bir FS'de nispeten şiddetli engellilik, günün büyük bir bölümünde yardımsız ayakta çalışabilir, geri kalanında minimal yardıma ihtiyaç duyar. Yardımsız 300 metre yürüyebilir.
5,0 =Yaklaşık 200 metre boyunca yardımsız veya dinlenmeden yürüyebilir. Engellilik durumu tam günlük aktiviteleri bozacak kadar şiddetlidir.
5,5 =Yardımsız veya dinlenmeden 100 metre yürüyebilir. Engellilik tam günlük aktiviteleri kısıtlayacak kadar şiddetlidir.
6,0 =Dinlenerek veya dinlenmeden 100 metre yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım gerekir.
6,5 =Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sürekli iki taraflı yardım gerekir.
7,0 =Yardımlı bile 5 metreden fazla yürüyemez. Tekerleli sandalyeye muhtaçtır. Standart tekerlekli sandalyeyi kendi yürütebilir ve günde 12 saate yakın tekerlekli sandalyede bulunur.
7,5 =Birka adımdan fazlasını atamaz. Tekerlekli sandalye ile kısıtlıdır, standart tekerlekli sandalyede bulunabilir ancak tam gün devam edemez ve transferde yardıma ihtiyaç duyabilir. Motorlu tekerlekli sandalye ihtiyaç olabilir.
8,0 =Esasen yatak veya sandalyeye bağımlıdır, veya tekerlekli sandalye ile dolaşır. Ancak günün büyük kısmında yatak dışında olabilir. Kişisel bakımlarının bir kısmını yapabilir ve genelde kollarını etkin bir şekilde kullanabilir.
8,5 =Esasen günün büyük bir bölümünü yatakta geçirir. Kollarını bir miktar etkin kullanabilir ve bazı kişisel bakım işlevlerini korur.
9,0 =Yatağa bağımlı hasta. İletişim kurabilir ve yemek yiyebilir.
9,5 =aresiz yatağa bağımlı hasta. Etkili bir şekilde iletişim kuramaz, yiyemez ve yutamaz.
10,0 =MS nedeniyle lm.

2.2. Retinal anatomi ve histoloji

Retina nöroektodermden köken alan saydam bir dokudur. Görme yollarının başlangıç duyu nöronlarını barındırır. Nöral retina iç kısımdan koroide doğru dokuz bölümden oluşur (Resim 4). Bu tabakalar aşağıda sıralanmıştır.

1. İç limitan membran (Müller ve astrosit hücrelerin ayak çıkıntılarında oluşur.)
2. Sinir lifi tabakası (Ganglion hücre uçlarını, aksonlar, glial hücreleri ve retinal damarları barındırır).
3. Gangliyon hücre tabakası (Ganglion hücre çekirdekleri ve glial hücreler bulunur.)
4. İç pleksiform tabaka (bipolar, amakrin ve ganglion hücre sinapslarına sahiptir.)
5. İç nükleer tabaka (bipolar, horizontal, amakrin ve müller hücre çekirdekleri vardır.)
6. Dış pleksiform tabaka (horizontal, bipolar ve fotoreseptör sinapslarını barındırır.)
7. Dış nükleer tabaka (fotoreseptör hücre çekirdeklerini ihtiva eder.)
8. Dış limitan membran (müllerler arası ve müller-fotoreseptör arası irtibatlar bulunur.)
9. Fotoreseptör tabaka (Rod (basil) ve koni hücreleri)

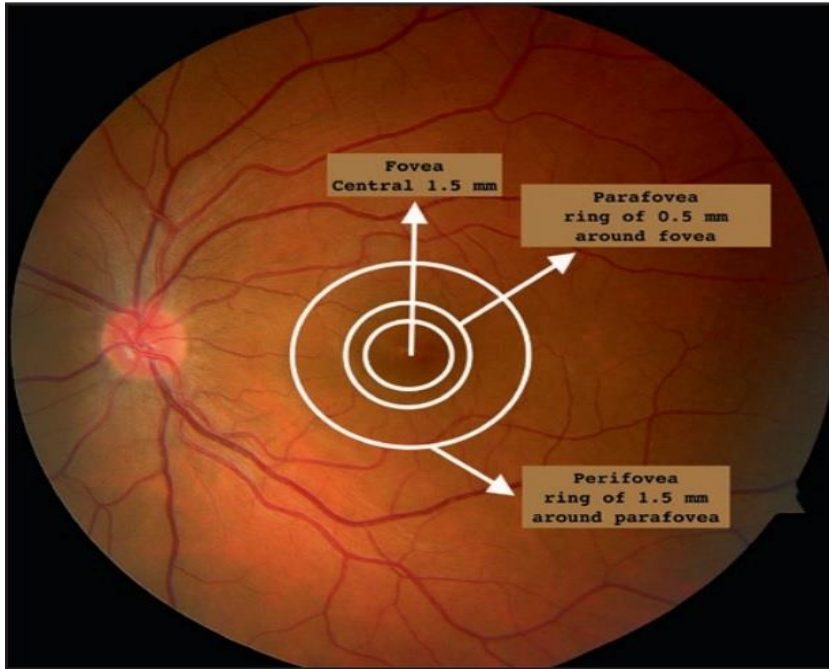


Şekil 4: Retina tabakaları (Gupta ve ark, 2016)

Işık bu katmanların hepsini geçtikten sonra rod ve koni hücrelerine ulaşır. Fotoreseptör tabakanın altında retina pigment epiteli (RPE) bulunur. RPE hücreleri

nörosensöryal retinanın beslenmesine yardımcı olmanın yanında koroidten besin transferini ve fotoreseptör tabakanın atıklarının uzaklaştırılmasını sağlar. RPE'nin bazal membranı bruch membranının iç kısmını içerir. Bruch membranının kalan kısmı ise iç ve dış kollajen tabakalar, merkezde bulunan elastin ve koryokapillarisin bazal kısmından oluşmaktadır. Bruch membranı koroidi RPE'den ayırır. Bu zardaki bozukluklar koroidal neovaskülarizasyon da subretinal aralığa doğru damarların proliferasyonuna neden olabilir. Fotoreseptör tabakada koni ve basil hücreleri bulunmaktadır. Görmemiz büyük oranda çalışma aralığı geniş olan koniler tarafından sağlanmaktadır. Bu koni hücreleri mavi, yeşil ve kırmızı ışığın belirli dalga boylarına çok iyi yanıtlar vermektedir. Basil hücreleri ise renkli görmeye etkin değildir, ışığa karşı daha duyarlı oldukları için daha çok gece görüşünde rol almaktadırlar. Koni ve basil hücrelerinin retina da dağılımı oldukça değişkendir.

Retina optik sinir çevresinde yaklaşık 0,4 mm kalınlığında olup ora serrata ya doğru gidildikçe incelmeye eğilimindedir ve kalınlığı ora serrata da 0,14 mm'ye kadar düşer. Makula dediğimiz bölge optik diskin temporal kısmında yer alır ve çapı yaklaşık 5.5 mm'dir. İçinde fovea dediğimiz 1.5 mm çaplı bir alan ve onunda merkezinde tahmini çapı 0,35 mm olan foveola bulunmaktadır (Resim 5). Koni hücreleri bu bölgede yüksek bir yoğunlukta bulunmaktadır.



Şekil 5: Makula anatomisi (Tsang ve Sharma, 2018)

İç retinanın beslenmesi esas olarak santral retinal arterin optik diske girdikten sonra ayrılan 4 dalıyla sağlanır. Arterioller yaklaşık 7-8 düz kas kalınlığında olup iç limitan membranın altında bulunan sinir lifi tabakası içinde yer alırlar. Retinal arterlerin 150 µm çevresi ve fovea'da 400 µm çapındaki bölge kapiller damarlardan yoksundur. Retina'da yaşla birlikte olan değişiklikler arasında, RPE ile bruch membranı arasında drusen gelişimi, RPE'nin şeklinde ve ebatında değişiklikler, RPE'de lipofusin birikimi, bruch ve iç limitan membranda kalınlaşma bulunmaktadır (Prasad ve ark, 2011; Gupta ve ark, 2016).

2.3. Optik sinir

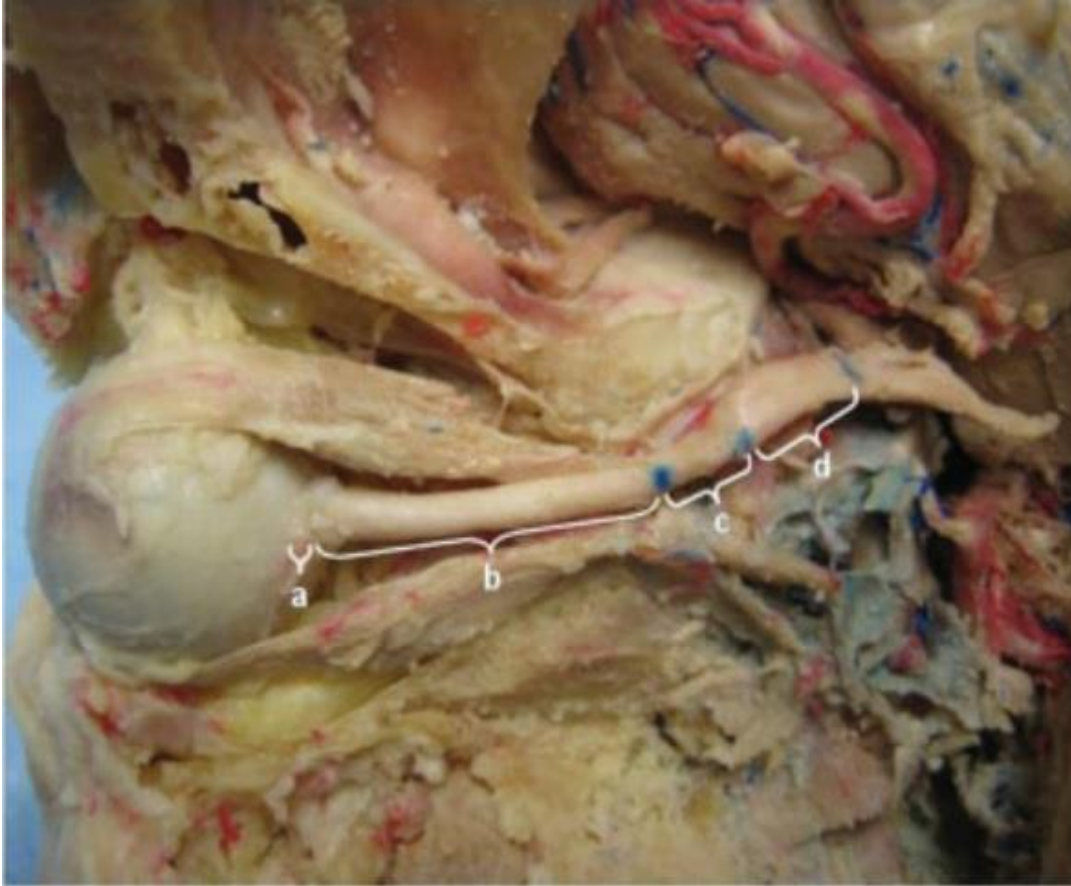
2.3.1. Anatomi

Optik sinir aksonları yaklaşık 1.2 milyon gangliyon hücresinden meydana gelmektedir. Bu aksonlar lamina kribrozaya doğru ilerleyerek optik papillada birleşirler. Bu sayede optik siniri meydana getirmiş olurlar ve aksiyon potansiyelleri optik kiazma ve optik trakt yoluyla genikulat gövdeye taşınır. Optik sinir yaklaşık 4.5-5 cm boyutunda olup dört bölümden oluşmaktadır (Resim 6). Bu bölümler ve boyutları şöyledir;

- İntraoküler bölüm (1-2 mm)
- İntraorbital bölüm (25-30 mm)
- İntrakanaliküler bölüm (5-9 mm)
- İntrakranial bölüm (9-10 mm)

İntraoküler kısım lamina kribroza denilen delikli yapıyı geçerek skleraya girer. Bu bölümün beslenmesinin büyük bir kısmı kısa arka siliyer arter tarafından sağlanır. Lamina kribrozadan geçtikten sonra meninkslerle (pia mater ve dura mater) sarılmış hale gelir. Globun hemen arkasında başlayan intraorbital kısım oligodendrositler tarafından miyelin ile çevrelenir ve optik diskin çapını 3-4 mm'ye kadar çıkarır. Bu bölüm içi BOS ile dolu olan ve intrakraniyal alana kadar uzanan subaraknoid boşluk ve dura ile sarılmıştır. Santral retinal arter ve ven papillada sinir ortasından başlayıp yaklaşık 3 mm ileledikten sonra globun arkasında optik sinirden çıkarlar. Ven superior orbital vene ulaşmak için durayı penetre eder ve orbita üzerinde seyreder. Santral retinal

arter internal karotid arterin bir dalı olan oftalmik arterden köken alır. Optik sinirin ince S şekli orbitada globun rahat hareket etmesini sağlar. Orbita tepesinde sinir kas konisini geride bırakarak optik kanala giriş yapar. Bu bölümde dura artık çevredeki kemiğe yapışık hale gelir. İntrakanaliküler alan yaklaşık 45 derecelik bir açı ile yukarı doğru yönelir. Bu kemik kanalın laterali sfenoidin küçük kanadının uzantısı, optik destek ve medialde etmoid sinüsün duvarları ile oluşturulur. Medial kenar çok ince olduğundan etmoid sinüste gelişen bir enfeksiyonun bu bölgeye yayılması açısından potansiyel bir risk barındırır. İntrakanaliküler alan 45 derecelik açıyla yukarı yöneldikten sonra karşı tarafın optik siniri ile birleşip hipofiz bezinin üzerinde optik kiazmayı oluşturana kadar intrakraniyal bölüm olarak ilerler. Bu bölümün lateral kısmında internal karotid arter, üstünde ise frontal lob yer almaktadır (Selhorst ve Chen, 2009).



Şekil 6: Optik sinirin bölümleri. İntraoküler segment (a), intraorbital segment (b), intrakanaliküler segment (c), intrakraniyal segment (d) (Selhorst ve Chen, 2009).

2.3.2. Klinik değerlendirme

Görmenin ana bileşenleri kontrast duyarlılığı, parlaklık ve renk algılamadır. Bundan dolayı optik siniri etkileyen patolojilerde bu bileşenlerde anormallik meydana gelir. Kontrast kaybından dolayı hastalar bulanık görme ve görme alanındaki defektlerden rahatsızlık hisseder ve şikayetçi olurlar. Nadir görülse de hastanın gözünde renklerin soluklaşması ve ağarması optik sinir patolojisinin iyi bir göstergesidir. Bunların yanında görme kaybının tek taraflı mı, iki taraflı mı olduğu, ani mi, ilerleyici mi olduğu veya göz hareketleri ile ağrı olup olmadığı klinisyen tarafından belirlenmelidir. Makulada koni hücrelerinden alınıp optik sinir yoluyla iletilen sinyal yolundaki bir kayıp santral görme kaybına yol açar.

Optik sinirin fonksiyon değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan dört yöntem vardır. Bunlar;

- Görme keskinliği
- Renkli görme
- Relatif afferent pupiller defekt (RAPD). (Tek objektif testtir. Öbür testler hastanın subjektif yanıtına bağlıdır.)
- Görme alanı incelemesi

Patoloji düşünülen hastalara detaylı bir fundus muayeneside yapılmalıdır. Papilödem gibi intrakraniyal basınç artışıyla beraber optik diskte şişme bu muayenede tespit edilebilir. Bu ödeme papilla etrafındaki dilate aksonların sebep olduğu düşünülmektedir. Artan kafa içi basıncı subaraknoid aralıkla lamina kribrozaya kadar ulaşır ve bu ödeme sebep olur. Posterior skleraya uygulanan basıncın artması santral retinal vendeki direncide artırır ve retinal damarlarda genişleme ve kılcak yataktaki tıkanıklığa bağlı hiperemi görülebilir. Tek taraflı disk ödemleri inflamasyon, enfarktüs veya kompresyon sonucu gelişebilir. Bir başka oftalmoskopik muayenede optik atrofi izlenebilir. Bu daha çok kronik rahatsızlar sonucu meydana gelmektedir. Optik sinir liflerinin hasar görmesi sonucu, disk üzerindeki kapiller yatakta involüsyon gerçekleşir ve altındaki skleradan yansıyan ışığın artmasına bağlı olarak diskte solukluk izlenir (Selhorst ve Chen, 2009).

2.4. Koroid

Koroid retinanın altında bulunup damardan zengin olan uveanın arka kısmıdır. Embriyolojik köken olarak retinadan farklı bir şekilde mezenşimden oluşmuştur ve melanosit öncülerini barındırır. İçinde kan damarlarını, melanositleri, fibroblastları, destekleyici kollajen ve elastik dokuları ihtiva eder. Dış retinanın beslenmesine yardımcı olur ve bu alanda yaşanan patolojiler koroid defektlerine ve neovaskülarizasyona neden olabilir. Aynı zamanda retinanın konumunun belirlenmesi, termoregülasyon ve büyüme faktörlerinin salgılanması gibi görevleri de olduğu düşünülmektedir. Koroid kalınlığındaki değişimlerin ana sebebi ve salgılama mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Zengin damar yapısı ve vazomotor kontrol mekanizması nedeniyle göz içi basıncı (GİB) ayarlanmasında da rol almaktadır. Ayrıca uveoskleral yol aracılığıyla aköz hümörün drenajında görev almaktadır.

2.4.1. Koroid histolojisi

Optik diskten pars planaya kadar uzanıp öne doğru yönelerek siliyer cisim olur. En içteki tabakası bruch membranı, en dıştaki tabakası sklera ile arasındaki boşluk olan suprakoroidtir. Beş katman olarak tanımlanır (Şekil 7). Bu katmanlar retinal taraftan başlayarak sırasıyla,

- Bruch membranı
- Koryokapillaris
- İki vasküler katman (Sattler's ve Haller's)
- Suprakoroidtir.

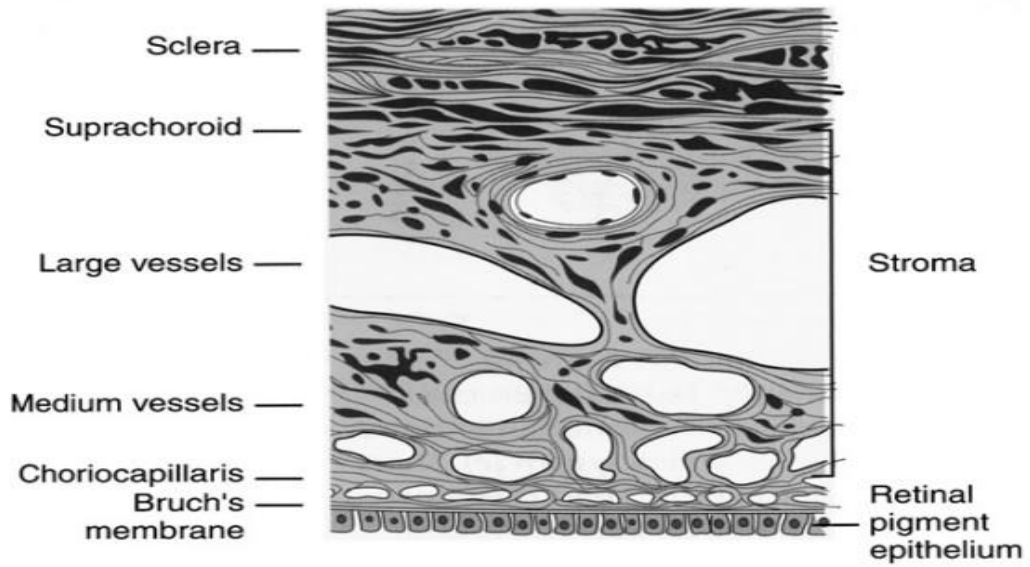
İnsanlarda koroid kalınlığının doğumda yaklaşık 200µm olup 90 yaşında 80 µm' ye kadar düştüğü görülmüştür (Ramrattan ve ark, 1994).

2.4.1.1 Bruch membranı

En içteki bulunan bölümdür. Retina'dan skleraya doğru RPE'nin bazal membranı, iç kollajenöz bölge, elastik tabaka, dış kollajenöz bölge ve koryokapillarisin bazal membranından oluşmaktadır.

2.4.1.2 Koryokapillaris

Bruch membranına bitişik çok yoğun anastomozlar içeren kılcal damar yumağıdır. Foveada yaklaşık 10µm olup perifere gidildikçe incelmekte ve 7µm'ye kadar düşmektedir. Bu kılcal damarlar Sattler tabakasındaki arteriollerden köken alır ve lobüler tek bir kılcal damar ağı halini alır. Pencere kılcallar yaklaşık 20-40 µm çapında olmasına rağmen 9µm lik maddelerin geçişine engel olacak kadar dardır.



Şekil 7: Koroid histolojisi (Nickla ve Walman, 2010)

2.4.1.3. Koroidal vasküler tabakalar ve suprakoroid

Vasküler alan koryokapillaris besleyen orta ve küçük boy damarların olduğu iç Sattler tabakası ve büyük kan damarlarının meydana getirdiği dış Haller tabakasından oluşur. Stromada kollajen, elastik lifler, fibroblastlar, damar içermeyen düz kas hücreleri ve çok sayıda melanosit içermektedir. Bunların yanında diğer dokulardakine benzer şekilde mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerde bulunmaktadır.

Suprakoroid sklera ve koroid arasında kalan tabakadır ve kollajen lifleri, fibroblastlar ve melanositlerin uzantılarını içermektedir. Lamina fusca, suprakoroidin en dış bölgesi olup tahmini 30 µm kalınlığa sahiptir.

Koroid damar düz kas innervasyonu diğer damar düz kaslarında olduğu gibi otonom sinir sistemi tarafından sağlanır. Oftalmik sinirden trigeminal gangliya yansıyan birincil afferent duyu lifleride bulunmaktadır. Parasempatik innervasyon esas olarak pterygopalatin gangliyonun tarafından sağlanır. Bu lifler büyük çoğunlukta kolinerjiktir. Sempatik innervasyon superior servikal ganglion tarafından sağlanmaktadır.

2.4.2. Koroid kalınlığının değişimi

Koroidin akomodatif yeteneği uzun zamandır tartışılan bir konudur. Miyopik defokusa(görüntünün retina önünde odaklanması) yanıt olarak koroid kalınlığının değişebileceği gösterilmiştir (Wallman ve ark, 1995). Bu değişiklik birkaç saatte 100µm yi bulabilir. Bu yanıtın lokal olduğu görülmüştür. Yalnızca miyopik odak kaybının olduğu bölgenin altındaki koroidte değişiklik yaşanmaktadır. Koroid kalınlığının diurnal ritimden etkilendiği de bilinmektedir. Kalınlık gece yarısı maksimum seviyeye ulaşırken öğlen saatlerinde en ince halini almaktadır ve bu iki kalınlık arasının maksimum 40µm olduğu görülmüştür. Bu kalınlık artışını açıklayabilecek dört mekanizma öne sürülmüştür. Birincisi artan ozmotik olarak aktif olan proteoglikan sentezi ile birlikte koroide su çekilmesidir. İkincisi koryokapilleristeki pencerelerin boyutundaki artışı ile beraber ozmotik aktif maddelerin geçişinin artmasıdır. Üçüncü mekanizma ön kamaradan drenajın artmasına bağlanmıştır. Son olarak bu kalınlık değişimi RPE'den aktarılan sıvı miktarının değişimi ile ilişkilendirilmiştir. Foveanın tek besleyici yapısı olduğundan koroidin kalınlığı submaküler alanda en fazladır. Perifere doğru gidildikçe bu kalınlık azalmaktadır (Nickla ve Wallman 2010).

2.4.3. Koroid görüntüleme yöntemleri

Bu amaçla kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri OCT'dir. Time-domain OCT (TD-OCT) ve spektral-domain OCT (SD-OCT) olmak üzere iki farklı tekniği vardır (Xie ve ark, 2021). TD-OCT'de hız yavaş ve tarama derinliği azdır. SD-OCT'de çekimin hızı ve derinliği daha iyidir. Ancak bu iki görüntüleme yöntemide RPE'nin ışığı zayıflatması nedeniyle koroid arayüzünü ve detaylarını çok iyi gösteremez. Spaide ve ark(2008)'nın gecikme çizgisini koroide kaydırarak geliştirdiği gelişmiş derinlik görüntüleme yöntemi olan EDI-OCT (enhanced depth imaging OCT) sayesinde koroid kalınlığı ilk kez ölçülebilmiş ve ayrıntıları daha iyi gösterilmiştir. Histopatolojik olarak

koroid kalınlığının ölçülmesi daha objektif olsada koroid kalınlığı perfüzyonla değiştigi için bu ölçüm gerçek değerden daha ince bulunur. Ultrason bir başka ölçüm yöntemi olsada koroidi görüntülemeye OCT kadar başarılı değildir.

2.5. İris

İris ön sınır tabakası, stroma, sfinkter ve dilatatör kas lifleri ve arka pigment epiteli olmak üzere 5 tabakadan meydana gelmektedir. Arka pigment epiteli küboidal pigment hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücreler nöroektoderm kökenlidir. Stromal melanositler bu hücrelerden farklı olarak dermal melanositlerle kökenleri aynıdır. Ön sınır tabakası pigmente bir yapıya sahip olmadığından ince bir haldedir ve fibroblastlar, kollajen lifleri ve melanositlerden zengin bir hal alır. Stroma, fibroblastlar, kollajen fibril proteinleri, melanositler, glikozaminoglikanlar ve immünolojik hücreler olan makrofaj ve mast hücreleri de dahil olmak üzere gevşek bağ dokusundan meydana gelmektedir (Sturm ve Larsson, 2009).

İris pupil çapını değiştirerek ışığın retinaya girişini düzenler. Bu kontrol mekanizması otonom sinir sistemi tarafından sağlanmaktadır. Parasempatik etki ile sfinkter pupilla kası kasılmakta ve pupil daralmaktadır. Sempatik sinir sistemi innervasyonu ile beraber sfinkter pupillanın kasılması engellenerek pupil dilatasyonu sağlanır. Sfinkter ve dilatatör pupilla kasları siliyer ve sempatik ganglionlardaki nöronlar tarafından innerve edilmektedir (Neuhuber ve Schrödl, 2011).

2.6. Optik koherens tomografi (OCT)

OCT görüntülemesinde ki ana ilke ışık girişimidir. Bu nedenle herhangi bir OCT sisteminde bunu gerçekleştirmek için bir kurulum yer alır. Noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olan OCT, ışığı iki kuplör aracılığıyla ikiye bölerek çalışmaktadır. Bu kollardan biri referans kol diğeri ise örnek koldur. Işık herhangi bir kolun fiber ucundan çıktığında şekil, odak derinliği ve ışığın yoğunluk dağılımı gibi belirli ışın parametrelerini kontrol etmek için çeşitli optik bileşenler (aynalar, lensler vb.) tarafından şekillendirilir. Referans kolunda ışık bir referans aynası tarafından geri yansıtılır ve geldiği yol boyunca zıt yönde ilerleyerek girişim sistemine geri döner. Aynı işlem örnek kolda da gerçekleşir. Tek fark ışığın burda geri saçılmasıdır. Her iki koldan

dönen ışıklar kuplörde birleşir ve dedektör tarafından kaydedilen bir girişim deseni oluşturur. Referans aynasının bulunduğu konuma göre referans kolundaki ışık belli bir optik mesafe kateder ve örnek kolda aynı optik mesafeyi kateden ışıkla beraber bir girişim modeli oluşturur. Bu yüzden referans aynası ışığın yayılma yönü boyunca çevirildiğinde aynanın farklı konumları için örnek kolda aynı derinliklerden geri saçılan ışıkla beraber desenler meydana gelir. Referans aynanın hareketi sırasında dedektör tarafından A-taraması denilen sinyaller oluşturulur. Bir dizi A-taramasının elde edilmesiyle OCT görüntüsü, bir başka deyişle B-taraması elde edilir. (Popescu ve ark, 2011; Xie ve ark, 2021). Bu yönüyle OCT bir şekilde ultrasona benzemektedir. OCT ile 1-15 µm'lik görüntüler elde edilebilmesi bakımından ultrasondan farklı olarak bir ila iki büyüklük sırası daha ince görüntüler elde edilebilmektedir. Optik sinir başı (OSB) ve retina görüntülerini almak için düşük koherensli bir interferometri kullanmaktadır. Hızlı ve noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir ve tekrarlanabilir olması büyük bir avantaj sağlar. Retinadan lamina kribrozaya kadar gözün en ön bölümünün anatomisi hakkında fikir verir. Prelaminar bölgede yer alan lezyonlar SD-OCT, OSB'nin geliştirilmiş derinlik görüntüleme OCT (EDI-OCT)'si ile incelenebilir. Retroorbital alanda meydana gelen optik sinir hasarları retrograd aksonal dejenerasyon yoluyla görüntüleme yöntemleri veya muayene ile farkedilebilecek aksonal kayba neden olabilir. OCT görüntüleme yöntemi yoluyla RNFL kalınlık ölçümleri, GCL ve GC+IPL ölçümleri yapılarak nöronal hasar yakalanabilir.

2.6.1. RNFL kalınlığı ve optik sinir başı (OSB)'nin değerlendirilmesi

OSB'nin OCT'de incelenmesi iki veya üç boyutlu şekilde yapılabilir. OCT topografik bir harita oluşturarak OSB'nin çapını, merkezi cup'un derinlik ve çapını ve nöroretinal rim kalınlığını ölçebilir. Bu sayede optik sinir patolojileri, optik disk drusen, koroid neovaskülarizasyonu (CNV) gibi yapısal bozukluklar hakkında fikir sahibi olunabilir. EDI-OCT ise lamina kribroza seviyesine kadar daha derin yapıların analizinde fayda göstermektedir. Peripapiller RNFL kalınlığı optik sinirin aksonal bütünlüğün değerlendirilmesinde yol göstericidir. Ortalama RNFL kalınlığı 105 µm civarında olup 18 yaşından itibaren yılda tahmini %0,017 lik fizyolojik kayıp yaşanmaktadır ve buda 60 yıllık bir sürede 10 ila 20 µm'lik bir kayba denk gelmektedir (Kanamori ve ark, 2003).

2.6.2. OCT’de dikkat edilmesi gerekenler

OCT cihazlarının tarama yöntemleri birbirinden farklı olduğundan karşılaştırma yapılacak hastalarının ölçümleri aynı cihazla yapılmalıdır. İkinci olarak veri tabanı ile karşılaştırma yapıldığında unutulmamalıdır ki bu veri tabanı orta yaşlı beyaz ırktan insanlardan oluşmuştur ve başka bir etnik köken veya bir çocuktan alınan veriler bu konu dikkate alınarak incelenmelidir. OCT ölçümleri yorumlanırken potansiyel artefaktlar da göz önünde bulundurulmalıdır. OCT’de görülen retinal fiksasyon alanı ile fovea avasküler zonu arasında $60 \pm 50 \mu\text{m}$ kadar değişkenlik gösteren sapmalar olabilir (Putnam ve ark, 2005; El-Ashry ve ark, 2008). Analizin sağlıklı olabilmesi için yerleşimin doğru olup olmadığı gerekirse manuel bir şekilde kontrol edilmelidir.

P-RNFL ölçümleri otomatik algılanır. Bu yüzden oküler patolojisi olan gözlerde yazılım, ölçüm yapmakta başarısız olabilmektedir. Böyle durumlarda ölçüm kalitesini artırmak için manuel müdahale gerekebilir.

2.6.3. Anterior segment OCT(AS-OCT)

OCT başlarda retinal yapıların görüntülenmesinde kullanılsada, teknolojik gelişmelerle beraber ön segment yapılarının değerlendirilmesinde rol almaya başlamıştır. Posterior segment OCT 800-900 nm dalga boyunda bir ışık kullanırken anterior segment OCT 1310 nm dalga boyu kullanmaktadır. Bu artan dalga boyu birkaç avantaj sağlamaktadır. Bunlardan biri ışığın büyük bir kısmı aköz hümör ve vitreus tarafından absorbe edildiği için retinanın uğradığı ışık maruziyeti daha az olmasıdır. Bir diğeri cihaz 20 kat daha hızlı davranır ve buda hasta hareketine bağlı gelişen artefaktları azaltır. Son olarak daha uzun dalga boylu ışık kaynağı sayesinde doku penetrasyonu artar ve sinyal saçılması azalır. Bu sayede ön segmentin ayrıntılı kesitsel görüntülemesi yapılabilir (Jancevski ve Foster, 2010). Dezavantajı uzun dalga boyları kısa dalga boylarına göre üstün aksenel çözünürlük sağladığından görüntü çözünürlüğünü bir noktaya kadar tehlikeye atabilir. Ön kamara açısı (ACA), ön kamara, iris ve lensin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesi AS-OCT ile yapılabilir.

2.6.4. MS hastalığında OCT'nin yeri

Parisi ve ark. (1999), OCT'de, ON geçiren MS hastalarında RNFL tabakasının incelendiğini bulmuşlardır. Bu çalışma nörooftalmolojide OCT'nin ilk kullanımınıdır. MS hastalığının iyimser fazında optik sinirdeki aksoplazmik staza bağlı gelişen OSB şişmesi p-RNFL ölçümleri ile ortaya konulabilir.

P-RNFL ölçümlerinin ilk zamanlarda yüksek bulunması ve ilerleyen haftalar ve aylar içinde incelenmesi aksonal bütünlüğü takip etmek amacıyla p-RNFL kalınlığını kullanmanın güvenilirliğini sarsabilir. Bunun yanında optik sinir hasarının derecesi ne olursa olsun ortalama p-RNFL değerinin 30 µm nin altına düşmediği görülmüştür ve bu da optik atrofi veya tekrarlayan ON'lerde progresyonun derecesini takip etmeyi zorlaştırabilir. OCT görüntülemesinde alınan mGCL veya mGC+IPL nin hacim ve kalınlık analizlerinin retrobulber nöroaksonal hasarı göstermede daha hassas ve güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir. mGC+IPL de incelenen RNFL'ye göre daha erken başladığı (ataktan yaklaşık 2 hafta sonra) ve olası kalıcı görme kaybının erken tespiti için iyi daha iyi bir gösterge olduğu düşünülmüştür (Kupersmith ve ark, 2016). mGC+IPL değerleri görme bozukluğu, yaşam kalitesi ve engellilik durumlarını belirlemede önemli bir ölçüm olabilir (Minakaran ve ark, 2020). Ek tetkik olarak MRG çekilmeyen hastalarda bu incelenen MS'in nörodejeneratif etkisine bağlı olup olmadığı veya retro-orbital görsel yol hasarının transsinaptik etkisiyle oluşup oluşmadığı sonucuna varılamaz. Ancak yinede toplanan veriler göstermektedir ki OCT, MS hastalarının takibini kolaylaştırmakta ve MRG gibi tetkik ihtiyacını azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Gelfand ve ark. (2012), demiyelinizan optik nöropatili hastalarda makulada izlenen mikrokistik değişikliklerin OCT'de tespit etmesiyle beraber bu alana ayrı bir ilgi oluşmuştur. Makuladaki mikrokistik değişikliklerin ve iç nükleer tabakada (INL)'ki kalınlaşmanın MS'de hastalık aktivitesi ve engellilik durumunun daha kötüye gitmesiyle ilgisi olduğu gösterilmiştir (Saidha ve ark, 2012). Bunun yanında mikrokistik maküler değişiklikler MS hastalığına has değildir ve komressif optik nöropati gibi noninflamatuvar olaylardan sonrada görülebilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda MS hastalığı tanısı nedeniyle takipli 72 hasta ve herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayan 75 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 72 MS hastasından 70'i düzenli ilaç tedavisi almakta, 2'si ilaçsız takip edilmekteydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun göz muayeneleri ve ölçümleri YYÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğinde yapıldı. Çalışmaya Van YYÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 29/04/2021 Sayı:06) onay verdikten sonra başlandı. Çalışma yürütülürken Helsinki Deklerasyonu'na uygun bir şekilde hareket edildi.

Çalışmaya 72 MS hastasının 144 gözü ve 75 kontrol grubu üyesinin 75 gözü(sağ) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm gözlere detaylı bir oftalmolojik muayene yapıldı ve OCT ile alınan ön ve arka segment ölçüm değerleri kaydedildi.

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Hasta grubu için McDonald kriterlerine göre MS tanısı kesinleşmiş, genel durumu stabil 20-50 yaş arası hastalar seçildi. Kontrol grubu içinse benzer yaş aralığında olup herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayan gönüllüler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Detaylı oftalmolojik muayeneye ve OCT çekimlerine engel olacak kornea patolojisi veya katarakt, vitreus hemorajisi gibi göz patolojilerine sahip kişiler
- Sferik kırma kusuru +3,00 diyoptrinin üstünde veya -3,00 nin altında olan ve silindirik kırma kusuru ± 4 diyoptrinin altında olan kişiler
- Oküler travma öyküsü olup, bu sebepten tedavi alan hastalar
- Herhangi bir gözünden göz içi cerrahi geçirme öyküsü olanlar

- MS hastalığı dışında nörodejeneratif bir hastalığa veya görme yollarını etkileyebilecek sistemik bir hastalığa sahip olanlar
- MS hastalığına sahip olup aktif atak geçirenler
- Glokom, üveit gibi kronik göz rahatsızlığı bulunanlar
- Şaşılığı veya ambliyopisi olan hastalar

3.2. Hastaların muayenesi

Nöroloji Anabilimdalı'nda MS tanısıyla takip edilen hastalar ayrıntılı muayene için göz polikliniğine yönlendirildi. Yönlendirilen hasta grubu içinde Nöroloji kayıtlarında ON atak öyküsü olanlar belirlendi. Çalışmaya dahil edilen bütün hastalardan ve kontrol grubu olgularından ayrıntılı anamnez alındı. Anamnezlerle ON öyküsü doğrulandı. Şüpheli ON atak öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Daha sonra MS hastalarının gözleri ON atağı geçiren ve geçirmeyen diye ikiye ayrıldı. Hasta grubunda ON atak öyküsü detaylandırılarak, tek gözünden ON geçirenler, her iki gözünde ON atağı geçirenler ve ON atak öyküsü olmayanlar diye ayrı bir gruplandırma daha yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun sistemik hastalıkları sorgulandı. Cinsiyet, yaş ve iletişim bilgileri kaydedildi.

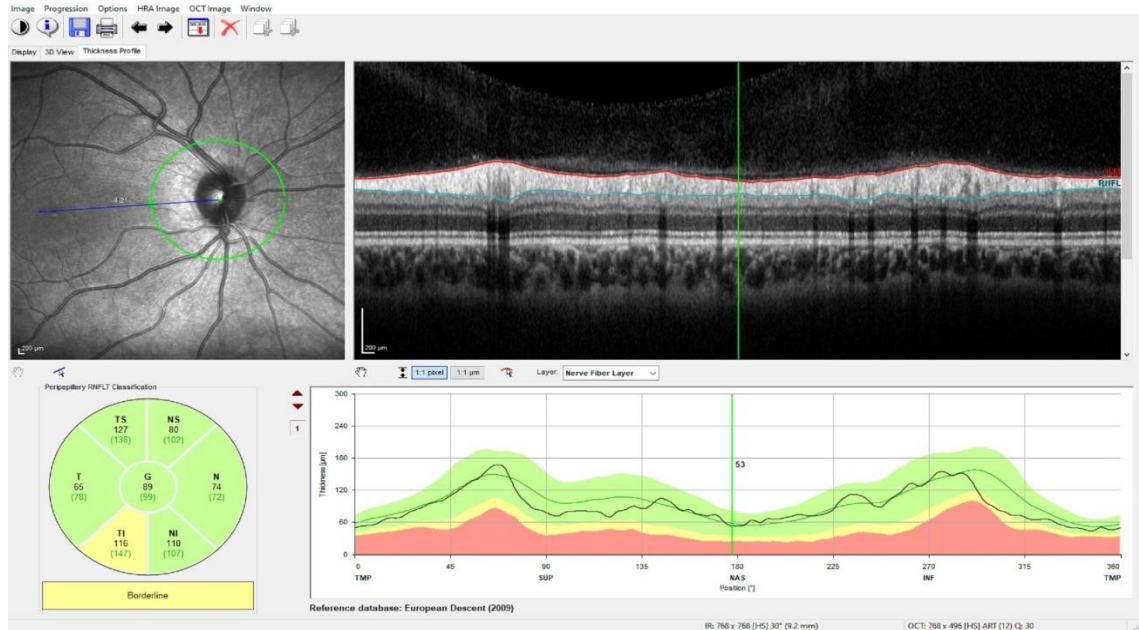
Olguların otorefraktometre cihazı (NIDEK, ARK-510A, Japonya) ile alınan refraksiyon ölçümleri yapıldı. Snellen eşeli ile alınmış en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDK), non kontakt tonometri (TOMEY, FT-1000, Japonya) ile ölçülen göz içi basıncı değerleri hasta bilgi kartlarına not edildi. Işık kaynağı vasıtasıyla ışık refleksi muayenesi yapıldı ve rölatif afferent pupil defekti (RAPD) varlığına bakıldı ve patolojik bulgu izlenmedi. EİDK alındıktan sonra ön segment biyomikroskopik muayene yapıldı. Ardından tropikamid damla (Tropamid %1 forte, Bilim İlaç, Türkiye) ile pupil dilatasyonu sağlandı ve +90 D non-kontakt lens yardımıyla yapılan detaylı fundus muayene bulguları kayıt altına alındı. Muayene sırasında aktif olarak geçirilen MS atağı veya MS'e bağlı aktif ON atağından şüphelenilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bütün muayeneler günün 13.30-16.30 saatleri arasında aynı hekim (M.S.) tarafından yapıldı.

Fundus muayenesini takiben hastalarının ön ve arka segment parametrelerini ölçmek için OCT cihazı (Spectralis® OCT, Heidelberg Mühendislik, Heidelberg,

Almanya) kullanıldı. Hastalar OCT cihazının önüne oturtularak başları sabitlendi. Mavi ışığa bakmaları istenerek fiksasyon sağlandı ve kornea santralinden geçecek şekilde (rezolüsyonu X aksında 10.84 μm /piksel Z aksında ise 3.87 μm /pixel) seri çekimler yapıldı. OCT cihazının EDI modu kullanılarak CVI ve submaküler koroid kalınlık değerleri için gerekli olan EDI-OCT çekimleri yapıldı. Ön segment OCT (AS-OCT) çekimleri pupil dilate edilmeden önce, arka segment ve EDI-OCT çekimleri pupil dilate edildikten sonra yapıldı. Çekim aralarında hastaların gözlerini kırpmaları istendi ve başlarının dik ve aynı pozisyonda olmasına dikkat edildi. Ölçümler aynı tecrübeli teknisyen(K.H.K.) tarafından 13.30-16.30 saatleri arasında yapıldı.

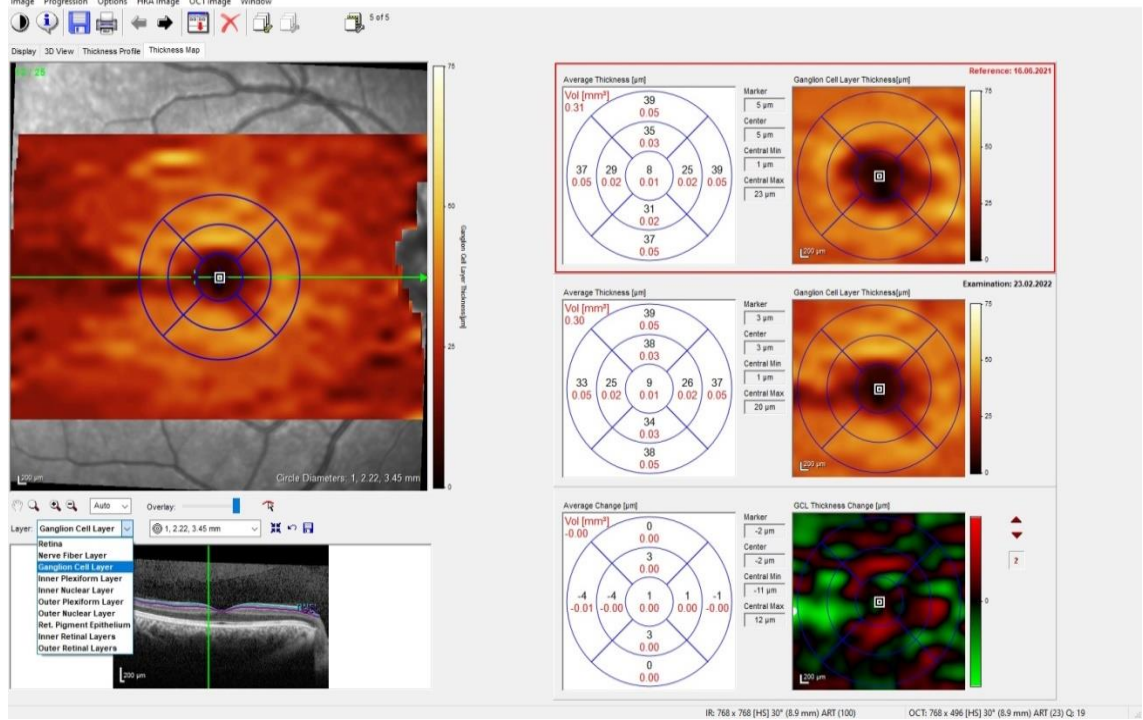
3.3. RNFL, mGCL ve mGCIPL ölçümleri

RNFL kadrın kalınlıkları, maküler ganglion hücre tabakası (mGCL) kalınlıkları ve maküler iç pleksiform tabaka kalınlıkları(mIPL) cihaz tarafından ayrı ayrı olarak otomatik olarak ölçüldü. RNFL ölçümleri için “Fast RNFL” protokolü uygulandı. 3,4 mm’lik tarama halkası optik sinir başına sabitlenerek her birinde 256 A-tarama olan ardışık olan üç çember yaklaşık 1,92 saniyede tarama gerçekleştirmektedir. Yapılan üç başarılı çekimi takiben RNFL kadrınlarının (Global (G), temporal (T), temporal superior (TS), temporal inferior (Tİ), nazal (N), nazal superior (NS), nazal inferior (Nİ)) kalınlıkları mikron olarak hesaplandı (Şekil 8).



Şekil 8: OCT ile RNFL kalınlık ölçümü.

Makula bölgesinden alınan OCT görüntülemesinde 1, 2.2, 3,45 mm hacimli halka taraması seçildikten sonra halka makulada manuel olarak ortalandı. Görüntülemede her bir retina tabakasının kalınlığı 9 kadrant olacak şekilde cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. Bu tabakalardan önce ganglion hücre tabakası seçildi. mGCL kalınlık ölçümü için ortaya çıkan kalınlık haritasında cihaz tarafından ölçülen kadrantların kalınlığının ortalaması manuel olarak hesaplandı ve mikron cinsinden not edildi. Sonrasında iç pleksiform tabaka seçilerek ortalama kalınlığı benzer şekilde hesaplandı. Maküler ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka ortalama kalınlığı (mGC+IPL), bu iki tabakanın kalınlık ortalamalarının toplanmasıyla elde edildi (Şekil 9).

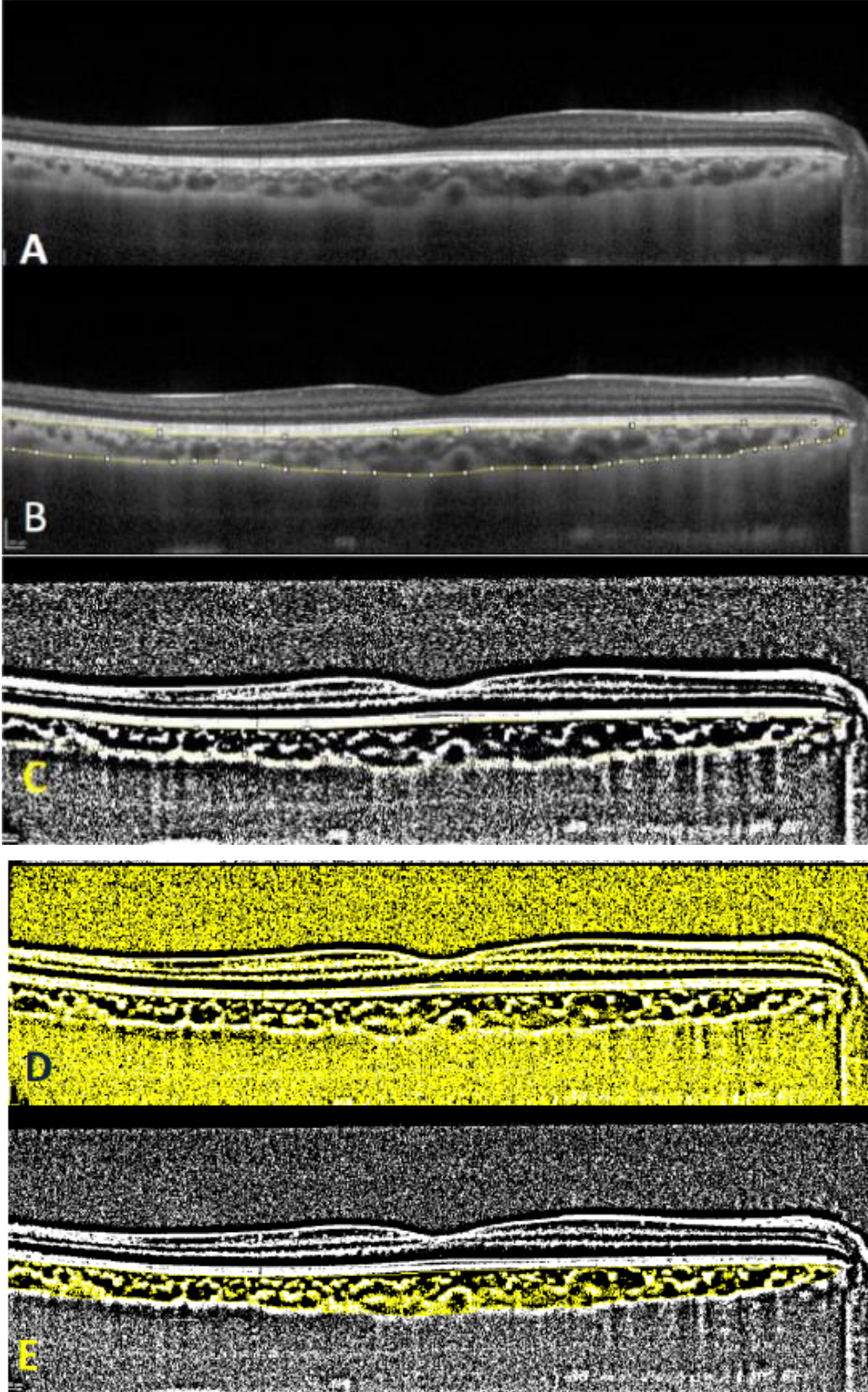


Şekil 9: OCT ile mGCL ve mGC+IPL kalınlık ölçümü

3.4. Koroidal vasküler indeks (CVI) hesaplanması

OCT cihazının EDI modu kullanılarak elde edilen görüntüler ImageJ programına yüklenerek CVI hesaplandı. OCT görüntülemesiyle alınan üç kesitten ilki foveanın merkezinden geçmekte idi. Diğer iki kesitten biri ilk kesitin üstüne diğeri ise altına aitti. Argawal ve ark.(2016)'nında belirttiğine göre bu çalışmada CVI'yi hesaplamak için kamuya açık bir yazılım olan ImageJ programı kullanılmıştır. İlk basamak olarak EDI-OCT'den alınan görüntünün programa yüklenmesi oldu. Daha sonra çizgi çubuğu kullanılarak bu görüntünün sol alt kısmında yer alan ölçek baz alındı ve çizgi piksel kalibrasyonu yapıldı. Görüntü 8 bitlik formata dönüştürüldü. Otomatik eşik ayar bölümünden niblack eşik ayarı seçildi. Bu işlem koroid-skleral arayüzü doğru tahmin etmek için gerekli olan bir işlemdi.

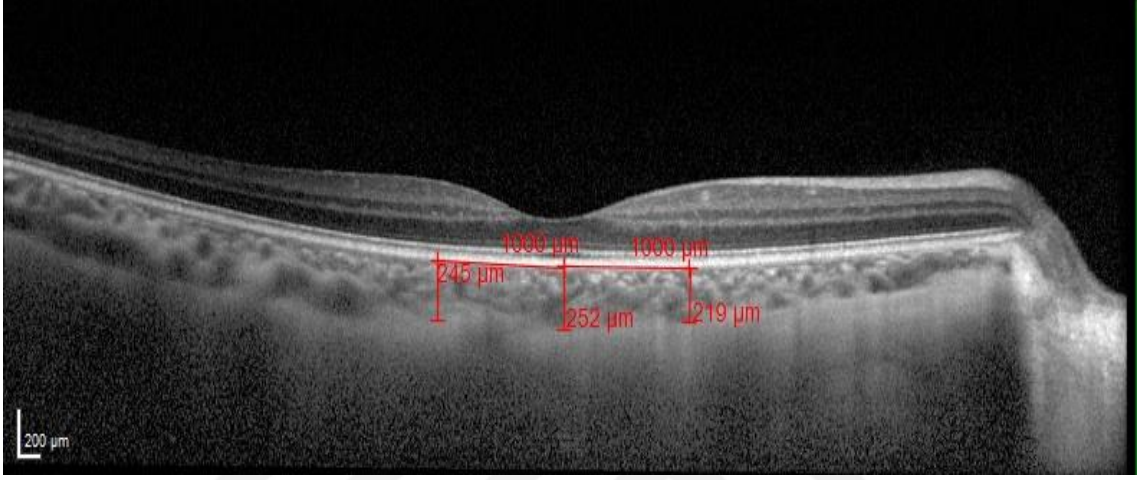
Resmi değiştirdikten sonra çokgen aparatı OCT görüntülerinin tüm uzunluğu üzerinden ilgilenilen bölgeyi (Region of Interest: ROI) seçebilmek için kullanıldı. ROI'de üst sınır koroid ve retinanın kesişim kısmı, alt sınır koroid-sklera kesişim kısmı olarak belirlendi. Bu görüntülerde koyu pikseli bölümler vasküler kanalları, ikili görüntüdeki açık pikseli bölümler ise koroidin stromasını temsil etmektedir. Seçilen bu bölge ROI yöneticisine aktarıldı. Sonrasında renk eşiği seçilen bölgedeki vasküler yapılanmayı göstermek için ayarlandı. Parlaklık kısmında bulunan ilk çubuğun ayarları 0'a getirilirken, ikinci çubuktaki ayar 250'ye getirildi. Seçim işlemi bittikten sonra bu ölçümlerde ROI yöneticisine yüklendi. Daha sonra kompozit alanı belirlemek için yapılan iki ölçüm seçilerek birleştirildi. Son olarak ilk ve son alanlar ROI yöneticisi aracılığıyla seçilerek ölçüldü ve kayıt altına alındı. Üçüncü alanın birinci alana bölünmesiyle CVI ölçüm değeri elde edildi. Üç EDI-OCT taramasının hepsi, açıklanan bu teknik kullanılarak analiz edildi ve ortalama değer, tek bir sonuç olarak istatistiksel analiz için kullanıldı.



Şekil 10:Koroidal Vasküler İndeks (CVI) hesaplanması A) EDI OCT görüntüsünün Imagej programındaki görüntüsü, B) Koroidal bölgenin işaretlenmesi, C) Niblack eşik ayarı sonrası, D) Renk eşik ayarlamasında parlaklık ayarlaması yapıldıktan sonra, E) C ve D'deki resimlerin ROI yöneticisinde birleştirilmesi.

3.5. Submaküler koroid kalınlığı (SBKK, SBKKT, SBKKM) ölçümü

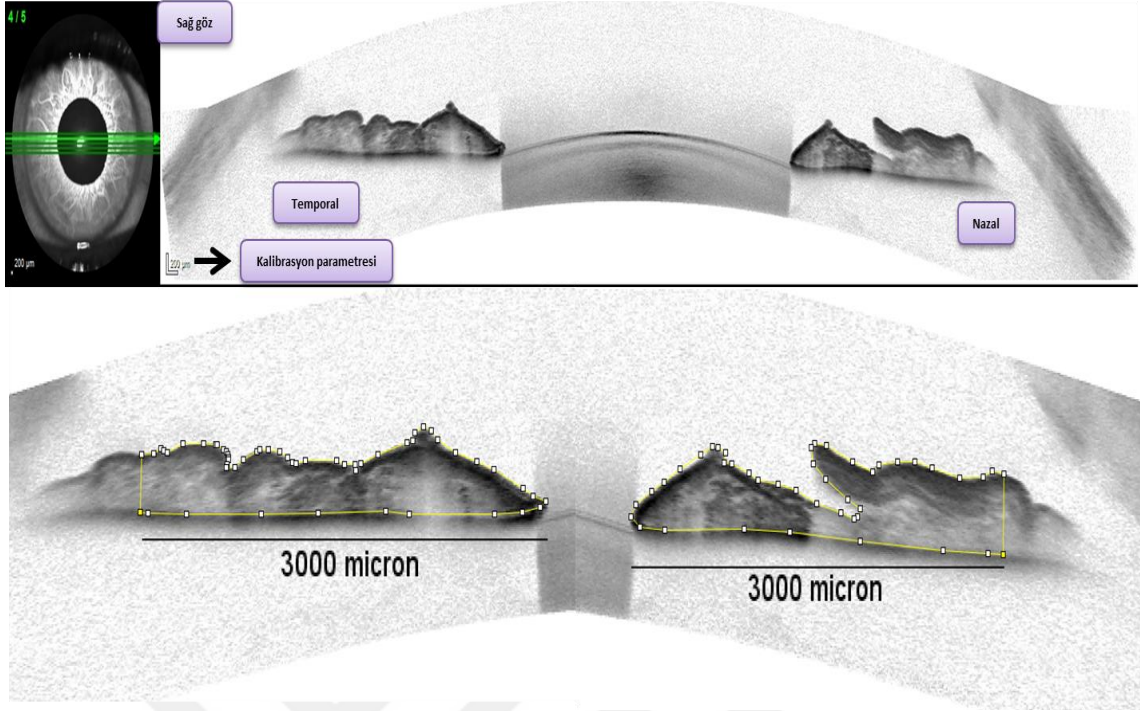
SBKK EDI-OCT modunda manuel olarak ölçüldü. SBKK ölçümleri fovea merkezinin hemen altından (SBKK), fovea santralinin 1 mm temporalinden (SBKKT) ve 1 mm nazalinden (SBKKN) ayrı ayrı, RPE dış kenarı ile koroid-sklera bileşkesinin iç kenarı arasındaki dik mesafe mikron cinsinden hesaplanarak yapıldı(Şekil 11).



Şekil 11: EDI-OCT modunda manuel submaküler koroid kalınlığı ölçümü

3.6. İris stromal kalınlığı (İSK) ölçümü

Ivernizi ve ark.(2014)'ının belirttiği teknik kullanıldı. OCT'den dışa aktarılan görüntüler daha sonra açık kaynaklı bir yazılım olan ImageJ programına aktarıldı. İlk olarak ölçüm parametresi "alan" olarak belirlendi. Mikron/piksel oranı kalibrasyonu yapıldıktan sonra pupil kenarından başlanarak irisin alt kenar sınırı boyunca 3000 µm boyunda yatay bir çizgi çizildi. Yatay çizgiyi kaplayan iris stromal alanı manuel olarak seçildi. Seçim iris pigment epitel sınır çizgisi üzerinden başladı ve ön iris epiteline kadar olan tüm alanı içeriyordu. Ortalama iris stromal kalınlık değerini hesaplayabilmek için her iki taramada ölçülen alanın ortalama değeri 3000 µm'ye bölündü (Şekil 12). İris stromal kalınlık değerleri sağ göz ve sol gözde nazal ve temporal bölümler için ayrı ayrı hesaplanarak kaydedildi.



Şekil 12: İris stromal kalınlık (İSK) ölçümü (sağ göz örneği)

3.7. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Sürekli her bir değişkenden elde edilen puanların normal dağılıp dağılmadığı betimsel, grafiksel ve istatistiksel yöntemlerle incelendi. İstatistiksel yöntem ile sürekli bir değişkenden elde edilen puanların normalliğini test etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma vb.) yanı sıra, nicel verilerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar Bağımsız örneklem t testi (normal dağılım gösteren verilerde) ve Mann-Whitney U testi (normal dağılım göstermeyen verilerde) ile; ikiden fazla grup karşılaştırmalarda ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA) veya parametrik olmayan karşılığı Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc (Bonferroni, Tukey, Games-Howell vb.) testleri kullanıldı. Gruplar arasındaki nitel karşılaştırmalarda Pearson Ki-Kare (Chi-square) veya Fisher Kesin Ki-Kare (Fisher exact test) testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

MS tanısı alan 72 hastanın ve kontrol grubundaki 75 sağlıklı bireyin yaş ortalaması, yaş grubu ve cinsiyetleri tablo 7’de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre iki grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p>0,05$). İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). MS tanısı alan hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlik (EİDK) düzeyinin ($0,97\pm 0,13$), kontrol grubuna göre ($1,00\pm 0,00$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ($p=0,007$). MS ve kontrol grubu hastalarının göz içi basınç ölçüm değerlerinin benzer olduğu görüldü ($p>0,05$).

Tablo 7: Hasta Özellikleri (n=147)

	MS (n=72)	Kontrol (n=75)	<i>Anlamlılık</i>	Toplam (n=147)
Özellikler	n(%)	n(%)	<i>p</i>	n(%)
Yaş, Ort.±SS	34,89±8,29	32,44±8,17	0,073	33,64±8,29
Yaş grup			0,064	
20-30	26(36,1)	40(53,3)		66(44,9)
31-40	29(40,3)	18(24,0)		47(32,0)
41-50	17(23,6)	17(22,7)		34(23,1)
Cinsiyet			0,064	
Kadın	51(70,8)	41(54,7)		92(62,6)
Erkek	21(29,2)	34(45,3)		55(37,4)
	MS (Her iki göz) (n=144)	Kontrol (Sağ göz) (n=75)		Toplam gözler (n=219)
	Ort.±SS	Ort.±SS	<i>p</i>	Ort.±SS
GİB	14,17±2,41	14,16±2,32	0,981	14,16±2,36
EİDK	0,97±0,13	1,00±0,00	0,007*	0,99±0,09

*:p<0,05, Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

MS tanılı hastaların ortalama takip süresinin $6,85 \pm 5,29$ yıl, ortanca takip süresinin 5 (aralık: 1-25) yıl olduğu hesaplanırken; 1-5 yıl aralığında MS tanısıyla takip edilen hasta oranı %55,6, 6-10 yıl aralığında takip edilen hasta oranı %20,8 ve 11 yıl ve üzeri süredir takip edilen hasta oranı ise %23,6 olduğu saptandı.

Hastaların ortalama EDSS skoru $1,72 \pm 1,94$, ortanca skoru 1,25 (aralık:0-8) olarak hesaplandı. EDSS sınıflamasına göre sadece 7 hasta (%9,7) orta düzey ve üzeri engel grubunda yer alıyordu. Bu 7 hastanın 4 tanesi PPMS, 3 tanesi SPMS tanısıyla takipliydi. Geri kalan 65 MS hastası RRMS tanısı almıştı. Tablo 8’de hastaların klinik özelliklerine yer verilmiştir.

Tablo 8: MS Hastalarının Klinik Özellikleri (n=72)

Özellikler	n(%)	Ort.±SS	Ortanca(aralık)
Hastalık süresi(yıl)	72(100,0)	6,85±5,29	5(1-25)
Hastalık süresi grup			
1-5 yıl	40(55,6)		
6-10 yıl	15(20,8)		
≥11 yıl	17(23,6)		
EDSS Puanı	72(100,0)	1,72±1,94	1,25(0-8)
EDSS Puanı sınıflaması			
0-1,5	37(51,4)		
2-3,5	28(38,9)		
≥5,5	7(9,7)		
EDSS Puanı 5,5 ve üzeri olguların MS tipi(n=7)			
Primer Progressif-MS	4(57,1)		
Sekonder Progressif-MS	3(42,9)		

Ort.: Ortalama, **SS:** Standart Sapma

MS tanısı almış 72 hastanın 144 gözünden yapılan ölçümler sonucu toplam ortalama RNFL kalınlık değeri $99,96 \pm 16,78 \mu\text{m}$ olarak ölçülürken; kontrol grubunda yer alan 75 olgunun sağ göz RNFL kalınlık değeri ortalama $111,33 \pm 11,53 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Bu bulgudan kontrol grubuna kıyasla MS hastalarının ortalama RNFL kalınlık değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p < 0,001$). Ayrıca yapılan ölçümlerde global, nazal, nazal superior, nazal inferior,

temporal, temporal superior, temporal inferior kadran ortalama RNFL kalınlıklarının (μm) kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: MS ve kontrol gruplarında kadrana göre ve ortalama RNFL (μm) kalınlık değerleri

RNFL Kadranlar(μm)	MS (n=144)		Kontrol (n=75)		Anlamlılık <i>p</i>
	Ort.	SS	Ort.	SS	
Global(G)	92,48	15,55	103,41	10,58	<0,001*
Nazal(N)	70,09	15,44	78,55	13,23	<0,001*
Nazal superior(NS)	106,03	24,20	113,63	21,28	0,023*
Nazal inferior(Nİ)	106,40	25,77	117,71	21,41	0,001*
Temporal(T)	63,14	16,37	72,80	11,87	<0,001*
Temporal superior(TS)	129,45	24,76	144,57	19,58	<0,001*
Temporal inferior(Tİ)	132,10	28,77	148,61	20,93	<0,001*
Ortalama	99,96	16,78	111,33	11,53	<0,001*

*: $p<0,05$, Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

MS hastalarının mGCL kalınlıklarının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). MS hastalarının mGC+İPL değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$).

SBKK'nın MS hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. MS hastalarının SBKKN ortalama değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. MS hastalarının SBKKT ortalama değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi. Ortalama İSK nazal ölçümlerinin MS grubunda daha düşük

oluğu izlendi. CVI (%), ortalama temporal İSK ölçümlerinde MS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmedi ($p>0,05$)(Tablo 10).

Tablo 10: MS ve kontrol grubu mGCL (μm), mGC+IPL (μm), SBKKN (μm), SBKKT (μm), SBKK (μm), CVI, nazal ve temporal İSK (μm) ölçüm sonuçları

Özellikler	MS (n=144)		Kontrol (n=75)		Anlamlılık
	Ort.	\pm	Ort.	\pm	<i>p</i>
mGCL(μm)	39,53	8,53	47,72	3,79	<0,001*
mGC+IPL (μm)	74,31	13,83	87,09	6,11	<0,001*
SBKKN(μm)	281,73	55,59	306,20	66,83	0,004*
SBKKT(μm)	289,02	57,62	312,35	64,83	0,007*
SBKK(μm)	324,60	57,01	342,58	67,97	0,014*
CVI(%)	66,80	3,20	66,67	2,80	0,772
İSK Nazal(μm)	396,85	48,30	421,38	55,04	0,005*
İSK Temporal (μm)	399,05	49,08	401,69	51,03	0,491

*: $p<0,05$, Ort.:Ortalama, \pm :Standart Sapma

CVI(%): Koroidal vasküler index, İSK: İris stromal kalınlık

mGCL: Maküler ganglion hücre tabakası ortalama kalınlığı

mGC+IPL: Maküler ganglion hücre tabakası+iç pleksiform tabaka ortalama kalınlığı

SBKK: Submaküler koroid kalınlığı

SBKKN: Makula santralinin 1mm nazalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı

SBKKT: Makula santralinin 1mm temporalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı

MS tanısı almış hastaların 144 gözünden 39'unda ON öyküsü mevcuttu. ON öyküsü olan hastaların 13'ünde sağ göz, 10'unda ise sol göz tutulum öyküsü varken, 8 hastanın ise her iki gözünde ON atak öyküsü vardı (Tablo 11).

Tablo 11: MS tanısı alan hastalarda ON geçirme öyküsüne göre gözlerin dağılımı

Gözler	Optik Nörit	
	ON(-)	ON(+)
Sağ göz	51	13
Sol göz	54	10
Bilateral	0	16(8+8)
Toplam	105	39

MS tanısı almış hastalarda ON geçiren 39 gözün ON geçirmeyen 105 gözün ve kontrol grubunda 75 gözün ortalama RNFL kalınlık değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği saptandı ($p<0,05$).

Yapılan alt grup analizlerinde ON geçiren gözlerin geçirmeyenlere ve kontrol grubuna göre toplam ortalama RNFL kalınlıklarının daha düşük olduğu ($p<0,001$); ON geçirmeyen gözlerinde kontrol grubuna göre toplam ortalama RNFL kalınlıklarının daha düşük olduğu ($p<0,001$) saptandı.

Global, nazal superior, temporal, temporal superior-inferior kadranslarından yapılan ölçümlerde gruplar arasında toplam RNFL kalınlık değerlerinde (μm) benzer istatistiksel sonuçlar elde edilirken ($p<0,05$); nazal ve nazal inferior kadranslarından elde edilen RNFL kalınlıklarında ON geçiren ve geçirmeyen gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmedi. (Tablo 12).

Tablo 12: MS tanılı hastalarda ON geçirmiş ve geçirmemiş gözlerin RNFL kalınlık değerlerinin (μm) kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

RNFL Kadranlar(μm)	Gruplar	n	Ort. \pm SS	Anlamlılık alt grup	p
G	ON(+)	39	86,46 \pm 13,53	ON(+) vs ON(-)	0,004*
	ON(-)	105	94,71 \pm 15,72	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	103,41 \pm 10,58	ON(-) vs Kontrol	<0,001*
N	ON(+)	39	68,28 \pm 16,04	ON(+) vs ON(-)	0,394
	ON(-)	105	70,76 \pm 15,24	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	78,55 \pm 13,23	ON(-) vs Kontrol	<0,001*
NS	ON(+)	39	96,51 \pm 21,69	ON(+) vs ON(-)	0,004*
	ON(-)	105	109,56 \pm 24,23	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	113,63 \pm 21,28	ON(-) vs Kontrol	0,245
Nİ	ON(+)	39	102,62 \pm 19,20	ON(+) vs ON(-)	0,284
	ON(-)	105	107,81 \pm 27,76	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	117,71 \pm 21,41	ON(-) vs Kontrol	0,011*
T	ON(+)	39	55,95 \pm 15,61	ON(+) vs ON(-)	0,001*
	ON(-)	105	65,81 \pm 15,91	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	72,80 \pm 11,87	ON(-) vs Kontrol	0,002*
TS	ON(+)	39	121,36 \pm 21,27	ON(+) vs ON(-)	0,016*
	ON(-)	105	132,46 \pm 25,38	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	144,57 \pm 19,58	ON(-) vs Kontrol	<0,001*
Tİ	ON(+)	39	122,51 \pm 24,57	ON(+) vs ON(-)	0,014*
	ON(-)	105	135,66 \pm 29,50	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	148,61 \pm 20,93	ON(-) vs Kontrol	0,001*
Ortalama	ON(+)	39	93,38 \pm 13,91	ON(+) vs ON(-)	0,004*
	ON(-)	105	102,39 \pm 17,16	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	111,33 \pm 11,53	ON(-) vs Kontrol	<0,001*

*:p<0,05, Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

MS tanısı almış hastalarda ON geçiren 39 gözün, ON geçirmeyen 105 gözün ve kontrol grubunda ki 75 gözün ortalama mGCL değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği saptandı ($p<0,05$). Yapılan alt grup analizlerinde ON geçiren gözlerin geçirmeyenlere ve kontrol grubuna göre ortalama mGCL kalınlık değerlerinin daha düşük olduğu ($p<0,001$); ON geçirmeyen gözlerin de kontrol grubuna göre ortalama mGCL kalınlık değerlerinin daha düşük olduğu ($p<0,001$)saptandı.

Benzer şekilde ortalama mGC+IPL kalınlık değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği saptandı ($p<0,05$). Yapılan alt grup analizlerinde ON geçiren gözlerin geçirmeyenlere ve kontrol grubuna göre ortalama mGC+IPL kalınlık değerlerinin daha düşük olduğu ($p<0,001$), ON geçirmeyen gözlerin de kontrol grubuna göre ortalama mGC+IPL kalınlık değerlerinin daha düşük olduğu ($p<0,001$)saptandı.

ON geçirmeyen gözlerin kontrol grubuna göre ortalama SBKK değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu (*ON- vs Kontrol; $p=0,006$*)saptandı. ON geçirmeyen gözlerin kontrol grubuna göre ortalama SBKKN değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu (*ON- vs Kontrol; $p=0,003$*)saptandı. ON geçirmeyen gözlerin kontrol grubuna göre ortalama SBKKT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu (*ON- vs Kontrol; $p=0,005$*) saptandı.

ON geçirmeyen gözlerin kontrol grubuna göre ortalama İSK nazal kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu (*ON+ vs Kontrol; $p=0,020$*) saptandı.

ON geçiren gözlerin kontrol grubuna göre ortalama İSK temporal kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu (*ON+ vs Kontrol; $p=0,023$*)saptandı. CVI(%) ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: MS tanılı hastalarda ON geçirmiş ve geçirmemiş gözlerin mGCL(μm), mGC+IPL(μm), SBKK(μm), SBKKN(μm), SBKKT(μm), CVI (%), nazal ve temporal İSK (μm) ölçüm değerlerinin kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Özellikler	Gruplar	n	Ort. \pm SS	Anlamlılık alt grup	p
mGCL (μm)	ON(+)	39	35,46 \pm 9,37	ON(+) vs ON(-)	<0,001*
	ON(-)	105	41,04 \pm 7,71	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	47,72 \pm 3,79	ON(-) vs Kontrol	<0,001*
mGC+IPL (μm)	ON(+)	39	67,77 \pm 15,49	ON(+) vs ON(-)	<0,001*
	ON(-)	105	76,75 \pm 12,38	ON(+) vs Kontrol	<0,001*
	Kontrol	75	87,09 \pm 6,11	ON(-) vs Kontrol	<0,001*
SBKKN (μm)	ON(+)	39	291,62 \pm 64,70	ON(+) vs ON(-)	0,194
	ON(-)	105	278,06 \pm 51,66	ON(+) vs Kontrol	0,266
	Kontrol	75	306,20 \pm 66,83	ON(-) vs Kontrol	0,003*
SBKKT (μm)	ON(+)	39	291,92 \pm 72,40	ON(+) vs ON(-)	0,714
	ON(-)	105	287,94 \pm 51,43	ON(+) vs Kontrol	0,128
	Kontrol	75	312,35 \pm 64,83	ON(-) vs Kontrol	0,005*
SBKK (μm)	ON(+)	39	333,54 \pm 62,57	ON(+) vs ON(-)	0,253
	ON(-)	105	321,28 \pm 54,74	ON(+) vs Kontrol	0,453
	Kontrol	75	342,58 \pm 67,97	ON(-) vs Kontrol	0,006*
CVI(%)	ON(+)	39	66,75 \pm 2,76	ON(+) vs ON(-)	0,919
	ON(-)	105	66,81 \pm 3,36	ON(+) vs Kontrol	0,882
	Kontrol	75	66,67 \pm 2,80	ON(-) vs Kontrol	0,763
İSK nazal(μm)	ON(+)	39	394,27 \pm 50,82	ON(+) vs ON(-)	0,698
	ON(-)	105	397,81 \pm 47,55	ON(+) vs Kontrol	0,463
	Kontrol	75	421,38 \pm 66,41	ON(-) vs Kontrol	0,020*
İSK Temporal (μm)	ON(+)	39	393,76 \pm 47,77	ON(+) vs ON(-)	0,432
	ON(-)	105	401,02 \pm 49,63	ON(+) vs Kontrol	0,023*
	Kontrol	75	401,69 \pm 51,03	ON(-) vs Kontrol	0,601

*:p<0,05, Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma,

CVI(%): Koroidal vasküler index, İSK: İris stromal kalınlık

mGCL: Maküler ganglion hücre tabakası ortalama kalınlığı

mGC+IPL: Maküler ganglion hücre tabakası+iç pleksiform tabaka ortalama kalınlığı

SBKK: Submaküler koroid kalınlığı

SBKKN: Makula santralinin 1mm nazalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı

SBKKT: Makula santralinin 1mm temporalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı

Her iki gözünde de ON geçirme öyküsü olan MS tanılı hastalarda ortalama ve tüm kadranlara göre sağ ve sol göz RNFL kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Her iki gözündede ON atak öyküsü olan MS tanılı hastalarda ortalama ve kadranlara göre RNFL kalınlık değerleri (μm)

	Sağ Göz (n=8)	Sol Göz (n=8)	Anlamlılık
RNFL Kadranlar(μm)	Ort.\pmSS	Ort.\pmSS	p
G	86,00 \pm 13,06	91,75 \pm 13,59	0,430
N	72,13 \pm 17,03	71,00 \pm 19,21	0,958
NS	98,13 \pm 19,01	106,00 \pm 20,45	0,400
Nİ	100,50 \pm 14,50	112,38 \pm 18,38	0,268
T	50,00 \pm 17,44	58,88 \pm 16,82	0,294
TS	125,00 \pm 14,36	136,63 \pm 16,56	0,172
Tİ	119,38 \pm 15,37	119,00 \pm 29,93	0,528
Ortalama	93,02 \pm 12,21	99,38 \pm 13,41	0,401

$p>0,05$ Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

Her iki gözde ON öyküsü olan MS tanılı hastalarda sağ ve sol göz ortalama mGCL, mGC+IPL, SBKKN, SBKKT, SBKK, CVI, Nazal ve Temporal İSK (μm) ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Her iki gözdede ON atak öyküsü olan MS tanılı hastalarda ortalama mGCL (μm), mGC+IPL (μm), SBKKN (μm), SBKKT (μm), SBKK (μm), CVI, nazal ve temporal İSK (μm) ölçüm değerleri

	Sağ Göz (n=8)	Sol Göz (n=8)	Anlamlılık
Özellikler	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	p
mGCL	36,08 \pm 11,58	39,80 \pm 10,32	0,636
mGC+IPL	69,46 \pm 18,87	75,00 \pm 16,29	0,753
SBKKN	301,50 \pm 72,13	322,63 \pm 80,12	0,599
SBKKT	310,00 \pm 83,47	334,13 \pm 102,46	0,495
SBKK	339,38 \pm 67,54	370,25 \pm 72,55	0,345
CVI(%)	66,95 \pm 2,30	66,91 \pm 1,43	0,600
İSK Nazal	364,17 \pm 45,14	407,08 \pm 43,62	0,092
İSK Temporal	394,58 \pm 34,59	367,50 \pm 40,03	0,201

p>0,05, Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

CVI(%): Koroidal vasküler index, İSK: İris stromal kalınlık

mGCL: Maküler ganglion hücre tabakası ortalama kalınlığı

mGC+IPL: Maküler ganglion hücre tabakası+iç pleksiform tabaka ortalama kalınlığı

SBKK: Submaküler koroid kalınlığı

SBKKN: Makula santralinin 1mm nazalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı

SBKKT: Makula santralinin 1mm temporalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı

MS tanısı almış ve tek gözünde ON öyküsü olan (ON+) 23 hastanın ON+ gözlerden yapılan ölçümler sonucu toplam ortalama RNFL kalınlık değeri 91,43 \pm 14,57 μm olarak ölçülürken; ON öyküsü olmayan (ON-) gözlerden yapılan ölçümlerde RNFL kalınlık değeri ortalama 101,59 \pm 11,40 μm olarak ölçülmüştür. Bu bulgudan ON+ gözlerin ON- gözlere kıyasla toplam RNFL kalınlık değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı(p=0,012). Ayrıca yapılan ölçümlerde global, temporal superior ve temporal inferior kadran ortalama RNFL kalınlıklarının (μm) ON+ gözlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı(p<0,05) (Tablo 16).

Tablo 16: Tek gözünde ON atak öyküsü olan MS tanılı hastalarda ortalama ve kadranslara göre RNFL kalınlık değerleri (μm)

RNFL Kadranslar(μm)	Tek Göz	n	Ort.	SS	p
Global	ON(+)	23	84,78	13,77	0,016*
	ON(-)	23	93,61	9,89	
Nazal	ON(+)	23	66,00	14,87	<i>0,109</i>
	ON(-)	23	72,35	11,21	
Nazal superior	ON(+)	23	92,65	22,70	<i>0,129</i>
	ON(-)	23	101,96	17,82	
Nazal inferior	ON(+)	23	99,96	20,47	<i>0,252</i>
	ON(-)	23	107,65	24,33	
Temporal	ON(+)	23	57,00	14,73	<i>0,123</i>
	ON(-)	23	63,43	12,95	
Temporal superior	ON(+)	23	114,78	22,22	0,044*
	ON(-)	23	127,83	20,30	
Temporal inferior	ON(+)	23	124,83	25,86	0,009*
	ON(-)	23	144,30	22,69	
Ortalama	ON(+)	23	91,43	14,57	0,012*
	ON(-)	23	101,59	11,40	

*:p<0,05, **Ort.:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma

MS tanısı almış ve tek gözünde ON+ olan 23 hastanın ON+ gözlerden yapılan ölçümler sonucu ortalama mGCL kalınlık değeri $33,73\pm 8,07\mu\text{m}$ olarak ölçülürken; ON- gözlerden yapılan ölçümlerde mGCL kalınlık değeri ortalama $40,29\pm 5,70\mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Bu bulgudan ON+ gözlerin ON- gözlere kıyasla mGCL kalınlık değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p=0,003$).

MS tanısı almış ve tek gözünde ON+ olan 23 hastanın ON+ gözlerden yapılan ölçümler sonucu ortalama mGC+IPL kalınlık değeri $64,66\pm 13,67\mu\text{m}$ olarak ölçülürken; ON(-) olan gözlerden yapılan ölçümlerde mGC+IPL kalınlık değeri ortalama $75,60\pm 9,80\mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Bu bulgudan ON+ gözlerin ON- gözlere kıyasla mGCL kalınlık değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p=0,003$).

Tek gözünde ON öyküsü olan MS tanılı hastalarda ON+ ve ON- göz ortalama SBKK, SBKKT, SBKKN, CVI, nazal ve temporal İSK (μm) ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Tek gözünde ON atak öyküsü olan MS tanılı hastalarda ortalama mGCL, mGC+IPL, SBKKN, SBKKT, SBKK, CVI, nazal ve temporal İSK (μm) ölçüm değerleri

Özellikler(μm)	Tek Göz	n	Ort.	SS	p
mGCL	ON(+)	23	33,73	8,07	0,003*
	ON(-)	23	40,29	5,70	
mGC+IPL	ON(+)	23	64,66	13,67	0,003*
	ON(-)	23	75,60	9,80	
SBKKN	ON(+)	23	277,39	54,20	0,387
	ON(-)	23	291,52	55,48	
SBKKT	ON(+)	23	270,96	47,66	0,133
	ON(-)	23	294,65	57,02	
SBKK	ON(+)	23	318,74	53,89	0,439
	ON(-)	23	331,30	55,27	
CVI(%)	ON(+)	23	66,63	3,29	0,855
	ON(-)	23	66,81	3,36	
İSK Nazal(μm)	ON(+)	23	402,61	52,14	0,698
	ON(-)	23	408,12	43,05	
İSK Temporal (μm)	ON(+)	23	400,29	52,71	0,959
	ON(-)	23	401,01	42,30	

*: $p<0,05$, **Ort.:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma, **CVI(%)**: Koroidal vasküler index, **İSK:** İris stromal kalınlık, **mGCL:** Maküler ganglion hücre tabakası ortalama kalınlığı

mGC+IPL: Maküler ganglion hücre tabakası+iç pleksiform tabaka ortalama kalınlığı

SBKK: Submaküler koroid kalınlığı, **SBKKN:** Makula santralinin 1mm nazalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı, **SBKKT:** Makula santralinin 1mm temporalinden ölçülen submaküler koroid kalınlığı

Hastaların ON atağı geçirmiş olma durumuna göre, tanı zamanı, ortalama yaş ve EDSS skoru beraber değerlendirildiğinde ON geçiren ve geçirmeyen hastaların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmedi($p=0,390$). ON geçiren ve geçirmeyen hastaların EDSS tanı skorlarının ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmedi ($p=0,659$). ON geçiren ve geçirmeyen

hastaların MS tanısı alma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık görülmedi ($p=0,236$) (Tablo 18).

Tablo 18: ON varlığına göre hastaların ortalama yaş, EDSS skoru ve tanı zamanı değerleri

Özellikler	ON	n	Ort.±SS	p
Yaş	ON(-)	51	35,43±8,39	0,390
	ON(+)	21	33,57±8,07	
EDSS Skoru	ON(-)	51	1,82±2,09	0,659
	ON(+)	21	1,48±1,55	
Tanı zamanı(yıl)	ON(-)	51	6,47±5,30	0,236
	ON(+)	21	7,76±5,29	

$p>0,05$, **Ort.:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma

Cinsiyet durumuna göre EDSS sınıflamasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,441$). EDSS sınıflamasına göre hastaların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p=0,002$). Yapılan tukey testi ile bu farklılığın 5,5 ve üzeri skor grubu ile 0-1,5 ve 2-3,5 skor grubu arasında olduğu saptandı. EDSS sınıflamasına göre hastaların MS tanı zamanı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı ($p=0,006$). Yapılan bonferroni düzeltmesine göre bu farklılığın 5,5 ve üzeri skor grubu ile 0-1,5 ve 2-3,5 skor grubu arasında olduğu saptandı (Tablo 19).

Tablo 19: EDSS sınıflamasına göre hastaların MS tanı zamanı ve demografik özellikleri

	EDSS Puanı			Anlamlılık
	0-1,5 ¹ (n=37)	2-3,5 ² (n=28)	≥5,5 ³ (n=7)	
Özellikler	n(%)	n(%)	n(%)	p
Cinsiyet				0,441
Kadın	25(67,6)	22(78,6)	4(57,1)	
Erkek	12(32,4)	6(21,4)	3(42,9)	
Yaş, Ort±SS	32,73±7,99	35,43±7,73	44,14±5,49	0,002*
Tanı zamanı(yıl), Ort±SS	6,76±4,92	5,14±3,73	14,14±6,91	0,006*

*: $p<0,05$, **Ort.:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

MS, merkezi sinir sisteminin kronik, inflamatuvar nörodejeneratif bir hastalığıdır. Aksonal ve nöronal dejenarasyon diğer ön görme yollarını etkileyen hastalıklar gibi MS'inde önemli bir özelliğidir. MS'in sık görülen bir bulgusu olan ON genelde merkezi sinir sisteminin demiyelinizasyonunun ilk belirtisi olarak ortaya çıkar veya hastalığın seyri sırasında gelişir. OCT, optik sinirler, kiazma ve optik yolları oluşturan ganglion hücre aksonlarından oluşan bir yapı olan RNFL tabakasının görüntülenmesine izin veren nonivaziv bir tekniktir (Sergot ve ark, 2007; Galetta ve ark, 2011). Bunun yanında OCT mGCL ve iç pleksiform tabakayı(mIPL) analiz etme imkanı vermektedir. mGCL ve mGC+IPL değerlerinin ölçülmesi optik nöropatilerin takibinde ve değerlendirilmesinde büyük adımlar olmuştur(Minakaran ve ark, 2020). Bu çalışmada MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında, SD-OCT kullanılarak ölçülen peripapiller RNFL, maküler GCL ve maküler GC+IPL kalınlık değerleri, EDI-OCT modunda alınan submaküler koroid kalınlık ölçümleri (SBKK, SBKKT, SBKKN), CVI% ve iris stromal kalınlık (İSK) gibi ön ve arka segment bulgularını karşılaştırmayı amaçladık.

RNFL'de aksonların miyelinsiz olması retinayı MS'deki aksonal dejenarasyonun derecesini değerlendirmek için ideal bir model haline getirir. RNFL'de incelmelerin görülmesi görsel fonksiyon düşüşlerinde işlevseldir. RNFL'de inceme, optik sinir başı şişmesinin olmadığı MS hastalarında da tespit edilebilir ve bu bir ON alevlenmesinin habercisi olabilir (Pro ve ark, 2006). MS hastaları ON atağı geçirmese dahi subklinik bir hastalık aktivitesi yaşayabilir ve RNFL tabakasında inceme görülebilir (Garcia-Martin ve ark, 2010; Narayanan ve ark, 2014). 1999 yılında MS hastalarında OCT kullanılarak RNFL'nin değerlendirilmesiyle ilgili ilk çalışma yayınlandı (Parisi ve ark, 1999). Yapılan bu çalışmada daha önce retrobulber ON öyküsü bulunan 14 MS hastası, 14 sağlıklı bireyle karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda ON öyküsü olan gözlerde sağlıklı kontrollere ve ON öyküsü olmayan MS hastalarına göre ortalama RNFL kalınlıklarında sırasıyla %46 ve %28 azalma olduğu tespit edildi.

MS tanısı olup ON öyküsü olan ve ON öyküsü olmayan hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ON öyküsü olan hastaların ortalama RNFL kalınlıklarının sağlıklı kontrol ve ON öyküsü olmayan gruba göre daha çok azaldığı görülmüştür (Trip ve ark, 2005-2006). Yine yapılan başka bir çalışmada MS hastalarında ON geçirme öyküsü olan olguda, sağlıklı kontrole göre RNFL incelleme oranı %23 bulunurken, ON öyküsü olmayan gözde bu oran %9.5 bulunmuştur(Kucharczuk, 2012). Çalışmamızda da buna benzer şekilde MS tanısı olup ON geçiren gözlerde, ON geçirmeyen gözlerle göre RNFL ortalama kalınlıklarında %8,79 azalma olduğu ve anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p=0,004$). ON öyküsü olan gözler, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama RNFL kalınlığının %16,12 daha düşük olduğu izlendi ($p<0,001$). MS'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda ON öyküsü olmasa dahi RNFL'de incelenin olduğu görülmüştür(Fisher ve ark, 2006; Kallenbach ve Frederiksen, 2007). Fisher ve ark.(2006)'nın belirttiğine göre düşük kontrastlı harf keskinliği ve kontrast duyarlılığı RNFL kalınlığıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda MS hastalarının ON öyküsü olmayan gözlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre ortalama RNFL kalınlıklarının daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). Bu farklılıklar subklinik aksonal kaybın bir göstergesi olabilir. Bu incelemeler MS hastalarında beyin parankimi ile ilişkilendirilmiştir, buda subklinik retinal ve beyin dokusu arasında patolojik bir bağlantı olduğunu düşündürülebilir (Gordon-Lipkin ve ark, 2007) . ON öyküsü olan gözlerde RNFL'de incelleme daha fazla görülsede, ON öyküsü olmayan MS hastalarında da RNFL'de incelenin olması kronik aksonal kaybın bir göstergesidir.

Costello ve ark. (2011)'nin yaptığı bir çalışmada RNFL tabakası incellesinin temporal kadranda en fazla olduğu görülmüştür. Bu incelleme en belirgin olarak akut ON atağından 3 ay sonra tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da MS tanılı hastalar içinde ON öyküsü olan ve olmayan gözlerde RNFL kadranslarına göre yapılan karşılaştırmada nazal ve nazal inferior kadranslarda elde edilen RNFL kalınlıklarında anlamlı derecede bir farklılık görülmemesine rağmen temporal kadranslarda bu incelleme ve aradaki fark daha belirgin ve anlamlıydı. Temporal alanda incelenin daha belirgin olması inflamatuvar sürecin ganglion hücrelerini hedef alır şekilde ilerlediğini düşündürmektedir.

Tek gözünde ON atak öyküsü olan hastaların ON+ ve ON- gözlerini kıyasladığımızda ortalama RNFL kalınlığının ON+ gözde anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,012$). ON+ olan gözlerde ON- gözlere göre temporal superior ve temporal inferior kadrantlarda incelmelerin anlamlı olması dikkat çekmekteydi. Bunların yanında yaptığımız çalışmada bilateral ON öyküsü olan hastaların sağ ve sol gözlerinin RNFL kadrant kalınlıklarını ve ortalama RNFL kalınlığını kıyasladığımızda anlamlı bir veri bulamadık.

ON atağı sonrasında gelişen demiyelinizasyona aksonal hasar da eşlik eder. Bu hasar retinal aksonların retrograd dejenerasyonuna sebep olabilir ve bu da peripapiller RNFL kalınlığında bir azalmanın yanı sıra maküler RNFL ve GCL'de incelmeye sebep olabilir (Green ve ark, 2010; Syc ve ark, 2012). MS hastalarında OCT kullanılarak ölçülen ortalama maküler kalınlıktaki azalmaların sebebinin retinada nöron kaybı olduğu düşünülürken, izole RNFL kaybı potansiyel olarak bunun sebebi olabilir.

Ancak GCL'nin değerlendirilmesi MS'te büyük oranda keşfedilmemiş alan olarak kalır. Hacim olarak yaklaşık %34 oranında retina gangliyon hücreleri içeren bir alan olan fovea bitişiğindeki makula hacminde azalma görülmesi MS'te ganglion hücre tabakasında bir azalma olduğunu düşündürmektedir (Wolf-Schnurbusch UE ve ark, 2008; Burkholder BM ve ark, 2009). OCT segmentasyonu sonucu ölçülen mGC+IPL'nin MS'te görme bozukluğu ve engellilik durumu ile ilgili korelasyon da RNFL'den daha iyi olduğu düşünülmektedir (Saidha ve ark, 2011). mGC+IPL perimetri ile yüksek korelasyon gösterir ve geri dönüşsüz nöronal kaybın erken bir göstergesi olabilir. Uzunlamasına çalışmalar göstermiştir ki, mGC+IPL'deki incelmeye MS'te erken bir bulgudur ve önceki ON epizodlarından bağımsız olarak ortaya çıkabilmektedir (Brandt ve ark, 2017).

Garcia-Martin ve ark.(2014)'nın 204 MS hastası ve 138 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada parafoveal 512 noktada retinanın 10 tabakasının kalınlıkları elde edilmiş ve her bir tabakanın ortalama kalınlığı hesaplanmıştır. Daha sonra bu kalınlıklar MS hastaları ve sağlıklı gönüllülerde karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda tüm retina tabakaları sağlıklı gönüllülere kıyasla MS tanılı hastalarda daha ince bulunmuştur ($p<0,05$). Öncesinde ON öyküsü olan gözlerde iç retina katmanlarında (RNFL, GCL, IPL, INL) daha büyük etkiler gözlemlenmiştir.

MS hastalarında RNFL ve GCL kalınlıkları ile fonksiyonel engellilik skoru ters orantılı bulunmuştur. GCL ve IPL kalınlıklarının MS'te aksonal hasarı öngörebileceği sonucuna varılmıştır.

Farklı bir çalışmada hastalık aktivitesi ve GC+IPL arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Çalışmaya 164 MS hastası ve 59 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Takip 21.1 ay boyunca yapılmış ve her 6 ayda bir SD-OCT çekilmiştir. Başlangıç ve yıllık beyin MRG çekimleri yapılmış ve takip sırasında ON geçiren hastalar takip dışı bırakılmıştır. Takip sırasında relaps geçirenlerde (%42), yeni gadolinyum güçlendirici lezyon meydana gelenlerde(%54) ve yeni T2 lezyon oluşarlarda (%36) GC+IPL'deki inceme oranları daha fazla bulunmuştur (Ratchford ve ark, 2013).

Davies ve ark. (2011)'nin yaptığı bir çalışmada 8 MS hastasının 16 gözü ve 5 sağlıklı kontrol grubunun 8 gözü SD-OCT kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda MS hastalarının gözleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük GCL hacimlerine sahip olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Yine aynı çalışmada MS grubu içinde ON öyküsü olan olan hastalardaki GCL hacimleri, ON öyküsü olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Yaptığımız çalışmada. 72 MS hastasının 144 gözü ve 75 sağlıklı gönüllünün 75 (sağ) gözünü karşılaştırdığımızda, mGCL ve mGC+IPL kalınlıkları MS grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p<0,001$). MS hasta grubu içinde ON öyküsü olan 39 göz, ON öyküsü olmayan 105 göz ile karşılaştırıldığında mGCL ve mGC+IPL ortalama kalınlığının ON öyküsü olan gözlerde daha düşük olduğu izlendi ($p<0,001$). MS tanısı olup ON öyküsü olmayan 105 gözde mGCL ve mGC+IPL kalınlıkları sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük izlenmiştir ($p<0,001$). Tek gözde ON öyküsü olan 23 MS hastasının ON+ ve ON- gözleri karşılaştırıldığında ON+ gözlerde mGCL ve mGC+IPL nin anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi ($p=0,003$). Her iki gözündende ON geçirme öyküsü olan 8 MS hastanın sağ ve sol göz mGCL ve mGC+IPL kalınlıkları karşılaştırıldı. Ancak anlamlı bir sonuç izlenmedi. Bu iki grubun RNFL kalınlıklarını kıyasladığımızda da anlamlı bir farklılık görülmemişti. Bunun sebebi MS'in inflamatuvar süreç sonucunda gelişen aksonal kaybın, benzer klinik durumu yaşayan gözlerde (ON+ veya ON-) birbirine yakın seviyede olması olabilir.

Vasküler düzensizlik mekanizmalarının MS hastalığında rolü olduğu bilinmektedir. MS'in vasküler bir orjininin olduğuna dair en ikna edici kanıt MS plaklarının yalnızca perivenüler olduğunu ve damarların boyutlarının lezyonların şeklini, seyrini ve boyutunu belirlediğini gösteren nöropatolojik gözlemlerden kaynaklanmaktadır (Fog T, 1965; Adams C, 1988). Serebrospinal venöz yetmezlik, normal kan çıkışını engelleyen ana, ekstra kranial serebrospinal venöz yolların anomalileri ile karakterize bir durumdur ve son zamanlarda sunulan bir rapor "venöz obstrüksiyon" hipotezini ortaya atarak, MS hastalarının %100'ünde kronik serebrospinal venöz yetmezlik bulunduğunu ve MS hastalığı olmayan kontrollerde bulunmadığını bildirmiştir (Zamboni ve ark, 2009).

Bazı dopler ultrasonografi çalışmaları posterior siliyer arterde kan akışının önemli bir miktarda azaldığını göstermiştir. Bunun yanında MS'e bağlı ON atağı geçirme durumunda hemodinamiğin değiştiğine dair raporlar mevcuttur (Akarsu ve ark, 2004; Modrzejewska ve ark, 2007). MS hastalarında vasküler mekanizmalarla ilgili yapılan başka bir çalışmada endotelin-1(ET-1) plazma seviyelerinin artmış olduğu, ekstra oküler kan akımında da azalma olduğu tespit edilmiştir (Pache ve ark, 2003).

Koroid yoğun vaskularize bir yapıdır ve MS gibi sistemik, inflamatuvar ve vasküler dizorganizasyon özelliği bulunan hastalıklardan etkilenmesi muhtemeldir. EDI-OCT ile koroidal yapıyı görselleştirmek ve submaküler koroid kalınlığını ölçmek mümkündür. Submaküler koroid kalınlığının lokal perfüzyonun dolaylı bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Bundan dolayı koroid yapısının kantitatif değerlendirilmesi açısından bir parametre olarak tercih edilmiş ve koroidle hastalık durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanılmıştır(Kim M ve ark, 2012). Son yıllarda koroidte ki vasküler değişiklikleri belirlemek ve koroidi luminal ve interstisyel alanlara ayırabilmek için yazılım kullanılarak EDI-OCT görüntüleri ikili hale getirilmiştir (Sonoda ve ark, 2014). Yarı otomatik bir şekilde tanımlanan CVI isimli nicel bir değer ikilileştirme teknikleri kullanılarak koroidin vasküler durumunu değerlendirmek için kullanılacak bir parametre olarak ortaya çıkmıştır (Agrawal ve ark, 2016).

Balci ve ark.(2021)'nin yaptığı bir çalışmaya RRMS tanısı almış ve tek gözünde ON geçirme öyküsü olan 20 MS hastasının 40 gözü ve cinsiyet ve yaş uyumlu 30

sağlıklı kontrol deneği dahil edilmiştir. Yapılan bu çalışmada CVI, MS hastalığı olup ON öyküsü olan gözlerde, ON öyküsü olmayan gözlerle göre daha düşük bulunmuştur (%59.6±3.72'ye karşı %61.7±3.16, p=0.007). Bu gruplar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CVI anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur (%63.9 ± 2.76) (p < 0.001, p = 0.030).

Başka bir çalışmada 39 MS hastasının 78 gözü ve 34 sağlıklı gönüllünün 67 gözü arasında peripapiller CVI (PCVI) ve submaküler CVI (SCVI) karşılaştırması yapılmıştır. MS hasta grubu, kendi arasında ON öyküsü olanlar ve olmayanlar olarak tekrar gruplandırılmıştır. Çalışma sonucunda PCVI ve SCVI, MS grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (PCVI için sırasıyla 61,39±3,00 % karşı 64,49±2,29 % ,p<0.001),(SCVI için sırasıyla 64,01±2,66 % karşı 66,87±2,14 %, p<0.001). ON öyküsü olan MS grubunda, ON öyküsü olmayan gruba ve sağlıklı kontrol grubuna göre PCVI değerleri anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Yine ON öyküsü olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre SCVI anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,001)(Garlı ve ark, 2022).

Temel ve ark.(2022)'nin yaptığı bir çalışmada ON öyküsü olmayan 20 MS hastasının 40 gözü ve 20 sağlıklı kontrol grubunun 40 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada koroid kalınlığı üç noktadan (Subfoveal, fovea santrale 1500µm nazal ve 1500µm temporal uzaklıktan) ölçülmüştür. Ayrıca koroid alanı, luminal alan ve CVI, ImageJ programı kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda kontrollere kıyasla MS grubunda subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlıkları anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Ortalama CVI, MS grubunda (69.38% ± 4.87), kontrollere (73.41% ± 5.18) kıyasla azalmış bulunsada bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p = 0.034).

Yaptığımız çalışmada 72 MS hastasının 144 gözü ile 75 sağlık gönüllünün 75 gözü arasında EDI-OCT modunda ölçülen; SBKK, SBKKT, SBKKN değerleri ve ImageJ programı yardımıyla hesaplanılan submaküler CVI karşılaştırıldı. Koroid kalınlığının gün içinde değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurularak MS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin muayeneleri ve OCT, EDI-OCT çekimleri aynı saatler içinde yapıldı. MS hastalarının 39 gözünde ON geçirme öyküsü mevcuttu. Fovea ve çevresinden alınan koroid kalınlığı değerleri (SBKK, SBKKT, SBKKN) MS hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulundu. Temel ve ark.(2022)'nin

yaptığı çalışmaya benzer olarak ON öyküsü olmayan MS hastalarının fovea santrali, temporali ve nazalinden ölçülen koroid kalınlık değerleri (SBKK, SBKKT, SBKKN), sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,005$, $p=0,003$). Masala ve ark. (2022)'nin yaptığı bir çalışmada 96 MS hasta gözü ile 28 sağlıklı kontrol gözü karşılaştırılmış koroid kalınlığı foveadan ve çevresindeki 500, 1000 ve 1500 μm uzaklıktan olacak şekilde 6 yatay ve 6 dikey noktadan (toplam 13 nokta) değerlendirilmiş, ON öyküsü olan gözlerde sağlıklı kontrollere göre koroid kalınlığında artış görülmüştür. Yine yapılan başka bir çalışmada 52 MS hastasının 104 gözü ile 36 sağlıklı kontrolün tek gözü karşılaştırılmıştır. Bu 104 gözün 42'sinde ON öyküsü varken 62'sinde ON öyküsü yokmuş. MS hasta grubu ile kontroller arasında koroid kalınlığı açısından bir fark izlenmesede ON öyküsü olan gözlerde ON öyküsü olmayan gözlerle göre koroid kalınlığında artış bulunmuştur (Doğan ve ark, 2019).

Çalışmamızda ON geçirme öyküsü olan gözler ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada submaküler koroid kalınlığı açısından anlamlı bir sonuç bulunamadı. MS hasta grubu içinde ON öyküsü olan hastalar ve ON öyküsü olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada bu değerlerde (SBKK, SBKKT, SBKKN) anlamlı bir farka rastlanılmadı. Ayrıca tek gözünden ON atak öyküsü olan 23 MS hastasının ON+ ve ON- gözleri karşılaştırıldığında SBKK, SBKKT, SBKKN değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. CVI ölçümlerinde, MS hasta grubu ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunamadı. MS hasta grubu içinde ON öyküsü olanlar ve ON öyküsü olmayan hastalar kıyaslandığında CVI değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,919$). Submaküler koroid kalınlığının MS hasta grubunda daha düşük bulunması MS hastalığının vasküler komponentinin koroid üzerinde etkisi olduğu düşüncesini destekler nitelikte olsa da çalışmamızda CVI açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. MS'in koroid üzerine etkisini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Koroidin siliyer cismi ve iris uveanın parçalarıdır. İris göz bebeğini çevreleyen bağ dokusu ve kastan oluşan ince dairesel bir yapıdır. Biyomikroskopik muayenede uveanın tek izlenebilen bölümü iristir. İris nonivaziv olarak AS-OCT ile değerlendirilebilir. İris kalınlığı Fuch's üveiti, psödoeksfoliasyon sendromu ve

neovasküler glokom gibi bazı hastalıklarda iris patolojilerini belirlemek için kullanılan basit bir parametredir (Kaya ve Yılmaz, 2021).

Ozer ve ark.(2019)'nın yaptığı bir çalışmada tek taraflı Fuch's üveit sendromu (FUS) olan 21 hastada, üveit öyküsü olan gözle, sağlıklı göz arasında kornea endotel hücre yoğunluğu (ECD), İSK, iris pigment epitel optik yoğunluğu (IPE OD) ve schlemm kanal ölçümleri gibi parametrelerde karşılaştırma yapılmıştır. İris stromal kalınlıkları arasında iki gözde irisin nazal kısımların ortalaması ile temporal kısımların ortalaması arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir sonuca varılamamıştır ($p=0.3$ karşı $p = 0.4$).

Yapılan bir başka çalışmada psödoeksfolyasyon sendromu (PXS) olan 22 PXS olan gözle, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere ait 26 göz arasında iris pigment epitelinin optik yoğunluğu (ODIPE) ve iris stromal kalınlığı (İSK) karşılaştırılmış. Çalışma sonucunda PXS'li gözlerin hem nazal hemde temporal ortalama İSK'larının sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur ($N \rightarrow p=0,006$, $T \rightarrow p=0,002$)(Ozer ve ark, 2021).

Bu çalışmada MS'in vasküler komponentinin koroid üzerine etkilerinden yola çıkarak, iris üzerinede dolaylı bir etkisi olabileceği düşünüldü. Bundan yola çıkarak İSK'nın yol gösterici olabileceği fikriyle, sağlıklı kontrollerle MS hastaları arasında karşılaştırma yapıldı. Literatüre baktığımızda daha önce MS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında İSK karşılaştırılmasına dair bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında İSK açısından yapılan karşılaştırmada, nazal ortalama İSK'lar MS grubunda daha düşük bulunurken ($p=0,005$) temporal ortalama İSK'lar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. MS hastalarının ON öyküsü olan 39 gözü ve ON öyküsü olmayan 105 gözü ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada ON+ gözlerde kontrol grubuna göre İSK temporallerin daha düşük olduğu ($p=0,023$), ON- gözlerdede kontrol grubuna göre İSK temporallerin daha düşük olduğu izlendi($p=0,020$). MS hasta grubu içinde ON öyküsü olan gözler ve ON öyküsü olmayan gözlerde İSK nazal ve İSK temporaller arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir sonuç çıkmadı. Ayrıca tek gözde ON atak öyüsü olan 23 hastanın ON+ gözleri ON- ile kıyaslandığında bu değerler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet açısından küçük farklılıklar ölçüm sonuçlarını etkilemiş olabilir. MS hastalarının aldığı ilaç tedavilerinin retina ve koroid üzerine olan etkilerinin değerlendirilmemesini kısıtlılık olarak görmekteyiz. Değerlendirmedığımız aynı gözden geçirilen ON atak sayısının RNFL, mGCL ve mGC+IPL üzerindeki etkilerinin ne derecede olduğunu bilememekteyiz. Hastaların refraktif kusurları ölçülmüş ve belirgin bir fark olmasa da aksiyel uzunlukların hesaplanmamış olmasında çalışmanın bir başka eksik yönü olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada merkezi retina kalınlığının yaş, cinsiyet, refraksiyon kusuru, aksiyel uzunluk ve koroid kalınlığı ile korele olmadığı bulunmuştur (Ikuno ve Tano, 2009).

Sonuç olarak çalışmamızda;

MS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında yaptığımız karşılaştırmada RNFL’de hem kadranlarda, hemde ortalama RNFL kalınlığındaki azalmanın MS grubunda daha fazla olduğu izlendi. MS hastaları içinde ON öyküsü olan gözlerde ON öyküsü olmayan gözlerle göre ve sağlıklı kontrollerin gözlerine göre RNFL’deki bu incelmelerin daha belirgin olduğu dikkat çekiyordu. mGCL ve mGC+IPL kalınlıklarının MS grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu belirlendi. ON öyküsü olan gözlerle ON öyküsü olmayan gözler karşılaştırıldığında ON öyküsü olan gözlerde incelmelerin anlamlı olarak daha fazla olduğu izlendi ve bu fark çok fazla olmasada RNFL’deki incelmeden daha belirgindi (*mGCL ve mGC+IPL için, ON(+) vs ON(-) → p<0,001, RNFL için ON(+) vs ON(-) → p=0,004*). Her iki gözden de ON öyküsü olan hastaların iki göz karşılaştırmasında RNFL, mGCL ve mGC+IPL kalınlık değerleri açısından belirgin bir fark izlenmedi.

Çalışmamız RNFL, mGCL ve mGC+IPL ortalama kalınlıklarının MS hastalarında takip amaçlı kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca ON atak öyküsü olan hastalarda bu parametrelerin önemini vurgulamaktadır. Minakaran ve ark. 2020’nin yaptığı çalışmada mGC+IPL’deki incelmelerin RNFL’ye göre daha erken başladığı (ataktan yaklaşık 2 hafta önce) görülmüştür. MS hastalarının bu OCT parametreleriyle düzenli takibi olası atağı tahmin etmede yardımcı olabilir. Bu OCT değerlerinin MS hastalığındaki yeri, engellilik durumuyla ilişkisi ve takipteki önemi ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SBKK, SBKKT ve SBKKN ölçümleri MS hasta grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük idi. Alt grup analizinde ON+ olan gözlerle kontrol grubu arasında belirgin bir fark izlenmesede, ON- gözlerle kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada ON- MS hastalarında bu değerler anlamlı olarak daha düşük izlendi. Bu sonuç ON+ gözlerde hastalığın neden olduğu inflamasyon nedeniyle koroid tabakasında değişiklik olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ON- MS hastalarında bu koroid kalınlık değerlerinin azalmış olması da MS hastalığının sistemik vasküler etkisinin bir sonucu olabilir. CVI (%) ölçüm değerlerinde her iki grup arasında ve alt grup analizinde anlamlı bir farka rastlanılmadı.

İSK'nın karşılaştırılmasında, MS hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre nazal İSK'nın daha düşük olduğu gözlemlendi. ON öyküsü olan gözlerde kontrol grubuna göre İSK temporallerin anlamlı derecede düşük olduğu gözlenirken, ON öyküsü olmayan gözlerde, kontrol grubuna göre İSK nazallerin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. MS'in vasküler etkilerinden yola çıkarak koroid ile beraber iris dokusunu da incelemenin yararlı olabileceği düşünsekte, İSK değerleri açısından çıkan bu sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı. MS hastalarında İSK ölçümü ile ilgili daha geniş hasta grubu bulunduran daha detaylı çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Adams C. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51: 260–5.
- Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY (2016) Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a populationbased study. *Sci Rep*. 2016;6: 21090.
- Agrawal R, Chhablani J, Tan KA, Shah S, Sarvaiya C, Banker A. Choroidal Vascularity Index in Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*. 2016;36(9):1646–1651.
- Akarsu C, Tan FU, Kendi T. Color Doppler imaging in optic neuritis with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242(12):990–994.
- Alcubierre R, Dalmau BFS, Munoz S. Multipler sclerosis in ophtalmology: beyond optic neuritis. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(2):70-76.
- Antonovsky A, Leibowitz U, Smith HA, Medalie JM, Balogh M, Kats R ve ark. Epidemiologic study of multiple sclerosis in Israel. I. An overall review of methods and findings. *Arch Neurol*. 1965;13: 183–193.
- Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. *Semin Neurol*. 2016;36(2):103-114).
- Balci S, Kose AO, Yenerel NM. The effect of optic neuritis attacks on choroidal vascularity index in patients with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(8):2413-2424.
- Berkovich RR. Acute multiple sclerosis relapse. *Continuum (Minneap, Minn)*. 2016;22(3):799-814.
- Branchini L, Regatieri CV, Moreno IF, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*. 2012;119(1):119-23.
- Brandt AU, Martinez-Lapiscina EH, Nolan R, Saidha S. Monitoring the course of MS with optical coherence tomography. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(4):15.
- Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):884-888.

- Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A ve ark. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66: 1366–1372.
- Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10(3):161-86.
- Collins CDE, Ivry B, Bowen JD, Cheng EM, Dobson R, Goodin DS ve ark. A comparative analysis of Patient-Reported Expanded Disability Status Scale tools. *Mult Scler.* 2016;22(10):1349-58.
- Costello FE, Klistorner A, Kardon R. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Ophthalmic Surg, Lasers Imaging.* 2011;42: S28–40.
- Davies EC, Galetta KM, Sackel DJ, Talman LS, Frohman EM, Calabresi PA ve ark. Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral-domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: application of a high-precision manual estimation technique. *J Neuroophthalmol.* 2011; 31(3): 260-4.
- Doğan Ü, Ulaş F, Türkoğlu ŞA, Ögün MN, Ağca S. Eyes are mirror of the brain: comparison of multiple sclerosis patients and healthy controls using OCT. *Int J Neurosci.* 2019 ;129(9):848-855.
- El-Ashry M, Hegde V, James P, Pagliarini S. Analysis of macular thickness in British population using optical coherence tomography (OCT): An emphasis on interocular symmetry. *Curr Eye Res.* 2008; 33: 693–9.
- Fawcett TN, Lucas M. Multiple sclerosis: Living the reality. *Br J Nurs.*2006;15(1);46-51.
- Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML ve ark. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2006;113(02):324–332.
- Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1965;15: 1–161.

- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:942–955.
- Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science.* 1985;230:1043–1045.
- Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical coherence tomography(OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics.* 2011;8(1):117-32.
- Garcia-Martin E, Pueyo V, Martin J, Almarcegui C, Ara JR, Dolz I, ve ark. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20: 167–73.
- Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J ve ark. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2014;121(2):573-9.
- Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and behavior,* 2015; 5(9), e00362.
- Garlı M, Kurna SA, Alış A, Akın Çakır E, Yükselen NP, Açıkalin B. Evaluation of peripapillary and subfoveal choroidal vascularity index in patients with multiple sclerosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022; 102810
- Gelfand JM, Nolan R, Schwarz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain.* 2012;135:1786–93.
- Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med.* 1999;5: 170-5.
- Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health.* 2001;92: 281-5.
- Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, Aslani S. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res.* 2019;68(1):25-38.

- Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ ve ark. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69(16):1603–1609.
- Graetz C, Gröger A, Luessi F, Salmen A, Zöller D, Schultz J ve ark. Association of smoking but not HLA-DRB1*15:01, APOE or body mass index with brain atrophy in early multiple sclerosis. *Mult Scler*.2019;25(5):661-668.
- Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1591–1601.
- Guillemin F, Baumann C, Epstein J, Kerschen P, Garot T, Mathey G ve ark. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2017;48: 179–187.
- Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal anatomy and pathology. *Dev Ophthalmol*. 2016;55: 7-17.
- Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2004;113(6): 788–94.
- Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380-1390.
- Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurosci*. 2002;3: 291–301.
- Hoff JM, Dhayalan M, Midelfart A, Tharaldsen AR, Bo L. Visual dysfunction in multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(11).
- Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3876-80.
- Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology*. 1976;26(6 PT2):26–8.
- Ivernizzi A, Cigada M, Savoldi L, Cavuto S, Fontana L, Cimino K. In vivo analysis of the iris thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1245–1249

- Jancevski M, Foster CS. Anterior segment optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol.* 2010;25(5-6):317-23.
- Kallenbach K, Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol.* 2007; 14(08): 841–849.
- Kanamori A, Escano MF, Eno A, Nakamura M, Maeda H, Seya R ve ark. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica.* 2003;217:273–8.
- Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49: 134-42.
- Kim M, Kim SS, Kwon HJ, Koh HJ, Lee SC. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(12):7710-7.
- Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA ve ark. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature.* 2013;496(7446):518–22.
- Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(9):a028928.
- Kucharczuk J. Ocena grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki oraz grubości i objętości plamki w oczach chorych ze stwardnieniem rozsianym za pomocą spektralnej optycznej koherentnej tomografii (Doctoral dissertation).2012.
- Kupersmith MJ, Garvin MK, Wang JK, Durbin M, Kardon R. Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. *Mult Scler.* 2016;22: 641–8.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33: 1444–1452.
- Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlevski S, Brassat D, de Seze J ve ark. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: Follow-up of 70 patients. *Arch Neurol.* 2009;66: 841–846.

- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46: 907–911.
- Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61: 1528–1532.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ ve ark. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83: 278–286.
- Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*. 2013;136(Pt 7):2298–304.
- Masala A, Mola ID, Cellerino M, Pera V, Vagge A, Uccelli A ve ark. Choroidal Thickness in Multiple Sclerosis: An Optical Coherence Tomography Study. *J Clin Neurol*. 2022;18(3):334-342.
- Mi S, Miller RH, Lee X, Scott LM, Morskaya SS, Shao Z ve ark. LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes. *Nat Neurosci*. 2005; 8:745-51.
- Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005; 233: 93 – 97.
- Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11: 157–169.
- Michel L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6): 372-377.
- Minakaran N, de Carvalho ER, Petzold A, Wong SH. Optical coherence tomography(OCT) in neuroophthalmology. *Eye(Lond)*. 2021;35(1):17-32.
- Modrzejewska M, Karczewicz D, Wilk G. Assessment of blood flow velocity in eyeball arteries in multiple sclerosis patients with past retrobulbar optic neuritis in color Doppler ultrasonography. *Klin Ocz*. 2007;109(4-6):183–186.

- Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR ve ark. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2012;72(2):234–240.
- Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci.* 2009;277: S3-S8.
- Namaka M, Truscott D, Leong C, Grossberndt A, Klassen D. Multiple sclerosis: etiology and treatment strategies. *Consult Pharm.* 2008;23(11): 886-896.
- Narayanan D, Cheng H, Bonem KN, Saenz R, Tang RA, Frishman LJ. Tracking changes over time in retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(10):1331–41.
- Neuhuber W, Schrödl F. Autonomşc control of the eye and the iris. *Auton Neurosci.* 2011;165(1):67-79.
- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-68.
- O'Connor K, Bar-Or CA, Hafler DA. The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *J. Clin. Immunol.* 2001;21: 81–92.
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS ve ark. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2009;72: 800–805.
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M ve ark. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE.* 2014;9: e90509.
- Ozer MD, Kebapci F, Batur M, Seven E, Tekin S. In vivo analysis and comparison of anterior segment structures of both eyes in unilateral Fuchs' uveitis syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(7):1489-1498.
- Ozer MD, Batur M, Tekin S, Seven E, Kebapci F, Bilmez R. The depigmentation degree of iris pigment epithelium in pseudoexfoliation syndrome. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021; 36: 102508.

- Pache M, Kaiser HJ, Akhalbedashvili N, Lienert C, Dubler B, Kappos L ve ark. Extraocular blood flow and endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2003;49(3):164–168.
- Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, ve ark. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 2520–7.
- Popescu DP, Choo-Smith LP, Flueraru C, Mao Y, Chang S, Disano J ve ark. Optical coherence tomography: fundamental principles, instrumental designs and biomedical applications. *Biophys Rev.* 2011;3(3):155.
- Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handb Clin Neurol.* 2011;102:3-19.
- Prieto JF, Dios E, Gutierrez JM, Mayo A, Calonge M, Herreras JM. Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9: 93–102.
- Prineas JW, Graham JS. Multiple sclerosis: capping of surface immunoglobulin G on macrophages engaged in myelin breakdown. *Ann Neurol.* 1981;10: 149-58.
- Pro MJ, Pons ME, Liebmann JM, Ritch R, Zafar S, Lefton D, ve ark. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2006;250:114–9.
- Putnam NM, Hofer HJ, Doble N, Chen L, Carroll J, Williams DR. The locus of fixation and the foveal cone mosaic. *J Vis.* 2005;5: 632–9.
- Raine CS, Scheinberg L, Waltz JM. Multiple sclerosis: oligodendrocyte survival and proliferation in an active, established lesion. *Lab Invest.* 1981;45: 534-46.
- Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PGH, de Jong P. 1994. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in aging. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994;35(6):2857-64.
- Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Seigo MA, Eckstein C ve ark. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology.* 2013;80(1):47-54.

- Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* 2006;5: 343–354.
- Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain.*1993;116:117–134.
- Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA ve ark. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler.* 2011;17(12): 1449-63.
- Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, ve ark. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2012;11: 963–72.
- Schiess N, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2016;36(4):350-6.
- Scolding N, Franklin R, Stevens S, Heldin CH, Compston A, Newcombe J. Oligodendrocyte progenitors are present in the normal adult human CNS and in the lesions of multiple sclerosis. *Brain.* 1998;121:2221-8.
- Selhorst JB, Chen Y. The optic nerve. *Semin Neurol.* 2009;29(1):29-35.
- Selter CR, Hemmer B. Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis. *Immuno. Targets Therapy.* 2013;2: 21–30.
- Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, AL-Sabbagh A. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: Expert panel consensus. *J Neurol Sci.* 263 2007;263(1-2): 3–14.
- Smith GH, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011;72(10):M146-51.
- Sobel R, Moore W. Demyelinating diseases. *Greenfield's neuropathology*, London, UK: Oxford Univ. 2008; Press 2: 1513–1608.
- Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2019;25(3):611-635.

Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Uchino E, Terasaki H ve ark. Choroidal structure in normal eyes and after photodynamic therapy determined by binarization of optical coherence tomographic images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(6):3893–3899.

Sorensen TL, Frederikson JL, Bronnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology.* 1999;53: 473–478.

Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology.* 2008;146(4):496–500.

Sturm RA, Larsson M. Genetics of human iris colour and patterns. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22(5):544-62.

Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E ve ark. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain.* 2012;135(Pt 2):521–533.

Temel E, Aşıkgarip N, Koçak Y, Örnek K, Kocamış Ö, Özcan G. Analysis of choroidal vascularity index in multiple sclerosis patients without optic neuritis attack. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;38: 102823.

Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Miñjana R, Rio J, Auger C ve ark. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010;75: 1933–1938.

Toussaint D, Périer O, Verstappen A, Bervoets S. Clinicopathological study of the visual pathways, eyes, and cerebral hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis. *J Clin Neuroophthalmol.* 1983;3: 211–20.

Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ ve ark. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Annals of Neurology.* 2005;58(3):383–391.

Trip SA., Wheeler-Kingshott C, Jones SJ, Li WY, Barker GJ, Thompson AJ ve ark. (2006). Optic nerve diffusion tensor imaging in optic neuritis. *Neuroimage.* 2006; 30(2): 498–505.

- Tsang SH, Sharma T. Retinal Histology and Anatomical Landmarks. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:3-5.
- Yamout B, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018;38(2):212-225.
- Yong VW. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 2004;10:11–27.
- Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb M, Nickla D, Marran L ve ark. 1995. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res.* 1995;35(1):37-50.
- Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP ve ark. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;50: 3432–3437.
- Wolswijk G. Oligodendrocyte survival, loss and birth in lesions of chronicstage multiple sclerosis. *Brain.* 2000;123: 105-15.
- Xie R, Qiu B, Chhablani J, Zhang X. Evaluation of Choroidal Thickness Using Optical Coherent Tomography: A Review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8: 783519.
- Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S ve ark.. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;282: 21–7.
- Zeydan B, Kantarci OH. Progressive Forms of Multiple Sclerosis: Distinct Entity or Age-Dependent Phenomena. *Neurol Clin.* 2018;36(1):163-171.
- Zhang T, Tremlett H, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Bhan V ve ark. Effects of physical comorbidities on disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90(5):e419-e427.

MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA ÖN VE ARKA SEGMENT GÖZ BULGULARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 9	% 8	% 4	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

9	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	<% 1
11	Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
12	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<% 1
13	www.akilciilac.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	docplayer.net İnternet Kaynağı	<% 1
16	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
17	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	acikerisim.kku.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
19	utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
20	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1

21	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
22	Murat Garlı, Sevda Aydın Kurna, Abdülkadir Alış, Esra Akın Çakır, Nihan Parasız Yükselen, Banu Açıkalın. "Evaluation of peripapillary and subfoveal choroidal vascularity index in patients with multiple sclerosis", Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2022 Yayın	<% 1
23	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
25	acikerisim.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
27	thejcn.com İnternet Kaynağı	<% 1
28	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
29	Submitted to İstanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
30	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1

		<% 1
31	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı	<% 1
32	"Sözlü Sunum Özetleri / Abstracts of Oral Presentations", Turkish Journal of Biochemistry, 2016 Yayın	<% 1
33	Ahmet ÖZKAĞNICI, Mine TOKGÖZ. "Assessment of Macula and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness with Optical Coherence Tomography in Myopia", Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2012 Yayın	<% 1
34	guncelretina.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
36	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
37	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<% 1
38	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1

39	tr.strephonsays.com İnternet Kaynağı	<% 1
40	www.ulusaltezmerkezi.net İnternet Kaynağı	<% 1
41	acikerisim.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
42	core.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
43	hastane.yyu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
44	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	openaccess.firat.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
46	tr.aaptschool.com İnternet Kaynağı	<% 1
47	İNAN, Sibel. "Retina anatomisi", Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2014. Yayın	<% 1
48	Deniz YORULMAZ, Hilal KURT SEZER. "Investigation of Death Anxiety and Affecting Factors of Nurses and Doctors' Working in a State Hospital: Artvin Example", Journal of Traditional Medical Complementary Therapies, 2020	<% 1

Yayın

49	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
50	refubium.fu-berlin.de İnternet Kaynağı	<% 1
51	www.dovepress.com İnternet Kaynağı	<% 1
52	www.jsikworld.com İnternet Kaynağı	<% 1
53	1d89097f-9d02-4a53-bbe8-961b97c7793d.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
54	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
55	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
56	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
57	www.akademikbilgisistemi.com İnternet Kaynağı	<% 1
58	www.isarder.org İnternet Kaynağı	<% 1
59	www.medinfo.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

60	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
61	ssmj.ru İnternet Kaynağı	<% 1
62	www.mynet.com İnternet Kaynağı	<% 1
63	www.noropsikiyatriarsivi.com İnternet Kaynağı	<% 1
64	www.readperiodicals.com İnternet Kaynağı	<% 1
65	Fraser, C.L.. "Multifocal Visual Evoked Potential Analysis of Inflammatory or Demyelinating Optic Neuritis", <i>Ophthalmology</i> , 200602 Yayın	<% 1
66	Liyan Agrin ÖZDOĞAN, Yeliz GÜVEN, Oya AKTÖREN. "Mobile Applications in Dentistry: Traditional Review", <i>Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences</i> , 2022 Yayın	<% 1
67	Practical Management of Pediatric Ocular Disorders and Strabismus, 2016. Yayın	<% 1