



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**MS HASTALARINDA D VİTAMİN DEĞERLERİ VE OPTİK
KOHERANS TOMOGRAFİ (OKT) İLE BELİRLENMİŞ
RETİNAL SİNİR LİF TABAKASI (RSLT) ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr Mehmet Yalman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**MS HASTALARINDA D VİTAMİN DEĞERLERİ VE OPTİK
KOHERANS TOMOGRAFİ (OKT) İLE BELİRLENMİŞ
RETİNAL SİNİR LİF TABAKASI (RSLT) ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr Mehmet Yalman

Tez Danışmanı : Prof Dr Fatma Münevver Gökyiğit

Eğitim Sorumlusu : Prof Dr Fatma Münevver Gökyiğit

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL /2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesinden faydalandığım uzmanlık tezimin her aşamasında yanımda olan tez danışmanım, hocam Prof. Dr. Fatma Münevver Gökyiğit'e,

Emekli olmadan önce tez danışmanım olan, ayrıldıktan sonra bile bizle olan ilgisini ve iletişimini kesmeyen, uzmanlık yolunda çok fazla desteğini gördüğüm Uzm. Dr. Şahinde Fazilet HIZ' a

Tez yazımı sırasında sıkça rahatsız ettiğim, engin tecrübesinden faydalandığım Doç. Dr. Yıldızhan Şengül'e,

Birlikte çalıştığım uzman ve asistan tüm ekip arkadaşlarıma ve sekreterimiz Nergis Güngör' e teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Multiple Skleroz.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji	4
2.1.2 Genetik.....	6
2.1.3 Patofizyoloji	6
2.1.4 Patogenez	7
2.1.5 Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.1.5.2 Ağrı ve Peroksizmal Belirtiler	9
2.1.5.3 Motor Belirti ve Bulgular.....	10
2.1.5.4 Görsel Belirti ve Bulgular	10
2.1.5.7 Duygulanım bozuklukları	12
2.1.5.8 Patolojik yorgunluk.....	12
2.1.5.10 Cinsel işlev Bozuklukları	13
2.1.5.11 Mide Barsak Sorunları:.....	13
2.1.6 Klinik Seyir	14
2.1.7 Tanı.....	14
2.1.8 Klinik İzole Sendrom.....	18
2.1.9 Ayırıcı Tanı	18
2.1.10 Tanıya yardımcı inceleme yöntemleri	20
2.1.10.1 Kan Tetkikleri:	20
2.1.10.2 Radyolojik Görüntülemeler	20
2.1.10.3 BOS Analizi	21

2.1.10.4 Uyarılmış Potansiyeller	21
2.1.10.5 Kognitif Testler	22
2.1.11 MS Tedavisi	22
2.1.11.1 Atak Tedavisi	22
2.1.11.2.Hastalık Sürecini Değiştirmeye Yönelik Tedaviler	23
2.2 Optik Koherens Tomografi (OKT)	33
2.3 D Vitamini.....	36
2.3.1 D Vitamini Metabolizması ve MS de yeri	37
2.3.2 D Vitamin Eksikliği	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
3.1 Materyal ve Metod	38
3.2. İstatistiksel Analiz:	39
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA	50
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	53
7.KAYNAKLAR	55
EK 1.....	62



KISALTMALAR

MS:Multiple Skleroz

RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multiple Skleroz

PPMS: Primer Progresif Multiple Skleroz

EDSS: Expanded Disability Status Scale

OKT: Optik Koherans Tomografi

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

RSLTK Retinal Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

SSS: Santral Sinir Sistemi

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

ON: Optik Nörit

AİON: Anterior İskemik Optik Nöropati

VEP: Visual Evoked Potentials

OKB: Oligoklonal Bant

PML: Progresif Multifokal Lökoensefalopati

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: Schumacher tanı kriterleri.....	15
Tablo 2: Mc Donald 2017 tanı kriterleri	17
Tablo 3: D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası karşılaştırılması	42
Tablo 4: 20-30 yaş ve 30-40 yaş grupları olarak bölünen hastalarda, total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası karşılaştırılması	45
Tablo 5: Multiple skleroz tanısı konmasının üzerinden 1 yıl geçmemiş hastalarda D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırılması.....	49
Şekil 1: OKT kullanılarak gösterilen invivo retina tabakaları	35
Şekil 2: Makulada retinal tabakaların segmentasyonu	35
Şekil 3: OKT de RNLF kanlığının 4 kadranda ve 12 saat diliminde gösterilmesi	36
Şekil 4: OKT de RNFL kalınlığının TSNIT haritasında gösterilmesi(OKT: Optik Koherans Tomografi, RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer)	36
Şekil 5: Çalışmaya katılan hastalar arasındaki kadın ve erkek sayısı.....	40
Şekil 6: D vitamini eksik olan ile normal olan grup arasındaki yaş karşılaştırması	41
Şekil 7: D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası karşılaştırılması	43
Şekil 8: Total retinal sinir lifi tabakası kanlınlığı ile D vitamini arasında korelasyon grafiğı(RNLF: Retinal Nerve Fiber Layer)	43
Şekil 9: 20-30 yaş grubunda D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırılması	46
Şekil 10: 30-40 yaş grubunda D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırılması	46
Şekil 11: 20-30 yaş arasında total retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ile D vitamini arasında korelasyon grafiğı(RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer)	47
Şekil 12: 30-40 yaş arasında total retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ile D vitamini arasında korelasyon grafiğı(RNFL Retinal Nerve Fiber Layer)	48

Şekil 13: Multiple Skleroz tanısı konmasının üzerinden 1 yıl geçmemiş hastalarda D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırılması.....49





ÖZET

Bu araştırmada optik nörİtt geçİrmemiş MS tanılı hastalarda D vitamin düşüklüğünün RNFL tabakası üzerine etkisinin saptanması amaçlandı.

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 70 hasta (120 göz) prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. D vitamini değeri 30 ng/ml den eksik olan hastalar düşük, üstünde olan hastalar normal olarak kabul edildi. Çalışmamızdaki hastaların 54 (%77.1)'ünde D vitamini düşük , 16 (%22.9)'sında ise D vitamini normaldi. D vitamini eksik olan grup ile normal olan grup arasında RSLT kalınlıkları hem total olarak hem de dört kadranda ayrı ayrı karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırmada total RSLT kalınlığı totalde ($p=0,7$) ile, temporal kadranda ($p=0,9$), nazal kadranda ($p=0,1$), süperior kadranda ($p=0,2$), inferior kadranda ($p=0,4$) ile her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Yaşın RSLT üzerindeki etkisinden dolayı hastalar 20-30 ve 30-40 şeklinde yaş gruplarına ayrıldı. Ancak yapılan yaş gruplamasında da D vitamini eksik olan ve normal olan grup arasında RSLT değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı.

ABSTRACT

In this study, it was aimed to determine the effect of low vitamin D on the RNFL layer in patients with MS without optic neuritis. Seventy patients (120 eyes) who applied to Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital were prospectively included in the study. Patients less than 30 ng/ml were considered low, and patients with a vitamin D value below 30 ng/ml were considered normal. Vitamin D was low in 54 (77.1%) of the patients in our study, and vitamin D was normal in 16 (22.9%) patients. RNFL thicknesses were compared between the vitamin D deficient group and the normal group, both in total and in the four quadrants separately. In comparisons, total RNFL thickness was found in the total group ($p=0.7$), in the temporal quadrant ($p=0.9$), in the nasal quadrant ($p=0.1$), in the superior quadrant ($p=0.2$), and in the inferior quadrant ($p=0.4$), no significant difference was found between the two groups. Due to the effect of age on RNFL, patients were divided into age groups of 20-30 and 30-40. However, in the age grouping, there was no significant difference in RNFL values between the vitamin D deficient and normal groups.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin (SSS); demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve inflamasyonu ile karakterize; ön planda beyaz cevherin tutulduğu, korteksi, derin gri cevheri de etkileyebilen kronik nörodejeneratif bir hastalıktır[1]. Etiyolojisi yapılan pek çok araştırmaya rağmen henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. Birçok otoimmün mekanizmaların aksonal hasarlanma ve demiyelinizasyona yol açtığı son yıllardaki araştırmalarla gösterilmiştir[2]. Tanı konma yaşı genellikle 15-50 yaş aralığında olup ortalama tanı konma yaşı 30"dur. 50 yıl sonrasında ve 15 yaş öncesinde semptomların ortaya çıkması nadir görülmektedir. Erkeklerle oranla kadınlarda 2 kat daha sıklıkla görülür [3].

Hastalığın etiyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol aldığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur[4]. Ayrıca dünya üzerinde bakıldığında, düşük, orta ve yüksek riskli coğrafi bölgelerin mevcut olduğu ve hastalığın beyaz ırkta siyah ve sarı ırka oranla kıyaslandığında daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir [3][5]. Ülkemizde, hastalığın daha fazla görüldüğü Kuzey ülkeleri ile daha az görülen Asya ülkeleri arasında geçiş bölgesinde yer aldığı ve vaka sayısı da buna uygun olarak daha ortalarda seyrettiği; yaklaşık olarak 2000- 2500 kişide bir MS görüldüğü tahmin edilmektedir [3].

MS lezyonları histopatolojik olarak incelendiğinde demiyelinizasyon, fokal inflamasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, nörodejenerasyon ve reaktif astrogliazis görülmektedir[1]. Ön plandaki sürecin inflamasyon olduğu çok uzun senelerdir bilinse de son zamanlardaki araştırmalar erken dönemde dahi aksonal kaybın başladığını göstermektedir[6].

Hastalığın belirti ve bulguları SSS' de oluşan nöropatolojik değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar; hastalık SSS' nin birçok bölgesini etkilediği için de çok farklı klinik görünümle karşımıza çıkabilir.MS seyrinde en sık görülen klinik belirti %35 oranla bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük iken, bunu %20 oranla optik norit ,%10 oranla parestezi takip etmektedir.Daha az sıklıkla diplopi, vertigo, mesane problemleri ve diğer bazı klinik tablolarda görülebilmektedir.

Optik Nöropati hastaların %20'sinde MS'in başlangıç belirtisidir, %50'den fazla hastada yaşamı sırasında bir optik nöropati atağı geliştirir. En sık karşılaşılan

belirti birkaç gün içerisinde gelişen bir gözde görme azalmasıdır. Özellikle göz hareketleri sırasında, göz çevresinde ağrıya görsel belirtiler eşlik edebilir. Bilateral eşzamanlı optik nevrit erişkinlerde sık rastlanmaz. Çocukların ve Asya'lı hastaların daha sıklıkla bilateral optik nevrit gösterdiği bildirilmiştir[7]. Muayenede afferent pupilla defekti, görme keskinliğinin azalması, renk algılanmasında bozulma ve sıklıkla bir merkezi skotom ortaya konur. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir, fakat bazen daha çok çocuklarda olmak üzere papillit (anterior disködem) ya da venöz kılflanma (periflebit) tespit edilebilir.

MS hastalarında optik sinir sık etkilenir. Klinik olarak öykü belirtmeyen hastada bile otopsi çalışmalarında optik sinirlerin etkilenmiş olduğu görülmüştür(%94-99)[8]. Optik koherens tomografi (OKT), son yıllarda MS hastalarında sık olarak kullanılan bir tekniktir. OKT, fundusa gönderilen ışığın retina katmanlarının kalınlığı ile bağlantılı olarak değişen hızda geri yansımaları ve alet tarafından yansıyan ışığın tekrar ölçülmesi prensibi ile çalışır. OKT bulguları ile MS hastalığının süresi, hastalığın klinik gidişi, özürüllük, MRG ve VEP bulguları arasında bir bağlantı olduğu yapılan çalışmalarca belirtilmiştir.

Vitamin D yağda eriyebilen vitaminler arasında yer alır. Diğer bir özelliği de vücutta üretilen hormon ve hormon öncülleri olan bir grup steroldür. D vitamininin en iyi bilinen fonksiyonu fosfor ve kalsiyum homeostazını korumasıdır[9]. Bununla beraber yeni yapılan araştırmalar ile D vitamininin eksikliğinin yaygın kanserler, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıklarında dahil olduğu birçok hastalıkla ilişkisinin olduğu ortaya konulmuştur[10, 11]. D vitamininin, MS patogeneğinde yer alan inflamasyon, demiyelizasyon ve aksonal hasar üzerinde modüle edici bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir[12, 13]

Bu bilgiler ışığında, bu araştırmada MS tanılı hastalarda D vitamin düşüklüğünün retinal sinir lifi tabakası (RSLT) üzerine etkisinin saptanması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Multiple Skleroz

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin (SSS); demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve inflamasyonu ile karakterize, ön planda beyaz cevherin tutulduğu, korteksi, derin gri cevheri de etkileyebilen kronik nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. Etiyolojisi yapılan pek çok araştırmaya rağmen henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. Birçok otoimmün mekanizmaların aksonal hasarlanma ve demiyelinizasyona yol açtığı son yıllardaki araştırmalarla gösterilmiştir [2]. Tanı konma yaşı genellikle 15-50 yaş aralığında olup ortalama tanı konma yaşı 30"dur. 50 yaş sonrasında ve 15 yaş öncesinde semptomların ortaya çıkması nadir görülmektedir. Erkeklerle oranla kadınlarda 2 kat daha sıklıkla görülmektedir [3].

Multiple skleroz yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmasına rağmen 1800' lü yılların ilk yarısına ilişkin bilgilerin az olması nedeniyle MS'in nispeten yeni bir hastalık olduğu şeklinde yorumlanır. Oysa 1380-1433 yılları arasında St Lidwina of Schiedam' da yineleyici bir nörolojik hastalık ortaya çıkmış ve bu tablo kuvvetle MS' i düşündürmektedir. Bunu 1842' de Oliver' in bildirisi izler. Bundan kısa süre sonra Carswell 1938 de bir MS olgusunu patoloji atlasında sunmuştur. 1866' da Vulpian bu patolojik tabloya " skleroze en plaque" ismini önermiştir. Jean Martin Charcot multiple skleroz un klinik spektrumu ve histopatolojik görünümünü tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir. İzleyen yıllarda mikroskop, görüntüleme ve immunoloji alanındaki gelişmeler günümüz demiyelizan/dismiyelizan hastalıkların tanımlanmasını sağlamıştır.

Hastalığın etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol aldığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Ayrıca dünya üzerinde bakıldığında, düşük, orta ve yüksek riskli coğrafi bölgelerin mevcut olduğu ve hastalığın beyaz ırkta siyah ve sarı ırka oranla kıyaslandığında daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir[3][5]. Ülkemizde, hastalığın daha fazla görüldüğü Kuzey ülkeleri ile daha az görülen Asya ülkeleri arasında geçiş bölgesinde yer aldığı ve vaka sayısı da buna uygun olarak daha ortalarda seyrettiği; yaklaşık olarak 2000- 2500 kişide bir MS görüldüğü tahmin edilmektedir [3].

Hastalık histopatolojik olarak incelendiğinde demiyelinizasyon, fokal inflamasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, reaktif astrogliazis tespit edilmektedir [1]. Ön planda inflamasyonun olduğu uzun süredir biliniyor olmasına rağmen son yıllarda yapılan bazı çalışmalar akson kaybının da hastalığın başından itibaren görülebileceğini göstermiştir [6]. Bu çalışmalar hastalığın patogenezinde inflamasyon ağırlıklı akut evreyle eş zamanlı olarak aksonal dejenerasyon ve nörodejenerasyonun varlığını göstermiştir [6]].

MS belirti ve bulguları SSS’ de oluşan nöropatolojik değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar; hastalık SSS’ nin birçok bölgesini etkilediği için de çok farklı klinik görünümlemlerle karşımıza çıkabilir. Görme bozuklukları ve somatosensoriel bulgular, lezyonun tuttuğu yere göre değişen ekstremitte güçsüzlükleri, serebellar bulgular, kranial sinir tutulumları, psikiyatrik, kognitif, otonom ve sfinkter bulgularıyla karşılaşılabilir. Buk adar değişik formlarda görülebilen hastalığın, bir hastalık mı yoksa bir hastalıklar topluluğu mu olduğu soruları sorulmaya başlandı. Hastalığı anlamaya çalışmak için sorulan bu sorular sonucunda „MS spektrumu“ kavramı daha fazla tartışılmaya başlanmıştır.

Multiple skleroz hastalığının 3 alt tipi tanımlanmıştır[14]. Bunlar sırasıyla RRMS, belli bir atak ve iyileşme döneminden sonra progresif seyir gösteren SPMS ve hastalığın en başından itibaren ilerleyici seyir gösteren PPMS’ dir . %85 oranında en sık görülen tip RRMS’ tir [14].Doğal seyrine bırakıldığında RRMS hastaların %75’ i Sekonder progresif MS’ e ilerlemektedir [15]. Bu aşamada ataklar halen izlenebilmekle birlikte, klinikte ataklardan bağımsız olarak devam eden bir kötüleşme görülebilmektedir. Progresyon görülen hastalarda EDSS puanı ve özürlülük de seneler içerisinde ilerler. PPMS’ de klinik hastalığın ilk başlarından beri kötüleşmeye başlar ve genellikle yürüme bozulması şeklinde kendini gösterir.

2.1.1 Epidemiyoloji

Multiple Skleroz 20-40 yaş arasında sık görülen bir nörolojik hastalıktır[16]. Hastalık her yaşta görülebilmekle beraber en sık 15 ile 50 yaş arasında görülür[16]. Eğer hastalık 16 yaşından önce görülürse erken başlangıçlı multiple sklerozdan bahsedilir. Kadınlarda erkeklere göre iki kat sıklıkta görülür [3]. Hastalık daha çok Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde daha yüksek

prevalans ile görülmektedir. Türkiye, hastalığın görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır. Sıklığın 2000-2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir [3].

Yapılan göç çalışmalarında eğer kişi 15 yaşından önce göç ettiyse yeni göç ettiği yerin özelliğini gösterdiği bildirilmiştir. Bu gözlem güvenilirliği kesin olmamakla beraber MS patojen edinsel ve çevresel faktörlerin de etkili olduğunu işaret etmektedir.

İrk olarak incelendiğinde multiple skleroz beyazlarda ve Avrupa kökenliler de daha sık görüldüğü bilinmektedir. Afrika’ da MS prevalansı tam bilinmemesine rağmen Amerika'daki siyah ve beyaz ırk karşılaştırıldığında siyah ırkta %50 oranında daha az sıklıkla görüldüğü tespit edilmiştir[3][5].

MS çevresel, genetik ve immünolojik etkenlerin birbiriyle etkileşiminden ortaya çıkmaktadır. Hastalığın genetik yatkınlığın olduğunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan en önemlisi HLA-DR 15 lokusu olmak üzere birçok lokus MS ile ilişkilendirilmiştir[17]. Buna ek olarak MS in belli ırklarda daha fazla görülmesi, belli ailelerde risk oranının artmış olması ve monozigot ikizlerde artmış insidansın tespit edilmiş olması genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bununla beraber monozigotik ikizlerin hepsinde MS konkordansının olmayışı olası diğer sebeplerin önemli olduğunu ortaya koyar.

Bazı araştırmalarda bakteri ve viral enfeksiyonların, çevresel toksinlerin ve beslenmenin de MS gelişiminde ve hastalığın ilerlemesinde rol oynayabileceğine dikkat çekilmiştir[18]. Bilindiği üzere insan ve hayvanlarda bazı viral enfeksiyonlar merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyona sebep olabilmektedir[19]. Ancak bu enfeksiyonları izleyen hastalığın kliniğinin değişken olması ve MS li hastaların beyinlerinde enfeksiyöz materyalin güvenli ve tutarlı bir şekilde elde edilememesi MS ile enfeksiyon ilişkisinin net olarak ortaya konulamamasına neden olmuştur.

Hastalığı etkileyen çevresel faktörler arasında D vitamini, sigara içimi, tuz tüketimi alkol kullanımı erişkin dönemde obezite, organik çözücü ve ağır metal maruziyeti yer almaktadır [17]. Genel insan popülasyona bakıldığında vitamin D düzeyleri sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında özellikle yaz aylarında anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. D vitamini güneş ışığı maruziyeti ile beraber deriden sentezlenmektedir. Vitamini aktif formu dönüştüren enzim, CYP27B1 geni

tarafından kodlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu genin MS ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir[20, 21]. Yine bu durum hastalığın neden Ekvatordan uzaklaştıkça artıyor olabileceği ile uyumludur. Bununla birlikte D vitamini replasmanı yapılması hastalığın riskini azalttığını gösteren bazı çalışmalarda mevcuttur[22, 23]

2.1.2 Genetik

İkiz çalışmaları aile ve olgu çalışmaları ve bazı epidemiyolojik veriler multiple sklerozda multijenik bir yatkınlığın varlığını desteklemektedir[24]. Hastalığın yaklaşık yüzde 20' sinde en az bir akrabada multipl skleroz olduğu gözlenmiştir. Risk kardeşler arasında daha yüksek olup çocuklarda, hala, teyze, amca, dayı ve kuzenlerde daha düşüktür[25, 26]. Genel olarak kardeşlerde multipl skleroz ortaya çıkma olasılığı genel topluma göre 30 50 kat artmıştır[26, 27]. Yapılan asosiyasyon çalışmalarında sınıf 2 grubu kompleksi alelleri DR15 ve DR16 ve aynı bağlantı grubu içerisinde tnfr-alfa y1 kodlayan genler arasında bir ilişki olduğu ortaya koymuştur. Mevcut bulgular multipl sklerozda 50 civarında genin rol oynadığı düşünülmektedir.

2.1.3 Patofizyoloji

Hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamasa da immün sistemin bu patofizyoloji de önemli rolü olduğu bilinmektedir. Multipl sklerozda belirti ve bulgular merkezi sinir sistemi içerisinde inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı süreçlerine bağlı olarak ortaya çıkar. Genel olarak aksonların nispeten korunduğu görülür ancak ayrıntılı patolojik anatomik incelemeler ve gelişmiş MR teknikleri ile akut ataklarda bile multiple skleroz plaklarında orta derecede akson kaybının olabileceği ortaya konmuştur[28]. Demiyelinizasyon akson üzerinde iletimi bozar ve o noktada bir ileti bloğu meydana gelir. Multipl Skleroz da görülen bulgular büyük bir plak bölgesindeki ileti bloğundan gelişebileceği gibi, bir işlevin geçici olarak kötüleşmesi, ileti için güvenlik eşiğinin altına düştüğünü gösterir. Bozulan bu ileti geçici belirtilere yol açabilir. Paroksizmal bozukluklar adı altında toplanan bu belirtiler arasında Lhermitte bulgusu, ağrılı tonik spazmlar, paroksizmal dizartri ve ataksi, diplopi, paroksizmal duyuusal bozukluklar bulunur.

Yapısal değişikliklerin yanında, plak ya da plak çevresinde bağışıklık sistemi hücrelerinden salınan sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri gibi çözünebilen faktörler aksonda işlevsel bozukluklara yol açabilir[28].

MS’de görülen demiyelinizan plaklar her ne kadar fokal gibi görünse de bazı çalışmalar normal gibi görünen beyaz madde alanlarında da değişiklerin olabileceğini göstermiştir. Bu normal görünümlü ak maddede (normal appearing white matter-NAWM), diffüz T hücre infiltrasyonu, mikrogial aktivasyon, gliosis, diffüz aksonal hasar ve nöronal dejenerasyon gösterilmiştir[29, 30]. Bu aksonal yıkımın wallerian dejenarasyonuna sekonder olduğu düşünülür. Bu alanlara yapılan moleküler çalışmalarda MAG düzeyinde azalma, fosfolipaz A2 düzeylerinde değişiklikler, mikrogial aktivasyon ve aksonlarda anormal amiloid prekürsör protein (amiloid precursor proteinAPP) birikimi ve nörofilamentlerde defosforilasyonda artışı ortaya koymaktadır.

2.1.4 Patogenezi

Multiple sklerozun, patolojik ve anatomik işareti serebral ya da medulla spinalisteki plaklarıdır. Beyin inspeksiyonunda atrofi ve ventiküler dilatasyon görülebilirken, medulla spinalisin dışardan makroskopik muayanesinde multiple skleroz plakları görülebilir. Beyin kesitlerinde aktif plaklar sınırları belirsiz pembe-sarı sente görülürken, eski plaklar kirli beyaz-gri renkte ve sınırları belirgin olarak görülür. Plaklar perivenriküler alanda daha sık olmak üzere periventriküler ak madde, beyin sapı ve medulla spinaliste görülebilir.

Akut MS plaklarının en erken bulgularından biri kan beyin bariyerinin bozulmasıdır[31]. Bu durum lezyon patogeneziinde kritik bir basamaktır. İmmunolojik hücreler, sitokin ve kemokinlerinler transendotelial olarak MSS ye geçer[32].Aktif plaklar histolojik olarak incelediğinde perivasküler lenfosit infiltrasyonu, makrofaj ve az sayıda plazma hücrelerin infiltrasyonu tespit edilmiştir [32]. İmmunhistokimyasal çalışmalarda aktif plaklarda sitokinlerin yükselmiş olduğu görülür. Ayrıca plaklarda reaktif astrositler tespit edilir ve oligodendroitlerin sayısı azalmıştır.

Luchinetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plaklarda yaygın remiyelizasyon tespit edilmiştir[33].Biyopsi ve otopsi meteryalinden gelen bilgiler

MS lezyonlarının heterojen olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar 4 farklı tipte patolojik görüntü tanımlamışlardır:

- 1- Başlıca inflamatuvar lezyonlar (Tip 1-2) , ayırt edilebilen öncü hücrelerden kaynaklanan aktif oligodendrositlerin korunması ile birlikte remiyelizasyon gösterirler.
- 2- 2 yaygın oligodendrosit harabiyetiyle beraber viral ve toksik apoptoz ve nekrozlarda görülenlere benzer tablolar (Tip 3 ve 4).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar MS hastalığında gri maddenin de etkilenmiş olduğunu göstermiştir[33]. Korteks ve gri madde lezyonlarında çok miktarda lezyon tespit edilmiştir. Bu çalışma bizlere MS in sadece bir ak madde hastalığı olmadığını göstermiştir.

2.1.5 Klinik Belirti ve Bulgular

MS de belirtiler bireyler arasında farklılık gösterir. Klinik çok odaklı SSS tutulumu, iyileşme ve kötüleşme şeklinde ilerler. SSS de tutulan odağa göre vücutta nöropatolojik değişiklikler ortaya çıkar. Hastalık bundan dolayı çok fazla klinik görünümle karşımıza çıkabilir.

Multiple skleroz da görülen belirti ve bulgular 3 gruba ayrılır. Birincil belirtiler parezi, spastisite, duysal bozukluklar, nöropatik ağrı, dengesizlik, mesane bozuklukları, yorgunluk, cinsel işlev bozuklukları, ve bilişsel işlevlerde bozuklukları içerir. Primer görülen belirtilerin komplikasyonları olan sekonder belirtiler arasında kas kontraktürleri, idrar yolunun infeksiyonları, megakolon, bası yaraları, azalmış kemik kalsifikasyonu ve kas kayıpları sayılabilir. Kronik bir hastalıkla birlikte görülen sosyal, mesleki ve psikolojik sorunlar da MS in üçüncül belirtileri olarak sayılabilir.

Klinikte görülen pekçok bulgu multiple sklerozu düşündürebilir ancak bunlardan hiç biri patognomik değildir. Bazı belirtiler atipik olabileceği gibi bazı belirtiler farklı tanıya da götürebilir. Multipl sklerozda gri maddenin de etkilenmiş olduğu gösterilmişse de belirtiler genelde ak madde lezyonlarına bağlıdır. Hastalığın başlangıç semptomu monosemptomatik veya polisemptomatik olabilir. Birçok hastada belirtiler saatler veya günler içinde ortaya çıkar genel olarak 2-6

hafta sürer ve sonra düzelmeye başlar. Düzelme tam olabileceği gibi atakların %40'ı sekel bırakabilir.

Multiple sklerozda en sık görülen belirtiler arasında görme bozukluğu, kas kuvvetsizliği, duyuusal belirtiler, ataksi, nistagmus, mesane işlev bozukluğu, yorgunluk, vertigo ve bilişsel etkilenme olarak sayılabilirken liste çok uzundur. Sık karşılaştığımız belirtilere teker teker değineceğim.

2.1.5.1 Duysal Belirtiler: Multipl sklerozda en sık karşılaşılan belirtilerindendir. Hemen hemen tüm hastalarda görülebilir. Çoğu zaman bu belirtiler hastalar tarafından önemsenmediğinden dolayı geriye dönük sorgulandığında tespit edilebilir. Duyu kaybı, paresteziler, dizesteziler, ve hiperesteziler sıktır.

Multiple Skleroz hastalarında derin duyu etkilenmesine bağlı özellikle göz kontrolü kalktığında dengesizlik, zaaf, yazı yazmada zorluk, bilgisayar kullanmakta güçlük, düğme ilikleyememe, objeleri tutmakta zorluk görülebilir. Sorumlu lezyon ya spinal yollarda ya da beyin sapındadır. Openheim, kullanılmayan el sendromu çok özgül bir belirtidir.

Hastaların büyük çoğunluğu kalıcı duyu kusuru gösteriler. Bu genellikle alt ekstremitelerde distalde vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma şeklindedir.

2.1.5.2 Ağrı ve Peroksizmal Belirtiler: Multipl sklerozda ağrı çok karakteristik olmamakla beraber genelde alt ekstremitelerde dizestezik ağrı şeklindedir. Hastalarda görülen paroksizmal tonik spazmlar genellikle tek taraf kol ve bacağı etkiler. Kortikospinal trakt boyunca herhangi bir yerden kaynaklanabilir. Genellikle bir atağın düzelme fazında ortaya çıkarlar ve aylar içinde tekrarlayabilirler. 24 saatten uzun süren pek çok paroksizmal olay atak olarak kabul edilir. Multiple sklerozda bunun dışında pek çok duyuusal belirti görülebilir. Karıncalanma yanma kaşınma gibi belirtiler arasında sayılabilir. Bilateral görülen trigeminal nevralji multiple sklerozu düşündürmelidir. Yine Lhermitte bulgusu (boyun fleksiyonu ile uyarılan duysal belirtiler) başka hastalıkların neticesi olabilse de multipl sklerozda da görülebileceği unutulmamalıdır. Hastalarda görülen diğer paroksizmal belirtiler paroksizmal dizatri/ataksi, paroksizmal diskinezi/distoni, ve paroksizmal diplopi sayılabilir Ancak bu bulgulara nadir rastlanılır.

2.1.5.3 Motor Belirti ve Bulgular: Kortikospinal, kortikobulber yolaklar ve serebellar yolların tutulmasına bağlı motor belirti ve bulgular görülür. Tek ekstremitede zaaf sık karşılaşılan bir belirti olmakla beraber paraparezi, hemiparezi ve kuadriparezi görülebilir. Bacaklardaki spastisite yürümeyi ve dengeyi bozabilir. Kasları kullanmamaya bağlı atrofi gelişebilir

Gövde kaslarındaki zaaf postür bozukluklarına sebep olabilir. Medulla spinaliste ki segmental lezyonlar bu duruma sebep olur. Yine bu segmental lezyonlar ve bazı beyin sapı lezyonlarından kaynaklı solunum kaslarında da güçsüzlüğe bağlı solunum bozuklukları ortaya çıkabilir.

2.1.5.4 Görsel Belirti ve Bulgular : Optik nöropati multipl skleroz hastalarında sık bir başlangıç belirtisidir[34, 35]. Multiple Skleroz tanısı konulan hastaların %50 sinden fazlası yaşamı sırasında en az 1 adet optik nöropati atağı geliştirmiştir. Genellikle tek gözde başlayan görme azalması şeklinde kendini gösterir. Ancak bilateral optik nevrit de sık olmamakla beraber görülebilir. Çocuklarda ve Asya ırklarında daha sıklıkla bilateral optik nevrit geçirebilecekleri gösterilmiştir ancak erişkinlerde durum farklıdır[7].

Optik nörit (ON) optik sinirde en sık görülen hastalıktır. Bu hastalık yılda 100 bin de 0,94-2,18 oranında görülür . Çok sık olması nedeni bazen diğer optik nöropatiler de optik nörit tanısı alabilmektedir. Yapılan bir çalışma optik nörit tanısı alan hastaların %10 u yanlış tanı aldığını göstermiştir[36]. Optik sinirde inflamasyona sebep olabilen tüm durumlar optik nevrit olarak adlandırılır. Klinik izole sendrom ve MS ile ilişkili optik nöritler bunun önemli bir kısmını oluşturmaktadır [37, 38]. Devic hastalığı ve MOG ilişkili nöropatilerde de optik nörit görülebilmektedir.

Optik nörit sıklıkla 20-40 yaşlar arasında görülür[40]. Erkeklerle oranla kadınlarda daha sık görülmektedir[40]. İlerde MS geliştirme ihtimali beyin MR daki lezyon yükü ve BOS Oligoklonal Bant pozitifliği ile ilişkilidir [41]. Beyin MR ında lezyon olmayanlarda NMO gelişim riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Tipik bir optik nörit atağı yavaş başlayıp 1-2 hafta içinde vizyon kaybı şeklinde kendini gösterir[39]. Göz hareketleri ile artan periorbital ağrı mevcuttur[39]. Bulanık görme geliştikten sonra ağrı genellikle ortadan kalkar. Tam görme kaybı sık görülmediğinden, bu durum oluştuğunda diğer olası sebepler

düşünülmelidir. 2 haftadan uzun sürmesi halinde optik nörit tanısının hatalı olabileceği düşünülmalıdır.

Hastaların muayenesinde görme keskinliği, rölatif afferent pupil defekti (RAPD), görme alanı ve fundusun değerlendirmek şarttır. Optik nöritte RAPD sık görülür[43]. Ancak, optik nörit bilateral olursa RAPD görülmez. Tutulumun retrobulber olması nedeniyle hastaların çoğunda göz dibi doğaldır. Geri kalan hastaların 1/3 ünde papillit izlenebilir. VEP ve Optik koherans tomografi ile tanıya gitmeye çalışılır[44].

Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bir durum, optik diski besleyen silier arterlerin tıkanması sonucunda anterior iskemik optik nöropati (AION) görülebilir. Bu hastalarda sorun anteriorda olduğundan dolayı papilödem görülür. arteritik veya non-arteritik nedenlerle silier arter tıkanabilir. Arteritik olmayan olgular diyabet, hipertansiyon, ileri yaş, erkek cinsiyet, kalabalık optik disk, uyku apne sendromu, sigara gibi vasküler risk faktörlerine sahip hastalarda görülebilir. Bu hastalarda görme kaybı aniden gelişir ve ağrı beklenmez[45]. Arteritik olan anterior iskemik optik nöropati ise genellikle temporal arterit ile ilişkilidir[46]. Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bir başka hastalıkta Leberin herediter optik nöropatisidir[47]. Mitokondriyal DNA ile kalıtılan genetik bir hastalıktır, erkeklerde daha sık görülür. Yavaş progrese olan santral görme kaybının zamanla diğer göze de geçmesi tipiktir.

Diplopi: MS hastalarında diplopinin en sık sebep mediyal lemniscal yolun etkilendiği internukleer oftalmoplejidir (INO). Kişi de horizontal diplopi görülür. Nörolojik muayenede, lezyonla aynı taraftaki gözde tam olmayan ya da yavaş adduksiyon, karşı gözde ise abduksiyon sırasında nistagmus (paretik nistagmus) ortaya çıkar. İki taraflı INO görülmesi MS ı kuvvetle düşündürür[49]. Nistagmus bozulmuş oküler takip, oküler dismetri, serebellar ve vestibüler yolların tutulumunda tespit edilebilir[50].

Kranial sinir tutulumuna bağlı diplopi MS hastalarında sık görülebilen bir bulgu değildir. Tespit edildiği takdirde sıklıkla n. abducens parezisine bağlı meydana gelir, okülomotor ve troklear sinir tutulumu nadirdir. Beyin sapı tutulumlarında trigeminal sinir de etkilenebilir. N facialis tutulumu ise son derece

nadirdir. Akut tek yanlı işitme kaybı da, oldukça nadir bir belirtidir. Yine hastalığın geç belirtisi olarak 9-10-12. Sinirlerin etkilenmesine bağlı yutma güçlüğü görülebilir.

2.1.5.5 Serebellar Belirti ve Bulgular:Serebellar sendrom multipl sklerozda başlangıç semptomu olarak nadir olmasına rağmen hastalığın seyrinde sıklıkla etkilenir[51]. Belirtiler; dismetri, disdiadokinezi, aksiyon tremoru, kompleks motor hareketlerin bozulması ve denge kaybıdır. Uzun süre multipl skleroz tanısı ile takip edilen hastalar ataksik bir yürüme biçimi ve ataksik dizartri geliştirebilir.

2.1.5.6 Bilişsel İşlev Bozuklukları: Hastaların %40 ile %60' ında kognisyonda bozulma tespit edilir. Kortikal, subkortikal ve limbik sistem yollarının etkilenmiş olmasının bu bozulmaya sebep olduğu düşünülür[52, 53]. Beyin MR da görülen total lezyon yükünün bilişsel bozulmanın derecesi ile bağlantılı olduğu düşünülür[52]. Bu hastalarda beyin atrofisi, genişlemiş ventriküller ve korpus kallozum incelmeleri de görülebilir[52]. Bilişsel etkilenme daha çok progresif formlarda görülür. Multipl Skleroz olgularında en çok etkilenen bilişsel alanlar yakın bellek, dikkat bilgi işlem süreci ve hızı, görsel-mekansal algılanmadır[53]. Entelektüel beceriler ve dilin korunmuş olduğu görülür. Kortikal belirtiler olan afazi, apraksi, agnozi alışılmış bulgular değildir.

2.1.5.7 Duygulanım bozuklukları: Genel Popülasyona oranla multiple Skleroz hastalarında daha sık görülür. Genellikle depresyon biçiminde kendini gösterse de buna anksiyete de eşlik edebilir[54]. Depresyon hastalığın kendisi ile ilişkili olabileceği gibi kullanılan ilaçlar veya özürüllüğe bir reaksiyon olarak da ortaya çıkabilir. Hastalarda emosyonel durum ile ilişkili olmayan uygunsuz ağlama krizleri ve daha az sıklıkla uygunsuz gülme görülebilir. Bu duruma kortikobulber yolların tutulmasının sebep olduğu düşünülür. Bazı hastalarda affektif küntleşme, öföri veya disföri görülebilir[54].

2.1.5.8 Patolojik yorgunluk: Multipl Skleroz hastalarında %65-97 arası görülebilir. Bazı hastalar için bu en önemli belirtidir[55].Hastalar günlük yaşamını anlatırken bezginlik ve tükenmişlikten söz ederler. Hastalar dinlenmekle rahatlamazlar. Patofizyolojisi henüz tam açıklanamamıştır[55].

Hastalarda yorgunluğun 4 türü vardır. Birincisi normal yorgunluk, ikincisi depresyon nedeni ile olan yorgunluk, üçüncüsü etkilenen kasların aşırı kullanımına bağlı yorgunluk, son türü ise halsizlik olarak isimlendirilen ağır bir uyuklama hali şeklinde yorgunluktur[55]. Yorgunluk hastalığının tedavisine bağlı da olabilir. beyindeki atrofi miktarıyla yorgunluk arasında bir ilişki saptanmıştır.

2.1.5.9 Mesane İşlev Bozuklukları: Hastaların %75 inde mesane işlev bozukluğu saptanabilir. Hastalık süresi uzadıkça zaman bu sıklık artar. Hastalığın seyri boyunca herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve genellikle hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde bozar. Bozukluğun kaynağı genellikle medulla spinalis tutulumudur[56]. Ancak medyal frontal bölge etkilenmesi ve pontin yerleşimli lezyonlar da mesane işlev bozukluğu yapabilir[56]. Mesane işlev bozukluğu üç şekilde görülebilir. M. detrüsör kasının hiperaktif veya sfinkter kasının hipoaktif olduğu durumlarda depolama fonksiyon bozukluğu görülür. Bu hastalarda mesane kapasitesi azalmıştır. Bir diğer tipte ise m detrüsör kası hipoaktif veya sfinkter kası hiperkatiftir[56]. Bu hastalarda boşaltım işlevine ait sorunlar olur. Yine bazı hastalarda bu iki tipin kombine şekli görülebilir

2.1.5.10 Cinsel işlev Bozuklukları : Sık karşılaşılan ancak seyrek sözü edilen bir konudur[57]. Genelde mesane sorunlarına eşlik eder. Psikiyatrik kaynaklı olabileceği gibi organik nedenlerden de kaynaklanabilir. Multiple sklerozun tüm tiplerinde görülebileceği gibi en az sıklıkla RRMS te görülür. Hastaların çoğu azalmış cinsel istek bildirirler[57]. Erkeklerin 1/3'ünün de sertleşme sorunu aynı oranda kadınlarda vajinal kayganlıkta değişme sorunu görülür[58].

2.1.5.11 Mide Barsak Sorunları: Hastaların %39-73'ünde görülebilir. Konstipasyon bunlar arasında en sık görülenidir[59]. Diyare ve inkontinans daha az sıklıkla görülür[59]. Pelvik duvar spastisitesi, gastro-kolik refleks azalması, su içmenin azalması, hareket azlığı, karın kaslarındaki güçsüzlük ve kullanılan bazı ilaçlar(antikolinerjikler, antidepresanlar, kalsiyum, antispastikler, narkotikler) konstipasyonun sık görülmesinin sebepleridir.

Diğer Belirtiler: Multipl Skleroz hastalarının %5'inde epileptik nöbetler görülür. Kortikal ve subkortikal lezyonlar bu nöbetler açısından suçlanır[60]. Sekonder jeneralize olan fokal başlangıçlı nöbetler en sık görülenidir[60]. Hastalığın geç döneminde ortaya çıkan nöbetlerin kontrol güçtür.

MS hastalarında migren tipi baş ağrısı ve uykuya dalmada güçlükler de sık görülür.

2.1.6 Klinik Seyir

Multipl skleroz'un doğal seyri başlıca 4 ana grupta toplanır[61]. Mc Alpine tarafından yapılan bu sınıflama halen yoğun olarak kullanılır:

1. Relapsing Remitting MS (RRMS): Atak ve iyileşme dönemleri şeklinde seyreden MS hastaları bu gruba girer[61]. Ataklardan sekel kalabilir ve zamanla özürlülük ilerleyebilir ancak atak olmadığı zaman klinik kendiliğinden progrese olmaz. Ataklar, provake edici bir sebep olmaksızın 24 saati aşan nörolojik fonksiyon kaybının görülmesi olarak tanımlanır

2. Sekonder progresif MS (SPMS): RRMS hastaların yaklaşık %20 si 10 yıl sonra bu sürece girebildiği gösterilmiştir. Özürlülükte ataklardan bağımsız ilerleme görülür[61].

3. Primer progresif MS (PPMS): Multipl skleroz'lu olguların % 15 i bu şekildedir. Başlangıçtan itibaren engelliliğin ilerleyici seyir gösterir[61]. İlerleme dönemlerine hafif iyileşme dönemleri ve plato dönemleri görülebilir.

4. Progresif Relapsing MS (PRMS): Hem atak görülen hem de ataksız dönemde de klinik olarak progrese olan MS hastaları bu kategoriye alınır. Her 20 MS hastasından biri genellikle bu gruptadır.

2.1.7 Tanı

MS te tanıya giderken anamnez ve fizik muayene bulgularının önemli olması kadar pek çok hastalıkla karışabilmesi nedeniye görüntüleme ve laboratuvar bulgularında da yararlanmak gerekir. MR son yıllarda önemi bu açıdan gittikçe artmıştır. Multipl skleroz zamanda ve mekanda dağılımın objektif bir biçimde ortaya konması tanı açısından önemlidir. 1878'te Charcot' un yaptığı tanımlama bu durum üzerine kurulmuştur ve , hala kullanılmaktadır [62]. Tanıda kranyal ve spinal MR görüntülemelerin yanında BOS tetkikleri , uyandırılmış potansiyeller ve laboratuvar tetkikleri kullanılır. 1965 yılında Schumacher tarafından ilk tanı kriterleri tanımlanmıştır .Schumacher tanı kriterleri; klinik bulgular , mekanda yayılım ve zamanda yayılım temelinde olup 14 tanı kriteri tanımlanmış ve diğer hastalıkların da dışlanması gerektiği belirtilmiştir[63](Tablo 1)

Tablo 1: Schumacher tanı kriterleri

-
- 1-Başlangıç yaşının 10 ile 50 yaş arasında olması
 - 2-MSS“ye ait objektif bulguların varlığı
 - 3-Bulguların iki ya da daha fazla bölgeye ait olması
 - 4-İki ya da daha fazla atak öyküsü olması
 - 24 saatten uzun sürmesi
 - Ataklar arası süre 1 aydan uzun sürmesi
 - En az 6 ay süren nörolojik kötüleşmenin olması
 - 5-Tanının nörolog tarafından konulması
 - 6-Başka bir hastalık ile daha iyi açıklanamaması
-

Daha sonra Poser tarafından yayınlanan yeni tanı kriterlerine göre mevcut kriterler geliştirilmiş ve BOS ta Oligoklonal bant (OKB) pozitifliğinin de tanı için gerekli olduğu bildirmiştir. Poser kriterlerinde MS tanısını klinik kesin, klinik olası, laboratuvar destekli kesin, laboratuvar destekli olası MS şeklinde 4 katagoriye ayırmıştır.2001 yılında Mc Donalds kendi tanı kriterlerini yayınlamış, bu kriterler 2005, 2010 ve 2017 de güncellenmiştir[64, 65].2017 Mc Donalds kriterleri günümüz MS tanısında kullanılan kabul görmüş bir tanımlamadır.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan McDonald ölçütleri ağırlıklı olarak MRG'nin değerlendirilmesini esas alır[64]. 2001 yılında yayınlanan McDonald tanı kriterlerinde mekanda yayılım kriterleri şu şekilde belirlenmiştir: 2001 yılında yayımlanan MSS'deki yayılım özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Aşağıdakilerin en az üçü gerekir:

- ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya kontrast tutan ≥ 1 lezyon
- ≥ 3 periventriküler lezyon

- ≥ 1 jukstakortikal lezyon
- ≥ 1 infratentoriyel lezyon

2005 yılında mekanda yayılım kriterleri revize edilmiş ve medulla spinalis lezyonlarının infratentoriyel lezyon sayılabileceği belirtilmiştir. 2010 yılında ise MS in tipik tutulum yaptığı 4 alanın (perivenriküler, jukstakortikal, infratentoriyal ve medulla spinalis) ikisinde T2 de bir veya daha fazla lezyon bulunması kontrast tutmasına bakmaksızın mekânsal yayılım kriterleri açısından yeterli bulunmuştur.

2010 yılı McDonald kriterlerinde zamansal yayılım başlangıçta çekilmiş MRG'den yeni lezyon görülmesi ya da tek bir MR da kontrast tutan ve tutmayan iki lezyonun aynı zamanda görülmesi kabul görmüştür[64].

2017 kriterleri planlanırken 2010 yılı kriterlerinin iyi bir temele oturduğu düşünülüp majör bir değişiklik yapılmamıştır[65]. 2017 yılında yapılan yeni tanımlamada 2010'dan farklı olarak, MR da mekanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak görülebileceği kabul görmüştür.[65, 66]. Bunun dışında, BOS'da OKB nin tespit edilmesi zamanda yayılım kriteri yerine kullanılabileceği kabul görmüştür[65, 67]. Primer progresif MS tanısı koyarken kullanılan lezyonların semptomatik-aseptomatik ayrımı yeni tanımlada yer verilmemiştir[67].(Tablo 2)

Tablo 2: *Mc Donald 2017 tanı kriterleri*

Atak sayısı	Objektif Klinik Bulgu	Tanı için gerekenler
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	-
2 veya daha fazla	1(+öyküde tanımlanan net atak)	-
2 veya daha fazla	1	SSS’de farklı bir yerde lezyona ait yeni bir atak veya MR ile alanda yayılımın gösterilmesi
1	2 veya daha fazla	Zamansal dağılımın yeni klinik atak, MRG veya OKB ile gösterilmesi
1	1	Alansal dağılımın farklı SSS bölgesini etkileyen yeni klinik atak veya MRG ile gösterilmesi ve Zamansal dağılımın yeni klinik atak, MRG veya OKB ile gösterilmesi
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2’si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

2017 yılında yapılan yeni tanımlamada da 2010 kriterlerinde görüldüğü gibi, hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa bile mevcut durumu açıklayacak başka bir sebep yoksa tanı MS olarak kabul edilir. Klinik durumu açıklayacak başka bir hastalık tanısı daha ön planda ise tanı “MS değil”dir. Radyolojik izole sendrom şimdilik bir hastalık olarak tanımlanmamakla beraber, tipik klinik izole sendrom ortaya çıkarması halinde MR bulguları MS i düşündürecek şekilde zamansal ve mekânsal yayılım varsa MS tanısı konulmasını önerilmiştir.

2.1.8 Klinik İzole Sendrom

Klinik izole sendrom (KİS), MS hastalığının genellikle ilk atağıdır[68, 69]. Yani primer progresif MS dışındaki MS alt gruplarının KİS olarak başladığı söylenebilir. Tipik olarak KİS tabloları optik nörit, transvers miyelit veya beyin sapı sendromlarıdır. Bu atak karakteristik olarak inflamatuvar demiyelinizan özellikler gösterir.

Günümüzde MS tedavisine ne zaman başlanması gerektiği konusu hala tartışmalıdır. KİS’li olguların MR incelemesinde T2 lezyon yükü ve BOS’ta OKB pozitifliği mevcut ise KİS’nin MS’in ilk atağı olma olasılığını artırır[68, 70]. Beyin MR, MS gelişme ihtimalini gösterme açısından yardımcı olabilir[68]. MRG’de patoloji olan hastalarda olmayan hastalara göre MS gelişim ihtimali 4 kat fazladır.

Radyolojik incelemeleri ile tanı konamamış, güçlü bir şekilde inflamatuvar bir hastalıktan şüpheleniliyorsa BOS’ ta OKB incelemek ve uyandırılmış potansiyellere bakmak tanı koymada yardımcı olabilir[68].

İsveç’te yapılan bir çalışmada optik nörit atağı geçiren hastaların uzun dönemde 15 yıllık takiplerinde MS gelişme riski %40 olarak saptanmıştır[71]. Tekrarlayan ataklarda MS gelişim ihtimali arttığı tespit edilmiştir. Vitamin D eksikliğinin de KİS ten MS e giden yolu kolaylaştırdığına dair çalışmalar vardır[72].

2.1.9 Ayırıcı Tanı

Multiple skleroz da kesin bir tanı yöntemi olmamakla beraber halen bir dışlama tanısıdır. Multipl skleroz tanısının geniş ayırıcı tanı listesi vardır[73]. Genel

olarak, MSS içerisindeki yayılımı incelikli soruşturmak, klinik ve MRG bulgularının zaman ve MSS de yayılımını ortaya koymak, BOS bulguları ve elektrofizyolojik incelemeler MS tanısı için yeterlidir[73, 74].

Behçet hastalığı bulguları multiple skleroza benzer klinik bulgu ortaya çıkarabilir ancak lezyon tutulumlarının daha çok beyin sapında olması ve beyin omurilik sıvısının daha inflamatuvar olması MS ten ayrılır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında beyinde izole demiyelinizan lezyonlar görülebilir. Yine birçok vaskülit sendrom (Merkezi sinir sistemi Primer anjitisi, poliarteritis nodosa, Wegener granülomatozisi, romatoid artrit, susac sendromu) multipl skleroza benzeyebilir. Lupus ve Sjögren sendromu da ayırıcı tanıda dışlanmalıdır.

Akut dissemine ensefalomyelit(ADEM) genellikle monofazik merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonunun nedenidir. Eş zamanlı ortaya çıkan çok odaklı ak madde lezyonları oluşturur. Multipl sklerozun ilk atağı ile karışabilir. Önceden MS' e ait bulgu olmaksızın AKUT MSS demiyelinizasyonu olan kişilerde ADEM, Balonun konsantrik sklerozu, multipl sklerozun Malburg varyantı gibi diğer klinik tablolar daha olasıdır. Nöromiyelitis optika optik nevrit, miyelit gibi durumlarla multiple sklerozun ayırıcı tanısına girer. Sarkoidoz sinir sistemini birçok şekilde etkileyebilir, multifokal, kortikosteroide yanıtı ak madde lezyonları ile MS i taklit edebilir[73].

.

Lyme hastalığı ve sifiliz çok odaklı ak madde lezyonları yapmaları nedeniyle ayırıcı tanıya giren enfeksiyöz hastalıklardır. HTLV-1 virüsü miyelopati yapabilir, Herpes simpleks virüs ve varisella zoster virüsü akut veya tekrarlayan miyelit yapabilir. Bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde progresif multifokal ensefalopati (PML) ve toksoplazma nörolojik kötüleşmelere sebep olabilir. Yine multifokal kontrast tutulumuna sebep olan tüberküloz da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Metastatik tümörlerin ve multifokal gliomaların multiple skleroza benzeyebileceği bildirilmişse de çok nadirdir. Lenfomalar sıklıkla multipl skleroza benzer özellik gösterebilir, çünkü ak madde lezyonları yapar. Multifokal olabilir ve steroide yanıt verirler. B12 ve E vitamini eksikliği, folik asit eksikliği, kobalamin

metabolizma bozukluğu gibi bazı metabolik hastalıklar da MS' e benzeyebilir. Özellikle kadın hastalarda görülen yineleyici bir hastalık olan leber optik atrofisi multipl skleroz benzerliğinden dolayı dikkate alınmalıdır.

2.1.10 Tanıya yardımcı inceleme yöntemleri

2.1.10.1 Kan Tetkikleri:

Kanda, birçok inflamatuvar, infeksiyöz, hematolojik ve romatolojik markırlara bakmak, ilgili hastalıkları dışlamak açısından hızlı ve etkilidir. Yine kanda vaskülit, paraneoplastik, otoimmün belirteçler tanı ve ayırıcı tanıya katkı sağlar. Vitamin B12, folik asit ve D vitamini yine başlangıçta bakılması gereken tetkiklerdendir[73].

2.1.10.2 Radyolojik Görüntülemeler

MSS patolojilerinde, başvuru olan görüntüleme yöntemleri içinde, demiyelinizan lezyonları etkin şekilde görüntüleyebilen tetkik yöntemi MR'dır[75, 76]. Manyetik rezonans tanı ve ayırıcı tanı yaparken , hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavi takibinin yapılmasında kullanılır[76]..

Kesin MS tanısı konulan hastalarda yapılan beyin MR görüntülemelerinde %85-95 oranında patolojik bulgu saptanmıştır. Azalmış T1 ve artmış T2 sinyalleri artmış su içeriği ile birlikte demiyelinizasyonu gösterir. T1 ağırlıklı serilerde hipointens lezyonlar (kara delik-black hole) olarak adlandırılır ve aksonal kaybı gösterir. Kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilirler[76]. Akut süreçte plaklar fokal inflamasyon alanlarıdır ve bu alanda kan beyin bariyeri yıkılıp ekstrasellüler kompartmanda sıvı içeriği artmaktadır. Akut dönemdeki T2 ağırlıklı kesitlerde milimetrik boyutlu, yuvarlak hiperintens alanlar şeklinde karakterize olmaktadır [72]. Kronik evrede ise lezyonlarda atrofi, periventriküler ak maddede geniş demiyelinizasyon alanları, gliosis ve mikrokistik dejenerasyonu temsil eden kavitasyonlar meydana gelir ve T2 de hiperintens lezyonlar olarak görülür[76]. MS'de spinal kord da tutulabilir. MS lezyonlarının gelişebildiği bir diğer bölge de optik sinirlerdir. [152]. Bu lezyonlar multipl skleroz açısından özgül değildir. Küçük damar hastalığı lyme hastalığı sarkoidoz, lupus, Sjögren sendromu, vaskülitler, ADEM ve bazı enfeksiyonların beyin lezyonları ile benzerlik gösterir. Bu lezyonların sayısına yerine büyüklüğüne ve şekline bakıp değerlendirilir. Lezyonların üçten fazla olması, 6 milimetreden büyük olması oval

veya yarım oval olması, periventriküler ve korpus kallozumla ilişkili olması kuvvetle multipl skleroz düşündüren özelliklerdir.

Hastalığın aktivitesi yapılan beyin MR ile gerek yeni tekrarlayan büyüyen lezyonların gerekse de kontrast tutan lezyonların sayısı ile belirlenir .Hastalık aktivitesini belirlemekte MR sensitif bir yöntem olduğundan dolayı, özürüllüğü takip etmek açısından periyodik MR sık başvurulmuş bir yöntemdir[77].Bazı MR tekniklerinde T2A görüntülemelerde BOS sinyali dışlanıp kontrast duyarlılığı arttırılabilir. Yine başka teknikle yağ sinyalleri baskılanıp optik siniri göstermek kolaylaştırılabilir. MR spektroskopisi ile lezyondaki biyokimyasal değişiklikler belirlenip lezyonuna natürü hakkında bilgi edinilebilir[76, 78].

2.1.10.3 BOS Analizi

Multipl sklerozda BOS analizi değerli bir tanı yöntemidir. Hastaların 1/3 ünde akut atak sırasında BOS ta lenfosit hakimiyeti görülebilir ancak hücre sayısı nadiren 50'yi aşar[79]. Total protein hafifçe yükselebilir[79].BOS ta artmış immunoglobulin sentezinden dolayı gama-globulin oranı yükselir[66, 79]. Multiple skleroz hastalarının %70-90' ında IgG indeksi artmıştır. Beyin omurilik sıvısı proteinlerin ayrılmış bantlarına dayanan oligoklonal bant (OKB) yöntemi önemli bir yöntemdir[66]. Serum ve BOS bantları karşılaştırmalı olarak bakılır. Klinik kesin MS olgularının %96"sında OKB pozitifdir. 5 tipi tanımlanmıştır.

Patern 1: Serum ve BOS örneklerinde bant bulunmaz

Patern 2: BOS"ta izole bantlar vardır, serumda bant bulunmaz (MS de en sık)

Patern 3: BOS"ta izole bantlar yanı sıra, BOS ve serumda eş bantlar bulunur

Patern 4: BOS"ta ve serumda aynı bantlar bulunur

Patern 5: BOS ve serumda monoklonal bantlar bulunur

Patern 1 tamamiyle normal BOS ve serum örneğini göstermektedir. Multiple Skleroz da en sık tip 2 ve 3 görülür ve intratekal IgG sentezini gösterir.Patern 4 te intratekal olmayan IgG sentezi mevcuttur. Paraproteinemi varlığında ise patern 5 saptanır.

2.1.10.4 Uyarılmış Potansiyeller

MS tanısında eskisi kadar olmasa da sık kullanılan tetkiklerdir. Bunlar arasında VEP çok sık kullanılır, P100 latansındaki uzama anlamlı olarak kabul edilir[80, 81].Özellikle optik nörit tanısını tespit etmek için kullanılır[80]. Amplitüd

düşüklüğünü aksonal hasar olarak değerlendirilir. VEP tedavi izleminde de çok önemli yer tutar.

Multimodal uyandırılmış potansiyeller (mmEP); VEP, MEP ve SEP kombinasyonları şeklinde oluşturulur. Tanı ve izlemde kullanılırlar.

2.1.10.5 Kognitif Testler

MS'te kognitif bozukluklar sık görülür. Ancak EDSS ölçeği kognitif bozuklukları değerlendirmemektedir. Bundan dolayı kognisyonu ölçen bazı testler geliştirilmiştir. Bu testler arasında Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (Rao-BRNB) dünyada MS ile ilişkili kognitif bozukluk değerlendirmesi için en sık kullanılan testtir. Günlük klinikte MS' li hastaların bilişini değerlendirmek için nispeten basit bir yöntemdir. Uygulaması uzun sürmez ve özel beceri veya ekipman gerektirmez[82]. Kognisyon değerlendirmesinde kullanılan bir diğer test ise , Minimal Assessment of Cognitive Function in MS'tir (MACFIMS). MACFIMS'nin kuvvetli psikometrik temele dayanır. Tekrarlanan değerlendirmelere uygundur[83]. Ancak bu testlerin uygulanması süresi 1 saati aşmaktadır.Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), MS'te kısa sürede ama güvenli bir şekilde kognisyonu değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.15 dk gibi bir sürede uygulanabilmektedir[84]. BICAMS' in birçok kültürde geçerlilik güvenilirliği çalışılmıştır[84]. Özakbaş ve arkadaşları tarafından 2017 yılında ülkemiz için BICAMS'nin geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır[84].

2.1.11 MS Tedavisi

MS' de tedavi 2 ye ayrılmaktadır. Bunlar akut nörolojik kötüleşmenin olduğu atak tedavisi ve atak sıklığını ve özür lülüğü azaltmaya yönelik koruyucu tedavidir.

2.1.11.1 Atak Tedavisi

Multipl skleroz (MS) hastalığının RRMS formunun temel karakteristik özelliği ataklar ile seyretmesidir. Ayrıca relapsing-progresif ve sekonder progresif seyirli olgularda da ataklar gözlenebilir. MS' de yeni bulguların ortaya çıktığı veya evvelce var olan bulguların arttığı, 24 saatten uzun süre yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır. Her atak için tedavi gerekmez. Genellikle hastada fonksiyonel kayıplara yol açan ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede orta şiddetli veya hastaneye yatırılmayı

gerektirecek ağırlıktaki ataklar tedavi edilme eğilimi vardır. Ancak hastayı rahatsız eden duysal belirtiler ya da araba kullanmak zorunda olan bir kişide diplopi ile sınırlı bir atak ve benzeri durumlarda da atak tedavisi uygulanmaktadır.

Atak Tedavisinde Metilprednisolon: Metilprednisolonun (MP) dokulara yüksek oranda yayılabilir. Oral biyoyararlanımı fazladır.ve ayrıca Kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilir. Steroidlerin MS seyrini etkilememesine rağmen, zamanla semptomları azalttığı, motor işlevi iyileştirdiği ve akut ataklardan kurtulma süresini kısalttığı gösterilmiştir[85]. Ülkemizde oral preparatı olmadığından IV tedavi tercih edilir.1 gr/gün şeklinde 3-10 gün verilir.Bazı ciddi ataklarda 2gr/gün şeklinde tercih eden merkezler de mevcuttur. Genelde sabah saatlerinde 60-120 dk içerisinde verilmesi tercih edilir.

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH): IV metilprednisolon tedavisinden daha az etkili olduğu tespit edilmiştir.28 gün günde 12 mg IM şeklinde verilir. Adrenokortikotropik hormon, venöz erişimi zayıf olan kişilere, kendi kendine enjeksiyon yapmayı tercih edenlere veya kortikosteroidlere zayıf yanıt verenlere reçete edilebilir[85]. Dozun azaltılarak kesilmesi önerilir.

Plazmaferez ve IVIG tedavisi de akut MS tedavisinde tercih edilen diğer seçeneklerdir.

2.1.11.2.Hastalık Sürecini Değiştirmeye Yönelik Tedaviler

MS’ de atak sıklığı özüllülüğü belirlemektedir. Bu yüzden atakları geciktirmek veya atak sıklığını ve şiddetini azaltmak büyük önem taşır[85]. Hastalığın progresyonunu engellemek için uzun dönemde kullanılan ilaçlar bu grupta yer almaktadır.

2.1.11.2.1. RRMS de Birinci Basamak Tedavide kullanılan Enjektabl İmmün Modölatör Tedaviler

Glatiramer asetat ve interferon-beta tedavileri enjeksiyon şeklinde kullanılabilen tedavilerdir. 1. basamakta tercih edilirler.

İnterferonlar Beta uzun vadede RRMS te koruyucu tedavi olarak kullanılırlar. IFN- β ’lar hem atak sıklık ve şiddetini hem de radyolojik olarak da

yeni lezyon gelişimini azaltıcı yönde etki yaparlar. IFN- β 1b ve IFN- β 1a olmak üzere iki çeşit IFN- β ürünü mevcuttur.

IFN- β potansiyel etkileri; T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu, proenflamatuvar sitokin üretimini, kan beyinbariyeri seviyesinde adezyon molekül ekspresyonunu azaltır. Ayrıca T regülatuvar hücre aktivitesini düzenlenler, mikrogliyalarda antijen sunumunu da azaltır. IFN- β 1b 250 μ g subkutan olarak gün aşırı şekilde uygulanır. IFN- β 1a ise 22/44 μ g sc şeklinde haftada 3 defa olarak uygulanır. Grip benzeri semptom, karaciğer enzimlerinde yükselme, enjeksiyon yerinde görülen reaksiyonlar en sık görülen yan etkilerdir.

Glatiramer Asetat hem kazanılmış hem de doğal immünite üzerinde etkilidir. Kanda antienflamatuvar T-helper-2 hücrelerini indükler. Aynı zamanda antijen sunan hücreler CD4+ Th hücreler, CD8+ T sitotoksik hücreler, pro-enflamatuvar (Th1/Th17) hücrelerin anti-enflamasyon yönünde devreye olmalarını sağlar. Hergün 20 mg/sc uygulanabileceği gibi haftada 3 kez 40 mg/sc şeklinde uygulanabilmektedir. Yan etkileri, enjeksiyon yerinin reaksiyonları, lipoatrofi, allerjik reaksiyon, terlemede artma şeklindedir[85]. Lenfopeni görülmez[86].

2.1.11.2.2 MS' de Oral Tedaviler

Teriflunomid dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşür şekilde bloke ederek, de novo pirimidin sentezini bozar. Bu sayede hızlı şekilde çoğalabilen T ve B lenfositlerinin oluşumunu bloke etmiş olur.. Teriflunomidin yarılanma süresine 19 günde ulaşır. Kararlı plazma konsantrasyonuna ise üç ayda varır. RRMS" in yanısıra SPMS hastalarında dahil edildiği bir çalışmada 7 mg/gün ve 14 mg/gün teriflunomid, plasebo grupları ile karşılaştırılmış, her iki ilaç alan grupta da plaseboya oranla kontrast tutan MR lezyonlarında % 60 oranında bir azalma ve lezyon yükünde azalma saptanmıştır. (176). İlacın sadece 1 mg'lik tablet formu ülkemizde temin edilebilmektedir. Günde 1 adet alınır. Baş ağrısı, mide bulantısı, ishal, eklem ağrısı, saçın dökülmesi, tansiyonda yükselme, transaminazlarda yükselme, toksik hepatit, lenfosit ve nötrofillerde azalma, periferik nöropati tedavi sırasında görülen yan etkileridir[87][88].

Dimetilfumarat fumarik asit esterlerinin oral formudur. RRMS te 1. basamak tedaviler arasındadır. Tedavinin anti-enflamatuvar, nöroprotektif ve antioksidan etkileri mevcuttur. Bir hafta boyunca günde 2 defa 120 mg kullanımı sonrasında günde 2 defa 240 mg dozuna yükseltilerek kullanılır. Bu tedavi ile manyetik rezonans bulgularında düzelme; yeni T2 lezyon miktarında, T1 hipointens lezyon miktarında ve kontrast tutan lezyon sayısında da önemli miktarda azalma olduğu tespit edilmiştir. Ateş yüksekliği, karın ağrısı, ishal, bulantı, lenfopeni, transaminazlarda yükselme, anaflaksi, nadir PML gibi yan etkileri bulunmaktadır[85][89].

Fingolimod endojen sifingozine benzeyen küçük, lipofilik bir moleküldür. Sifingozin kinaz enzimi sifingozini fosforile edererek molekülün hücre zarından ayrılarak sifingozin-1-fosfat (S1P) oluşur[90]. Fingolimod yapısı sifingozine benzer bu nedenle endojen sifingozin kinaz 2 enzimi ile fosforilasyona uğrar ve fingolimod-fosfat oluşur. Fingolimodun başlıca etkilerini S1P reseptörleri üzerinde yapar. S1P reseptörleri lökositin kanda dolaşımı, nöral hücre çoğalması ve işlevleri, endotelin işlevleri, vasküler homeostaz gibi bir çok biyolojik görevde kilit role sahiptir. Lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörlerine etkisi sayesinde fingolimod, T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmasını önler ve MSS'ye girmelerini engeller[85].CCR-7 içermeyen lenfositlerine ise etki etmez ve genel olarak lenfosit işlevleri korunur.

Fingolimod 2010 yılında RRMS için FDA onayı aldıktan sonra, ülkemizde de kullanıma başlanmıştır. 1. basamak tedavilerini en az bir yıl süreyle kullanıp yeterli ve etkili yanıt alamamış hastalarda ikinci basamak ilaç olarak kullanılır. Kullanım dozu 0,5 mg/gün şeklindedir. Daha yüksek dozda kullanımının koruyuculuğu artırmadığı yan etkiyi artırdığı tespit edilmiştir. İlk dozda sonra bradikardi yapıcı etkisi nedeniyle kardiyak değerlendirme şarttır[85].Yine başlanmadan önce varicella zoster(VZV) antikorları bakılmalıdır. Negatif olanlara VZV aşısı yapılır[85]. Makula ödemi açısından hasta takip edilmelidir.

Kladribin adeonozin deaminazı inhibe ederek etki eder. Parenteral olarak uygulanabilen sentetik bir pürin analogudur. Uzun süredir lösemi tedavisinde kullanılmaktadır, oral formu ise MS tedavisi için geliştirilmiştir. Bellek B

hücrelerine spesifik etki ile içlerinde birikerek toksik etki yapar ve böylece lenfosit ölümü gerçekleşir. Bu nedenden dolayı Alemtuzumab ile beraber immun yenileci ilaç olarak anılır. RRMS dışında yapılan çalışmalarda SPMS oldularında da kladribinin faydalı olduğu bir çalışmada bildirilmiştir. 10 mg lik tablet formu bulunmaktadır .0, 1, 12 ve 13. aylarda 3,5mg/kg şeklinde kullanımı mevcuttur[91]. Baş ağrısı, nazofarenjit ve lenfopeni sık görülen yan etkileridir [96]. Enfeksiyon riskinde de ciddi bir artışa sebep olur.

2.1.11.2.3 Multipl Sklerozda Kullanılan Monoklonal Antikorlar

Natalizumab integrinlerin $\alpha 4$ alt ünitesi üzerinden adezyonu engelleyerek lökositlerin SSS ye geçmesini engeller. RRMS te etkili olduğu gösterilmiştir. Natalizumabın çalışmaları değerlendirildiğinde; 2 yıl içerisinde en az bir relaps geçirme ihtimalini %56 ve yıllık atak oranlarını %41, bir yılda yeni bir T2 lezyon oluşturma ihtimalini %50, iki yılda oluşan lezyon miktarını %28 azalttığı tespit edilmiştir.[85].

Natalizumab, modifiye edici tedavi yeterli süre verilmesine rağmen yüksek hastalık aktivitesi engellenemeyen veya progrese olan hastalarda; ya da başka bir ilacın iyi tolere edilemediği hastalarda önerilir[85].4 haftada bir 300 mg/gün IV yol ile verilir. Allerjik reaksiyon nedeniyle tedavinin sağlık kuruluşunda yapılması gerekmektedir. Baş ağrısı, vertigo, mide bulantısı, yorgunluk, flushing, terlemede artış, ekstremitte ağrısı, abdominal rahatsızlık, döküntü,- hepatotoksisite görülebilen bazı yan etkilerdir. En korkulan yan etkisi Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) dir[92][85]. Bu yüzden ilaç kullanımı maksimum 2 yıl olarak önerilmektedir. Daha fazla kullanımda risk artmaktadır. Hastalara tedavi başlanmadan anti-JCV antikör indeksi bakılmalı ve hastalardan yazılı onam alınması gerekmektedir.

Rituximab anti-CD20 bir kimerik fare-insan monoklonal antikorudur[85]. Rituximabın plaseboya göre yıllık relaps riskini %50, MR da T1 kontrast tutan lezyon sayısını %91 azalttığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. MS tedavisinde resmen endikasyonu olmamakla beraber endikasyon dışı başvuru ile kullanılabilir. İnfüzyon reaksiyonlarını engellemek için kullanımı öncesinde

250 mg IVMP difenhidramin, asetaminofen uygulanımı yapılır. Plaseboya oranla enfeksiyon oranını ciddi şekilde yükselttiği tespit edilmiştir. Tedavi başlamadan önce hepatit markırları kontrol edilmelidir. Şimdiye kadar bildirilen PML olgusu yoktur.

Okrelizumab hümanize edilmiş anti-CD20 antikorudur[85].

Okrelizumabın yeni MR lezyonu ihtimalini neredeyse %98 , engellilik ilerlemesinde %41 azalma sağlar ayrıca beyin atrofisi oranında da belirgin azalma sağladığı belirtilmektedir. Türkiye de RRMS, PPMS ve SPMS için ruhsat almıştır[85]. Yan etkileri rituksimab ile benzerdir.

Ofatumumab tamamen insan anti-CD20 antikorudur. Halen hullanım onayı almamıştır, çalışmaları devam etmektedir.

Alemtuzumab lenfositlerde fazla miktarda bulunan, doğal immün sistem hücrelerinde ise daha az bulunan CD52 ye bağlanır ve bu hücrelerin yıkımına sebep olur[93]. Böylece T ve B hücrelerinin nispeten seçici azaltılması sağlanır [98].2014 yılından itibaren MS için FDA onayı almıştır. İnterferon beta 1a kullanan gruba göre MR da lezyon yükü ve disabiliateyi azalttığı tespit edilmiştir. Bir yıl arayla olmak üzere iki kür şeklinde uygulanır. Enfeksiyon ihtimalini hafif ve orta derecede yükseltmesi, otoimmün hastalık (otoimmün tiroid hastalıkları, İTP(idiopatik trombositopeni purpura), otoimmün nefropati) bilinen yan etkileridir. Bildirilen PML olgusu yoktur ancak hematolojik hastalıklar ile ilgili, kullanımlarında PML bildirildiği için dikkatli olunmalıdır[98].

2.1.11.2.4 Multipl Sklerozda İmmünosüpresif Tedaviler

Siklofosfamid hücre çoğalması ve DNA eşleşmesini engelleyen nitrojen mustard türevi bir ajandır. Th1 hücre çoğalmasını Th2 yönüne çevirdiğinden immunmodulator etki de gösterir. Nöroloji de MS, nöromiyelitis optika (NMO), primer MSS vaskülit, inflamatuvar nöropatiler için kullanılmaktadır. Hızla kötüleşme eğilimi gösteren ve tedaviye dirençli ve ataklarla seyreden MS hastalarında progresif faza geçişin erken döneminde kullanılması tercih edilir. SPMS ve PPMS olgularında etkisizdir. Tedaviye başlanmadan önce hemogram, PA

akciğer grafisi, üriner sistem ultrasonografisi, kreatin ve trasnamşnaz düzeyleri, kadınlarda bHCG ve olası enfeksiyonlar araştırılmalıdır. Siklofosamid tedavisi öncesi lökosit sayısı $>4000/\text{mm}^3$ den fazla , nötrofil $>2000/\text{mm}^3$ den fazla , trombosit $>150,000/\text{mm}^3$ den fazla olması gerekir. Yan etkileri arasında mide bulantısı, saç dökülmesi, amenore, enfeksiyonlar, hemorajik sistit bulunur. Ayrıca malignite riski (lösemi), kardiotoksisite, pulmoner toksisite, teratojenite, hiponatremi riskleri vardır[85][94].

Metotrexate folat analogu- dihidrofolat redüktaz inhibisyonu ile bağışıklık sistemini baskılayan bir ilaçtır. Böylelikle T lenfositleri azaltılır ve antiinflamatuvar etki gösterir. İntrasellüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskılar. Metabolitleri de etkilidir. Bu sebepten dolayı doz aralığı uzundur. MS de etkinliği açısından yeterli çalışma yoktur. Atak sayısı ve EDSS üzerine etkili olduğna dair az sayıda çalışma mevcuttur. Psoriasis ile komorbid MS hastalarında ek tedavi olarak tercih edilebilir. Yan etkileri enfeksiyon riskinde artış, böbrek fonksiyonlarında azalma, baş ağrısı, kas ağrısı, over kanseri, mide bulantısı şeklinde sıralanabilir[95][96][97].

Azatioprin pürin antagonizması etkisi ile olan geniş etkili immünosüpresif bir ilaçtır. Bu şekilde hücre siklusunu durdurur. Hem B, hem de T lenfositlerin etkinliklerini engeller. Oral yol ile alınması ve ucuz olması avantajı olmakla beraber , atak sayısını azaltmada yetersiz olduğu, ve özürlülük üzerindeki etkisinin de tartışmalı olduğu görülmüştür.

Mitoksantron antineoplastik etkisini topoizomera-2'yi inhibe ederek yapar. B ve T lenfositler ile makrofajların çoğalmasını inhibe eder[85]. IFN-gama, TNF-alfa ve IL-2 yi azaltarak immunmodulator etki de yapar. Anti-neoplastik, immünsüpresif ve immünomodulator etkileri vardır[85]. RRMS ve SPMS için kullanım endikasyonu mevcuttur ancak yeni MS tedavileri nedeniyle artık kullanımı geri plana düşmüştür[85]. Kardiyak toksisite ve lösemiye sebep olması kullanımını sınırlandırmıştır[85]. Bunlar dışında mide bulantısı, saç dökülmesi, menstrüasyon bozulması, infertilite üzerine olumsuz etkileri mevcuttur.

2.1.11.2.5 MS'te İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG) Kullanımı

Relapsing remitting multiple skleroz (RRMS) hastalığının tedavisinde atak sıklığını azalttığı ve özürlülük üstünde pozitif etkilerinin olduğu öne sürülmüştür[98] ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda anlamlı bir etki tespit edilememiştir[99]. Yapılan metaanaliz çalışmalarında hastaların yıllık atak hızında IVIG tedavisi plaseboya göre anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir. İlk ajan olarak düşünülmemesi gereken IVIG tedavisinin diğer ajanlara yoğun komplikasyon gösteren , enjeksiyon tedavisini tolere edemeyen hastalarda akla gelebilir[100]. Ayrı sık atak ile seyreden intrapartum ve postpartum dönemdeki RRMS hastalarında bazı merkezlerde alternatif olarak kullanılmaktadır. Ancak bununla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

2.1.11.2.6 MS de Plazmaferez Tedavisi

Plazmaferez hastaların kanının bileşenlerine ayırıp, patojen faktörleri taşıyan plazmayı kandan temizleyen bir yöntemidir. Nonselektif olarak plazmanın tüm bileşenlerini kandan uzaklaştırır. MS de yaygın kullanılmamasına rağmen steroide dirençli hastalarda tercih edilebilir[101]. MS hastalarında atakların çoğu steroide cevap verse de %5 hastanın steroide direnç gösterdiği tespit edilmiştir. Bir hastanın steroide yanıtız olarak kabul edilmesi için tedavi üzerinden en az 10 gün süre geçmesi gerekmektedir. Plazmaferez tedavisi ile ataklarda önemli derecede iyileşmelerin olduğunu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak progresif seyir gösteren MS hastalarında tedavinin etkili olduğu gösterilememiştir. Plazmaferez tedavisi 5-7 seans şeklinde gün aşırı şekilde uygulanır. Plazma değişimi için santral veya periferik venöz katater takılması gereklidir. Ateş, CRP yüksekliği, kalp tepe atımı düşüklüğü, tansiyonun düşük olması, dehidratasyon, trombositoz, lökositlerin azlığı tedavinin kontrendikasyonlarıdır. Tadavi sonrasında hastalar kalsiyum düşüklüğü, metabolik alkaloz veya vasküler kateter komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında görülen hipotansiyon kullanımı zorlaştırabilir. Replasman tedavisi olarak albümin yerine donör plazma kullanımında ise anafilaksi açısından dikkatli olunmalıdır[106].

2.11.2.7 MS Sürecinde Görülen Semptomların Tedavisi

MSS' de etkilenen anatomik bölgeye göre MS hastalığında hastalık seyrinde bazı semptomlar görülür. Bu semptomlardan bazıları her zaman atakla ilişki olmaz ve atak tedavisine de cevap vermeyebilir. Bu nedenle bu hastalara mevcut MS tedavilerine ek başka tedaviler de eklenmesi gerekebilir.

Spastisite birinci motor nöron tutulumuna bağlı MS hastalarında görülebilen bir bulgudur. Üst ekstremitelerde fleksör kaslar, alt ekstremitelerde ekstensör kaslar ön planda tutulur. MS hastalarında %50-85 oranı gibi sık bir oranda görülür. Spastisite, hastalarda mobilyasyonu daha fazla kısıtlar aynı zamanda ağrılı spazmlara da neden olur. Artan ağrılar uyku bozukluğuna da sebep olmaktadır. Spastisite tedavisinde, fizik tedavi ve başlıca germe egzersizleri ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Medikal tedavi olarak da baklofen ve tizanidin tercih edilen ajanlardır[102]. Orak baklofen bir GABA analogudur, 10 mg olarak başlanır kademeli olarak yükseltilir. Tizanidin α_2 adrenerjik agonisttir, 2 mg dozunda başlanıp 48 mg ye çıkılabilir. Sersemlik, ağız kuruluğu, somnolans yapabilir, baklofen ile birlikte kullanılabilir. Oral tedaviden fayda alınmaması durumunda botulinum toksini ve intratekal baklofen pompası diğer tedavi seçenekleri olarak ön plana çıkar[102]. Spastisite tedavi edilirken altta yatan parazi ortaya çıkabilir ve beklenen yürümede düzelme görülmeyebilir. Bu nedenle tüm spastisiteler tedavi edilmez hatta faydası bile olabilir[103]. Farmakolojik tedavi dozu belirlenirken yürümeyi bozmayacak şekilde hassas bir doz aralığı belirlemekte fayda vardır.

Yürüme güçlüğü MS hastalarının yaklaşık yarısında 10-15 yıl sonra görülür. Motor paralizi, spastisite, derin duyu kaybı ve serebellar işlev bozuklukları yürüme bozukluğuna sebep olabilir. Fampridin potasyum kanal inhibisyonu ile aksiyon potansiyelinin süresini uzatmaktadır. Bu yolla ileti hızı artışı yaparak yürüme hızını arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak bu iyileşme yaklaşık %25 düzeyde olmaktadır. Görsel işlevler ve kronik yorgunluk üzerine de olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Fampiridin 10 mg tableti günde iki defa olarak kullanılır[104]. Yanıt genellikle 4 haftada ortaya çıkar ve yanıt alınmadığı durumlarda devam edilmesi önerilmez. Hastaların yaklaşık %35 inde cevap alınabildiği tespit edilmiştir.

Ağrı multipl sklerozlu bireylerin son zaman yayınlarına göre %83 oranlarına kadar görülebildiği tespit edilmiştir[105]. MS süresi uzadıkça ağrı olma ihtimali de artar. Genelde yaşam kalitesini de ciddi şekilde bozar[106]. Multipl sklerozlu hastalarda nöropatik yakınmalar sadece ağrı olarak değil, dizestezi, acı, yanma ve uyuşma şeklinde de görülebilir. Bu yakınmalar genellikle karbamazepin ve gabapentin, klonazepam gibi antiepileptiklere iyi cevap verirler. Bu tedavilere yanıt alınmadığı durumlarda topiramet, pregabalın, amitriptilin, misoprostol, duloksetin gibi tedaviler de tercih edilebilir. MS hastalarında trigeminal nevralji de normal insanlara göre çok daha fazla ortaya çıkar. İlk semptom olarak da görülebilir. MS hastalığında görülen nevraljiyi idyopatik tip ile klinik olarak aynıdır. Ancak %14 ihtimalle trigeminal nevralji MS hastalarında bilateral olarak görülür[107]. Tedavisi idyopatik tipten aynıdır ve karbamazepin, pregabalın ve gabapentin kullanılır[107]. Trigeminal nevralji medikal tedavi ile kontrol altına alınmadığı durumlarda invazif yöntemler kullanılır[107].

Paroksizmal belirtiler oldukça farklı tiplerde ortaya çıkabilir. Lhermitte belirtisi, paroksizmal dizatri ve ataksi, ağrılı tonik spazmlar en sık görülen tiplerdir[108]. Tutulum yerine göre saniyeler veya dakikalar sürebilir. Birkaç kere üst üste olabileceği gibi yüzlerce kez de tekrarlayabilir. Multiple sklerozda ilk bulgu olarak ortaya çıkabilirler. Tedavisinde karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, valproat, gabapentin ve benzodiazepinler kullanılır. Bu tedavilere yanıt alınmazsa botilium toksin enjeksiyonu ve steroid tedavisi akla gelmelidir.

Mesane işlev bozukluğu MS hastalarında %50-80 oranında görülür. İnkontinans, idrar retansiyonu veya idrar tutukluğu şeklinde kendini gösterir. İnkontinans ev dışı günlük yaşam kalitesini en çok bozan semptom olarak kabul edilir[109]. Detrosör kası hiperaktivitesi hastalarda urgency inkontinansa sebep olur[110]. Sfinkter kasının hiperaktivitesine bağlı olarak da bazı hastalarda yaşma inkontinans görülebilir[110]. Postmiksiyonel artık idrar miktarının ölçümü ile hastalarda hangi tip inkontinans görüldüğü tespit edilebilir. Post miksiyonel artık idrar 100 ml den daha fazla ise TAK ile aralıklı boşaltım yapılır. Postmiksiyonel artık idrar miktarı 100 ml'nin altında ise hastalar da oksibutin, propiverin, tolterodin, darifenasin ve trospium gibi antikolinerjik ilaçlar kullanılır. Detrusor kas

hiperaktivitesine karşı etki ederek etkinliklerini gösterirler[110]. Yine MS hastalarında alt üriner sistem infeksiyonlarına da sık rastlanır. Tedavi olarak antibiyoterapi tercih edilir.

Konstipasyon ve gaita inkontinansı multiple skleroz seyrinde %39-70 civarında görülür[111]. Anal sfinkter işlev bozukluğuna, pelvik taban kas dissinerjisi ve yavaşlamış bağırsak hareketi ne bağlı bu semptomlar görülebilir. Tedavi olarak öncelikle mobilizasyonun artırılması, sıvı alımının artırılması ve lifli gıdalar tercih edilmesi gibi konservatif yöntemler önerilir. Bu tedavilerden yeterli cevap alınmadığı durumlarda laksatifler denenebilir. Dirençli olgularda lavman ve enema yararlı olabilir. Gayta inontinansı yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan bir durumdur ve genellikle ilaç tedavisine iyi yanıt vermez. Pelvik kas eğitiminin faydası olduğuna dair çalışmalar mevcuttur[111].

Cinsel işlev bozuklukları ve impotans yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmasına rağmen günlük yaşamda pek sorgulanmaz. Her iki cinsten cinsel istekte azalma, anorgazmi, kadınlarda lubrikasyon azlığı şeklinde görülür[112]. MS patofizyolojisi dışında , MS seyrinde görülen psikolojik sorunlar da bu cinsel işlev bozukluğuna sebep olabilir[112]. Erkekler de erektil işlev bozukluğunda fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil ve tadalafil kullanılır.

Tremor MS hastalarında %25-58 oranında görülür[113]. Postural, aksiyon ve intansiyonel tremor şeklinde olabilir. Serebellar yollarda MS patogenezinin bağlı işlev kaybı olmasının ve psikolojik etmenlerin tremora sebep olduğu düşünülür[113]. MS e bağlı tremoru tedavi etmek oldukça güçtür. İzoniazid, topiramet, primidon, klonazepam ve botulinum toksini MS hastalar da tremor da denenmiş tedavilerdir. Özellikle primidonun serebellar tremora olumlu etki yaptığı bildirilmiştir[114]. 30-750 mg/gün şeklinde en düşük dozda başlanarak yavaşça artırılması şeklinde uygulanır. Yine plasebo ile karşılaştırılmış çalışmalarda botulinum toksini' nin tremoru azalttığı tespit edilmiştir.

Bilişsel işlev bozuklukları %40-70 düzeyinde MS seyrinde görülür. MS başlangıç evresinde pek sık görülmez ancak yıllar geçtikçe multipl Skleroz olgularında en çok etkilenen bilişsel alanlar yakın bellek dikkat bilgi işlem süreci ve

hızı, görsel-mekansal algılanmadır[53]. Hızlı ilerleyen ve progresif MS lerde bilişsel etkilenme daha sıktır. Bilişsel bozukluklar ile beyindeki lezyon yükü arasında korelasyon mevcuttur. Bilişsel etkilenme için özel bir tedavi yöntemi yoktur. Antikolinerjik tedavi denenmiş fakat başarı elde edilememiştir. Genel yaklaşım MS in ilerlemesini durdurmak şeklindedir.

Psödobulber duygulanım bozukluğu istemsiz duygusal dışavurum olarak tanımlanır. Beyinde inen yolların bilateral hasarında görülür .Patolojik ağlama , patolojik gülme şeklinde görülür. Tedavisinde antidepresanlar kullanılır ve düşük dozlarda bile etkili olduğu görülür.

Patolojik yorgunluk MS hastalarının en sık yakındığı semptomdur ve %70-95 oranlarında görülür. Ancak tanımının net olmaması nedeniyle değerlendirilmesi güç olabilen bir belirtidir. Krupp' un yorgunluk şiddet ölçeği bu konuda en sık kullanılan ölçektir[55]. Kronik yorgunluğun patofizyolojisi çok net olarak bilinmemektedir. Ayrıca MS seyrinde görülen diğer belirtiler de yorgunluğa sebep olabilir[55]. Bunlar majör depresyon, uyku bozuklukları ve ilaçlar(interferon) olarak sayılabilir[55]. Yorgunluk şikayeti olan hastada en sık kullanılan ilaçlar modafinil ve amantadindir[55]. Medikal tedavi dışında egzersiz ve bilişsel davranış tedavileri de faydalı olabilmektedir.

2.2 Optik Koherens Tomografi (OKT)

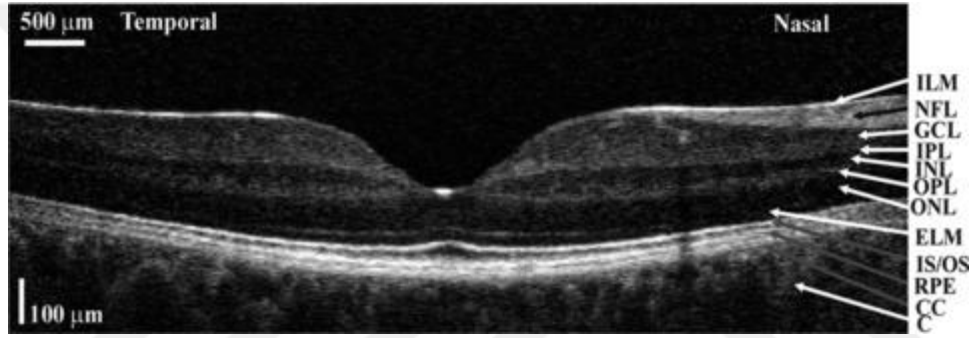
OKT son yıllarda kullanılmaya başlanan dokularda yüksek çözünürlüklü kesitler sunabilen bir cihazdır[115]. OKT ön segment ve retinanın gerçek zamanlı kesitsel görüntüler sunabilmesinin yanı sıra optik disk, makula, retinal sinir lifi gibi yapıları da inceleyebilmemizi sağlar. Optik koherens tomografi, in vivo, gerçek zamanlı, temassız tarama gerçekleştirir ve histolojininkine yakın bir çözünürlükle kesitsel ve hacimsel görüntüler sağlar[38, 115, 116](şekil 1). Bu yapılar hakkında kantitatif ölçümler yapılabilir ve hastalıkların tanı ve takibinde de kullanılabilir.

OKT nin temel çalışma presibi 543 nm dalga boylu He-Ne lazer ışığını kullanarak, vitreoretinal ile koryoretinal yüzeylerden yansıyan ışıklar arasındaki gecikmeyi ölçme yöntemine dayanmaktadır. Sadece 2 boyut ölçmez derinlik boyutu da elde edilebilir[38].8-10 mikron gibi oldukça yüksek çözünürlükte aksiyel görüntülemeler sunar. Gangliyon Hücre Tabakası(GCL) ve Retinal Sinir Lifi

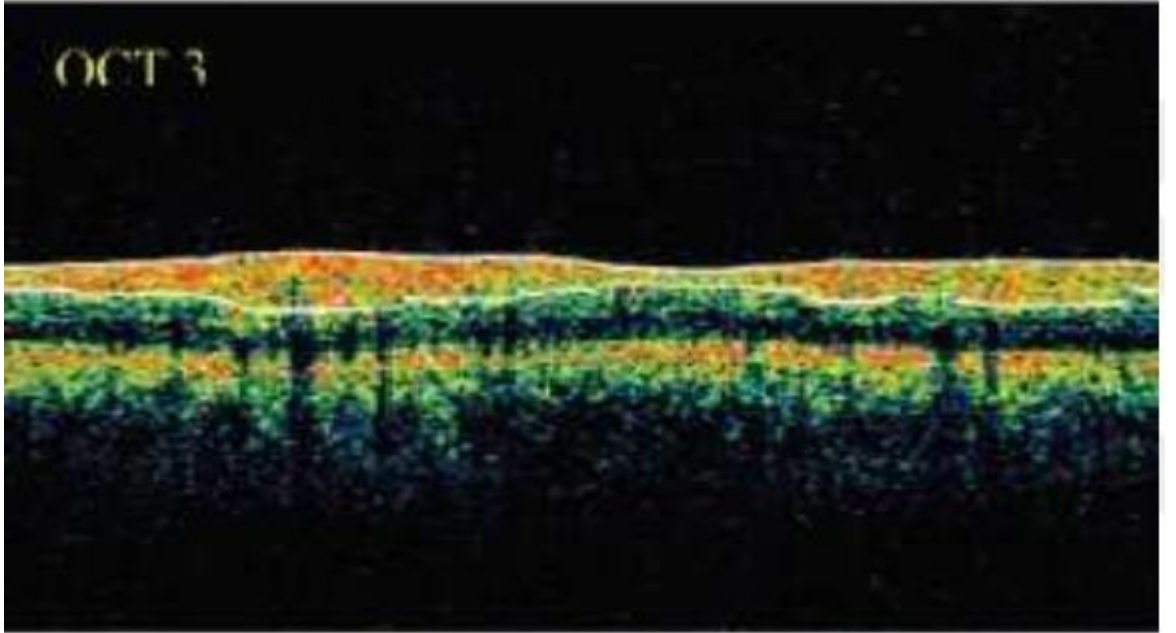
Tabakası (RLLT) çok ince olmasına rağmen kızılötesi ışık kullanan bir teknik olan optik koherens tomografi (OKT) kullanılarak görüntülenebilir. Non-invazivdir, hızlıdır, nispeten ucuzdur ve kullanımı kolaydır[115, 117]. OKT de kullanılan ışığın dalga boyu 0.001 mm kadardır .Bu USG de kullanılan ışığın dalga boyundan 100 kat daha kısadır bu da uzayda daha yüksek çözünürlükte görüntü sunmaktadır[116]. Dokulardan geri yansıyan ışığın koherensine göre gri veya renkli skala kullanarak kesitler oluşturulmaktadır. Gri sklada dokunun yansıtıcılığına göre beyazdan siyaha doğru dokular renklendirilir. Retinal sinir lifi tabakası (RSLT) yüksek yansıtıcı olduğundan beyaz, vitreöz ve aköz gibi düşük yansıtıcı olanlar siyah görünür. Fotoreseptörler gri olarak görülür. Ayrıca dokudan yansıyan ışık 2 boyutlu renkli tomogramlar şeklinde de gösterilebilir. Tomogramlardaki açık renkler yüksek yansıtıcı alanları koyu renkler ise düşük yansıtıcı alanları gösterir.

OKT kullanımını, biz çalışmamızda RSLT kalınlığı ölçümü amacıyla kullandık. RSLT kalınlığı OKT cihazının dairesel bir tarama yaparak bunu 2 boyutlu düzlemde göstermesi şeklinde yapılır. 3,4 mm çaplı dairesel tarama ile yapılan taramalar en güvenilir sonucu verdiğinden günümüzde bu teknik kullanılmaktadır. Toplamda 3 adet tarama yaptıktan sonra bu 3 taramanın ortalaması alınır. Çember üzerinde hesaplanan RSLT kalınlık değerleri, TSNIT haritasında sayısal olarak gösterilmekte, ayrıca kadran ve saat dilimleri kalınlıkları da verilmektedir. Yapılan taramada optik diskin silindirik şekli 12 saat kadranı, 4 kadran ve ortalama RSLT kalınlığı değeri sonuçlarını grafik olarak önümüze sunar (Şekil 3). TSNIT haritasında çift hörgüç paterni mevcuttur(şekil 4). Bu grafiklerde, 18 yaş üzerindeki insanların ölçülen kalınlık değerleri, normatif data ile karşılaştırılıp istatistik analiz yapıldıktan sonra, renk kodlaması olarak şekillendirilir (Şekil 2). RSLT değerlendirmesinde kırmızı renk incelmış RSLT yi, yeşil normal değeri, beyaz ise kalınlaşmış değerleri gösterir. Ancak katarakt, vitreus hemorajisi gibi opasiteyi arttıran durumlar ışık yansımalarının ölçümünü engelleyebileceğinden yanlış ölçüme sebep olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Sağlıklı bireylerde ortalama RSLT kalınlığı 90-113 μ arasında değişmektedir. Yaş RSLT değerleri her 10 yılda 2 μ azaldığı tespit edilmiştir.

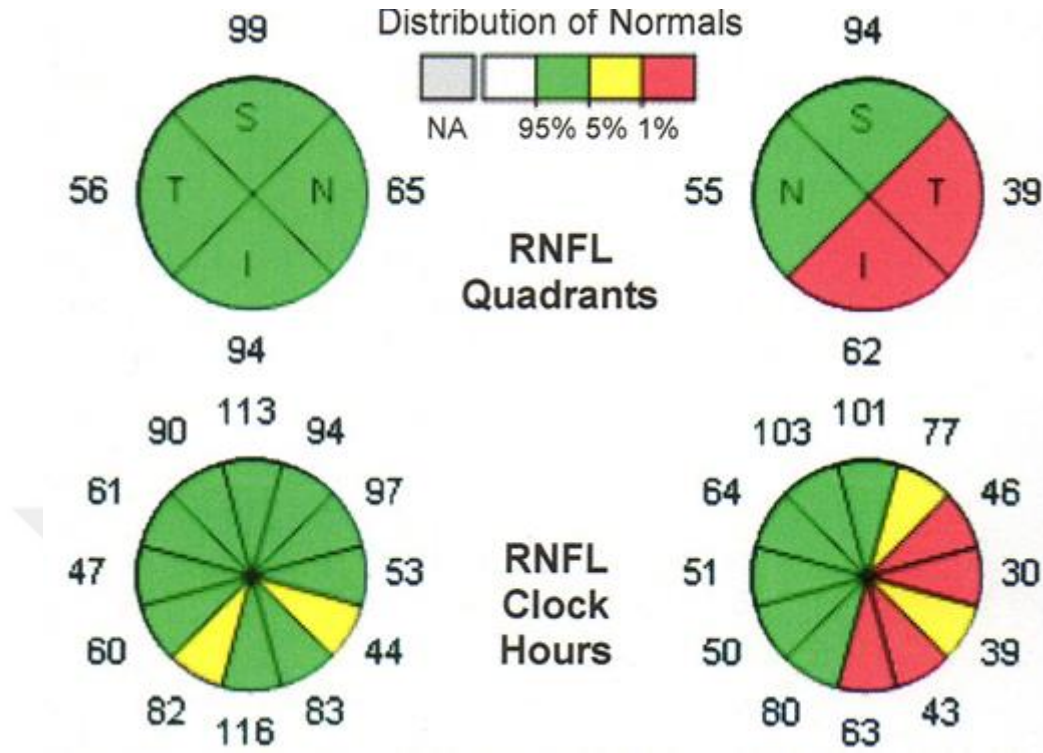
MS de OKT kullanımı özellikle son yıllarda çok yaygınlaşmıştır. Bazı çalışmalar, OKT parametrelerinin MS' te özürllülük ilerlemesini ve görme fonksiyonunu tahmin edebileceğini göstermektedir[117]. Optik nöritte aksonal kayıp ile nörodejenerasyonun değerlendirilmesinde sık kullandığımız bir yöntemdir. Ayrıca MS-optik nörit NMOSD-optik nörit ayırıcı tanısında kullanılabileceği, RRMS ve PMS de hastalığın ağırlığı hakkında bilgi verebileceği ve nörodejeneratif hastalıkların tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir[118, 119].Optik nöropatilerde OKT tanıda ve tedavi takibinde de kullanılabilir[120]



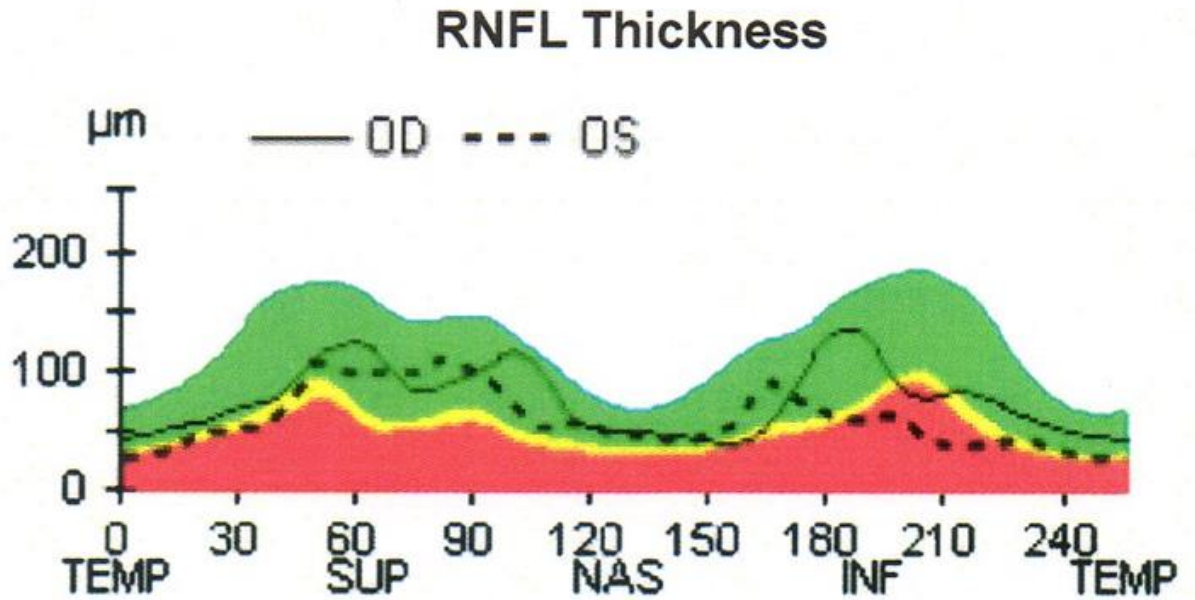
Şekil 1: OKT kullanılarak gösterilen *invivo* retina tabakaları (ILM, iç sınırlayıcı membran; NFL, sinir lifi tabakası; GCL, ganglion hücre katmanı; IPL, iç pleksiform katman; INL, iç nükleer tabaka; OPL, dış pleksiform tabaka; ONL, dış nükleer tabaka; ELM, dış sınırlayıcı membran; IS / OS, iç ve dış fotoreseptörler arasındaki bağlantı; RPE, retina pigment epiteli; CC, koryopakillaris; C, koroid.)



Şekil 2: Makulada retinal tabakaların segmentasyonu



Şekil 3: OKT de RNLF kalınlığının 4 kadranda ve 12 saat diliminde gösterilmesi (OKT: Optik Koherans Tomografi, RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer)



Şekil 4: OKT de RNFL kalınlığının TSNIT haritasında gösterilmesi (OKT: Optik Koherans Tomografi, RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer)

2.3 D Vitamini

Vitamin D yağda eriyebilen bir vitamindir. Vücutta üretilir. Vücuttaki en önemli görevi kalsiyum ve hormon hemostazını sağlamaktır. Aynı zamanda yapılan

araştırmalara göre D vitamininin eksikliğinin kanser, metabolik sendrom, kadriyovask ler hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıklarında dahil olduğu birçok hastalıkla ilişkisinin olduğu ortaya konulmuştur[121, 122].

D vitamininin D2 vitamini(ergokalsiferol) ve D3 vitamini(kolekasiferol) olarak bilinen 2 çeşidi bilinmektedir.. D2 vitamini mantarlar ve bitkiler güneş ışınlarının etkisinde kaldığında üretilir.D3 vitamini güneşten alınan ışınlar sayesinde bireyin cildinden sentezlenebilmektedir veya besinler veya besinler aracılığıyla alınabilir. D vitamini denince akla gelen vitaminler D2 ve D3 tür.

2.3.1 D Vitamini Metabolizması ve MS de yeri

Deride sentezlenen yada beslenme ile vücuda alınan D3 ve D2 vitaminleri biyolojik açıdan inaktiftir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein aracılığıyla karaciğere taşınır. Karaciğerde bulunan 25 hidroksilaz enzimi ile [25(OH)D] 25 hidroksivitamin D'ye dönüştürülür. Daha sonra D vitaminin aktif şekline dönüşmesi için böbreklerde bulunan 1 -hidroksilaz enzimi aracılığıyla aktif formu olan[1,25(OH)2D] 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüşümü gerçekleşir.

Vitamin D' nin otoimmun hastalıkların ve de MS in pateenezinde etkili olabileceği, Vitamin D replasmanının bu hastalıklarda prognoza etki ettiği bilinmektedir. Bu özelliğini inflamatuvar ve antiinflamatuvar mekanizmalar arasında denge sağlayarak yapar. D vitamininin, MS patogenezinde yer alan inflamasyon, demiyelizasyon ve aksonal hasar üzerinde modüle edici bir etkiye sahiptir[12, 13]. Ayrıca mikrogliya aktivasyonu üzerinden akson hasarını önler[123]. Bu D vitaminin multiple skleroz da etkisini hem antiinflamatuvar etki hem de n rodejenasyonu engelleyecek şekilde yaptığını düşündürmektedir.

2.3.2 D Vitamin Eksikliği

D vitamini düzeyinin değerlendirilmesindeki en güvenilen test kanda 25(OH) D düzeyinin ölçülmesidir. Serumdaki 25 (OH) D düzeyinin 30 ng/ml 'un altında olması durumu 'D vitamini yetersizliği' olarak isimlendirilir. Eğer 25(OH) D düzeyi 20 ng/ml'nin altında ise bu durumdaki 'D vitamini eksikliği' şeklinde ifade edilir. 25(OH) D vitamini eğerleri 30 ng/ml ile 100 ng/ml arasında olması yeterli kabul edilir. 100 ng/ml üzeri değerleri toksik kabul edi

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Materyal ve Metod

Çalışmamıza Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran MS hastaları prospektif olarak incelenerek dahil edilmiştir. Hastanemiz etik kurulundan çalışmamız için 24.06.2020 tarihli 53 sayılı etik kurul raporu ile onay alınmıştır. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır(Ek 1). 2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış ve optik nörit öyküsü tariflemeyen 70 hasta (120 göz) çalışmaya dahil edildi. Hastaların her iki gözü de incelenerek değerlendirmeye alındı. Çalışmaya dahil ettiğimiz 20 hastanın birer gözleri toplamda 20 göz optik nörit geçirmiş olması ve VEP te uzama olmuş olmasından dolayı dahil edilmedi. VEP yanıtı normal olan diğer gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastalara OKT yapıldıktan sonra D vitamin değerleri ölçüldü. Görme keskinliği , göz dibi değerlendirilmesi yapıldı. OKT ile retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü 3D OCT-2000FA plus cihazı kullanılarak yapıldı. Retina sinir lifi tabakası ölçümleri 4 kadranda (temporal, nazal, superior, inferior) incelendi . D vitamini değerleri 30 ng/ml den düşük olan ile 30 ng/ml den yüksek olan hastalar olmak üzere gruplara ayrıldı. Benzer yaştaki hastaların RSLT değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar D vitamini eksik ve normal olarak gruplara ayrılmadan D vitamin değerleri total ve dört kadranda RSLT kalınlığı ile korele olup olmadığına bakıldı. Yine ayrı bir karşılaştırma olarak hastalar 20-30 ve 30-40 yaş olarak gruplara ayrılarak , D vitamini eksik ve normal olarak gruplar arasında RSLT tabasını total ve dört kadranda karşılaştırdık. Multiple Skleroz tanısı yeni konmuş ve tanısı üzerinden 1 yıl geçmemiş olan hastalarımızda da D vitamini eksik olan ve normal olan gruplarda RSLT kalınlığını total ve dört kadranda karşılaştırdık.

Çalışmaya sadece tek gözü dahil edilmiş olan 20 hastanın optik nörit atağı geçirmiş 20 gözü aynı hastaların optik nörit geçirmemiş diğer gözleri ile RSLT değerleri total ve dört kadranda karşılaştırdık. Ayrıca bu hasaların optik nörit

geçirmiş gözlerinde RSLT değerleri total ve dört kadranda D vitamini ile korele olup olmadığı incelendi.

Kabul kriterleri:

1-2018 Mc Donald kriterlerine göre MS tanısı almış hastalar

2-18 yaşını doldurmuş hastalar

Dışlama kriterleri:

1-18 Yaşından küçük hastalar

2-Optik nörit hikayesi olan MS hastaları

3- Metabolik hastalıklar (diyabetes mellitus, vb), hipertansiyon.

4- Optik sinire ait diğer patolojiler:

a. Göz ile ilişkili (glokom, pseudo eksfoliasyon sendromu, miyop, optik disk anomalileri, yaşla ilişkili maküler dejenrasyon, periferel vazospazm,maküler travma öyküsü, geçirilmiş intraoküler cerrahi girişim (katarakt operasyon gibi))

b. Diğer nörolojik hastalıklar (nörodejeneratif hastalıklar, psodotümör serebri , serebral travma vb.

3.2. İstatistiksel Analiz:

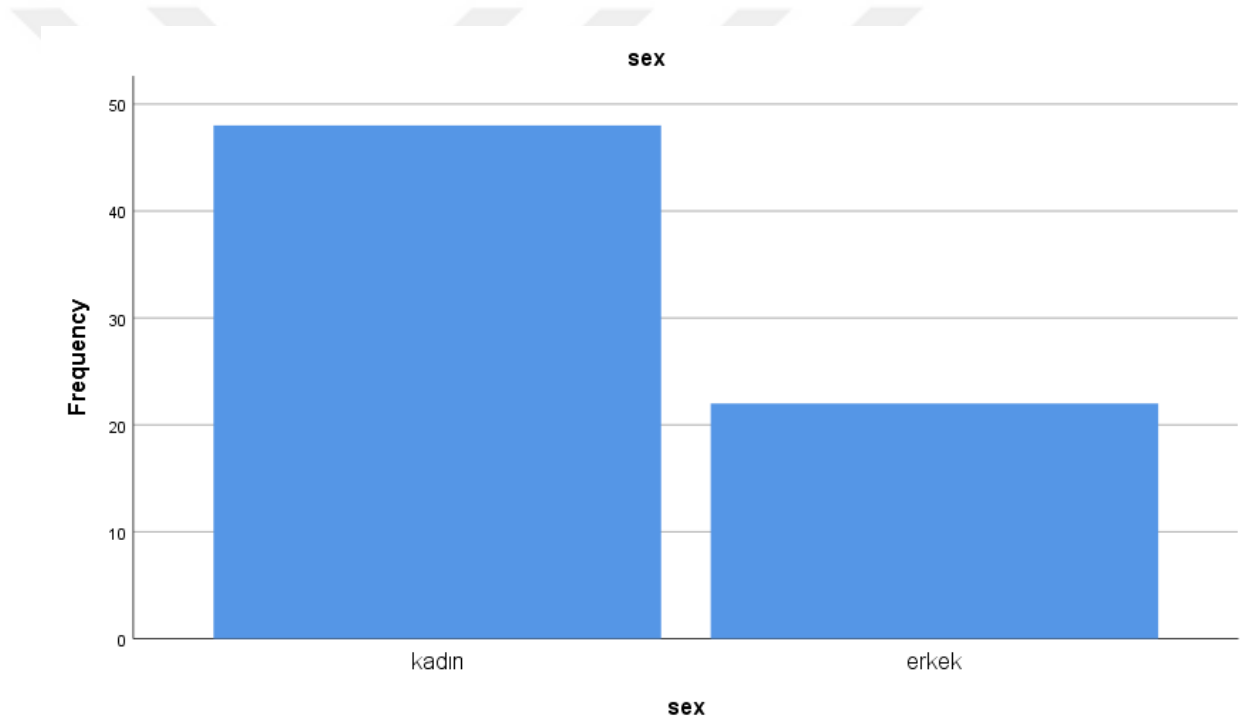
Veriler SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) yazılımı ile analiz edildi. Tüm veriler normal olarak Kolmogorov Smirnov'a göre dağılımı yapıldı. Sonuçlar ortalama + standart sapma olarak belirtildi.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz gruplar arasındaki farkın istatistiksel analizi, bağımsız bir numuneler t-testi kullanılarak yapıldı. Optik nöritli gözler ile optik nöritsiz gözler arasındaki karşılaştırma bağımlı değişkenler T testi kullanılarak yapıldı. Kategorilere ayırdığımız veriler ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasında D vitamini ile RNFL arasındaki ilişki Pearson korelasyon

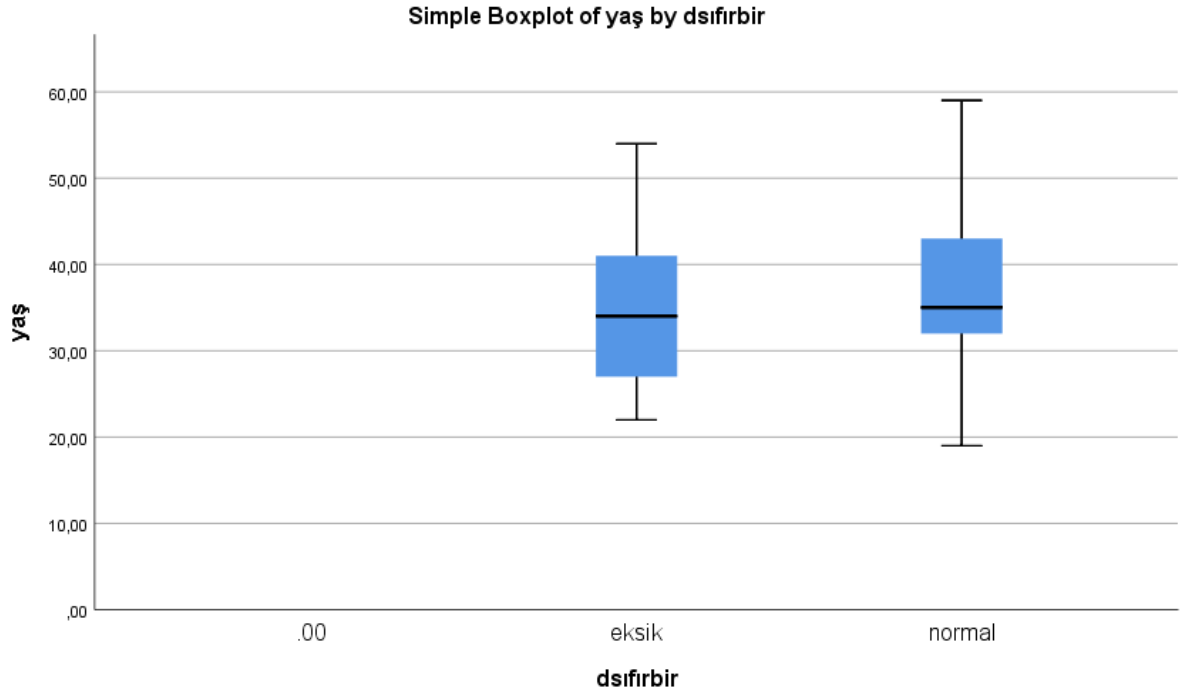
katsayısı (r) ve lineer regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. $P < .05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 48 i (%61,6) kadın, 22 si (%31,4) erkekti(Şekil 5). Çalışmamızdaki hastaların 54 (%77.1)' ünde D vitamini düşüktü, 16 (%22.9)' sında ise D vitamini normal sınırla içerisindeydi. D vitamini normal olanların %45 i erkek , %55 kadın; D vitamini eksik olanların ise %33 oranında erkek %67 oranında kadındı.



Şekil 5: Çalışmaya katılan hastalar arasındaki kadın ve erkek sayısı



Şekil 6: D vitamini eksik olan ile normal olan grup arasındaki yaş karşılaştırması

D vitamini eksik olan grupta ortalama yaş 34,4(22-54 yaş arası), normal grupta ortalama yaş 37,6 (20-59 yaş arası) saptandı(Şekil 6). Her iki grupta medyan yaş 34 izlendi.

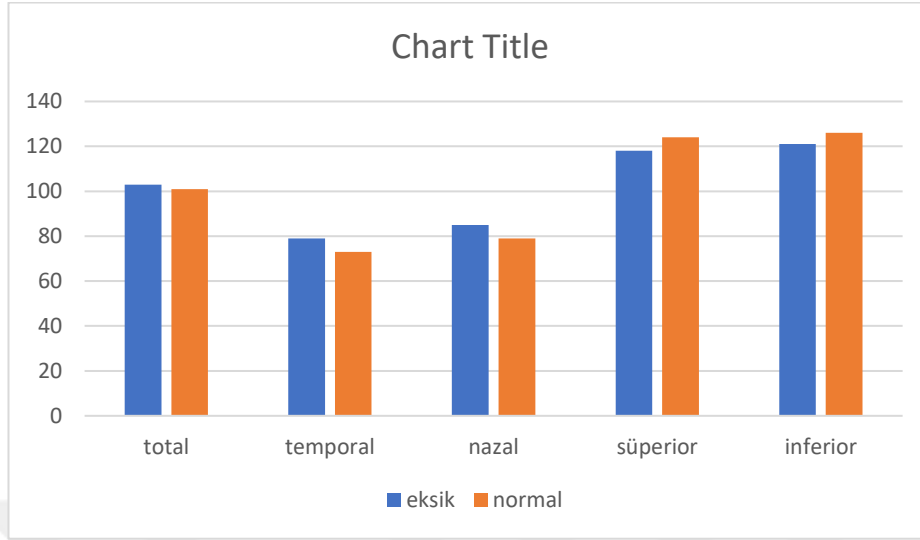
D vitamini eksik ve normal olan gruplarda her iki gözde temporal, nazal, superior ve inferior kadran RSLTK (Retinal Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı) incelendi. Total RSLTK ortalama değeri D vitamini eksik olan grupta $99,8 \pm 10,4$ μm (max:126, min:73); normal olan grupta $99,06 \pm 13,7$ μm (max:122, min:52) saptandı. Vitamin değeri normal olan gözlerde temporal kadran ortalama RSLTK değeri $70 \pm 14,1$ μm (max:121, min:37) eksik olan grupta $70,01 \pm 14,9$ μm (max:121, min:37) saptandı. Nazal kadran ortalaması, vitamin değeri normal olan grupta $8 \pm 11,8$ μm (max:95, min:51) eksik olan grupta ise RSLTK ortalama değeri $86,5 \pm 18,5$ (max:198, min:57) μm saptandı. Vitamin değeri normal olan grupta superior

kadranda ortalama RSLTK değeri $111,9 \pm 27,4$ (max:143, min:8) μm , eksik olan grupta ise $116,6 \pm 13,6$ (max:170, min:83) μm saptandı. D vitamini değeri normal olan grupta inferior kadranda RSLTK medyan değeri $118,6 \pm 15$ (max:148, min:92) μm , eksik olan grupta $121,4 \pm 14,6$ (max:147, min:85) μm olarak ölçüldü (Tablo 3)(Şekil 7).

		N	ortalama	P değeri
temporal	eksik	78	70,0128	0,9
	normal	24	70,0000	
nazal	eksik	78	86,5000	0,1
	normal	24	81,0000	
süperior	eksik	78	116,6410	0,2
	normal	24	111,9167	
inferior	eksik	78	121,4103	0,4
	normal	24	118,6250	
total	eksik	91	99,8352	0,7
	normal	29	99,0690	

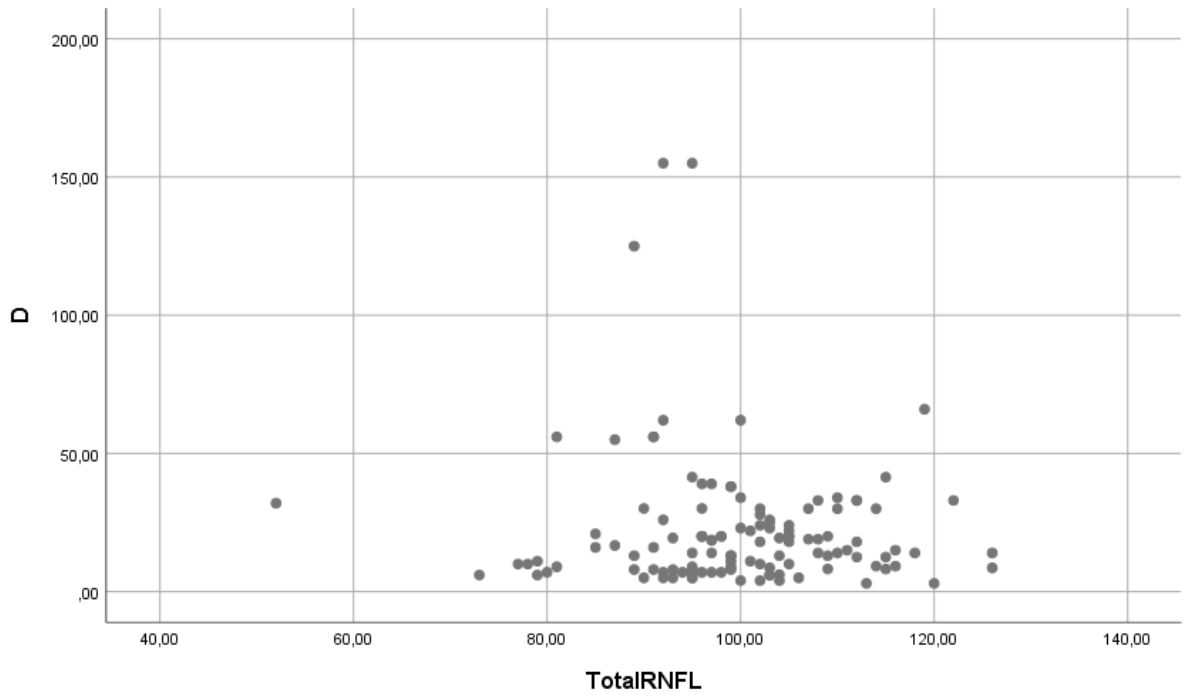
Tablo 3: D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası karşılaştırılması

D vitamini eksik olan grup ile normal olan grup arasında RSLT kalınlıkları hem total olarak hem de dört kadranda ayrı ayrı karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırmalarda total RSLT kalınlığı total olarak ($p=0,7$) ile, temporal kadranda ($p=0,9$), nazal kadranda ($p=0,1$), süperior kadranda ($p=0,2$), inferior kadranda ($p=0,4$) ile her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 7: D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası karşılaştırılması

D vitamini ile RSLT arasında yaptığımız korelasyon analizinde total RSLT değeri ($p=0,3$) ile D vitamini ile korele değildi. Temporal kadranda ($p=0,3$), nazal kadranda ($p=0,4$), süperior kadranda ($p=0,1$), inferior kadranda ($p=0,4$) değerleri ile D vitamini ile korele olmadığı saptandı (Şekil 8).



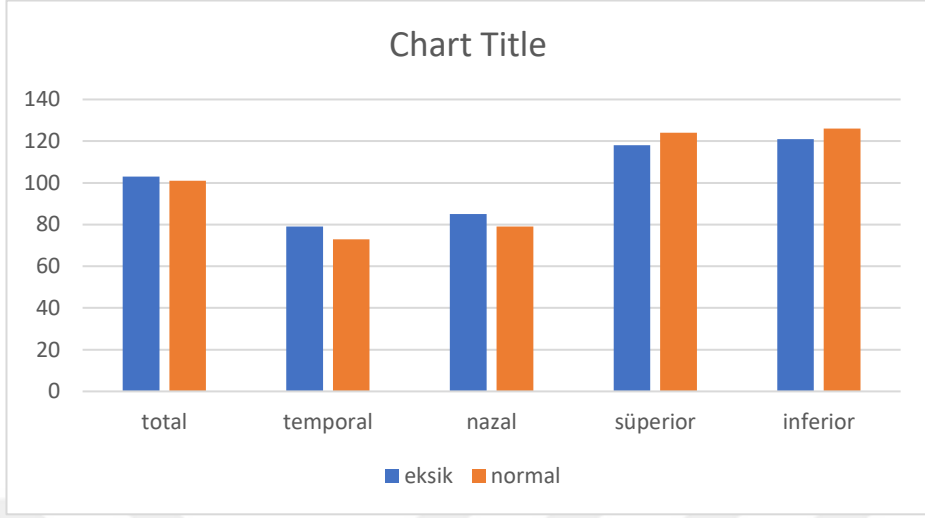
Şekil 8: Total retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ile D vitamini arasında korelasyon grafiği (RNLF: Retinal Nerve Fiber Layer)

20-30 yaş arası hastalarda total RSLTK ortalama değeri D vitamini eksik olan grupta $103,3 \pm 9,4 \mu\text{m}$; normal olan grupta $100,5 \pm 9,37 \mu\text{m}$ saptandı. Vitamin değeri normal olan gözlerde temporal kadran ortalama RSLTK değeri $65 \pm 7,02 \mu\text{m}$ eksik olan grupta $77,7 \pm 14,8 \mu\text{m}$ saptandı. Nazal kadran ortalaması, vitamin değeri normal olan grupta $74 \pm 9,9 \mu\text{m}$ eksik olan grupta ise RSLTK ortalama değeri $94,1 \pm 27,2 \mu\text{m}$ saptandı. Vitamin değeri normal olan grupta süperior kadranda ortalama RSLTK değeri $115,7 \pm 19,4 \mu\text{m}$, eksik olan grupta ise $122,9 \pm 18,05 \mu\text{m}$ saptandı. D vitamini değeri normal olan grupta inferior kadran RSLTK ortalama değeri $118,5 \pm 3,69 \mu\text{m}$, eksik olan grupta $124,6 \pm 10,5 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Yapılan karşılaştırılarda total RSLT kalınlığı total grupta ($p=0,5$) ile, temporal kadranda ($p=0,1$), nazal kadranda ($p=0,1$), süperior kadranda ($p=0,4$), inferior kadranda ($p=0,4$) ile her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

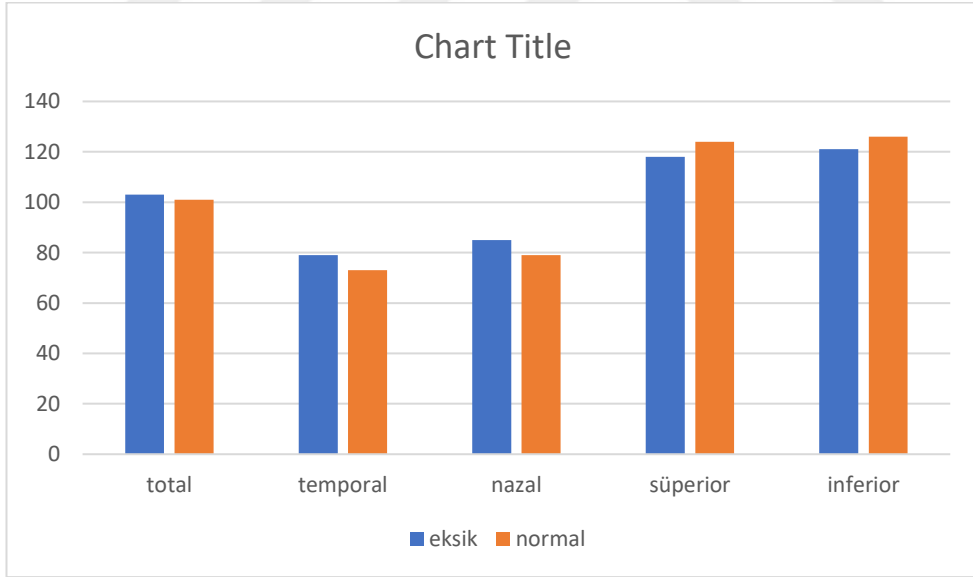
30-40 yaş arası hastalarda total RSLTK ortalama değeri D vitamini eksik olan grupta $100,3 \pm 9,27 \mu\text{m}$; normal olan grupta $100,5 \pm 10,7 \mu\text{m}$ saptandı. Vitamin değeri normal olan gözlerde temporal kadran ortalama RSLTK değeri $74 \pm 17,02 \mu\text{m}$ eksik olan grupta $69,3 \pm 13,6 \mu\text{m}$ saptandı. Nazal kadran ortalaması, vitamin değeri normal olan grupta $89,1 \pm 5,38 \mu\text{m}$ eksik olan grupta ise RSLTK ortalama değeri $86,02 \pm 14,08 \mu\text{m}$ saptandı. Vitamin değeri normal olan grupta süperior kadranda ortalama RSLTK değeri $116,7 \pm 15,6 \mu\text{m}$, eksik olan grupta ise $117,1 \pm 9,1 \mu\text{m}$ saptandı. D vitamini değeri normal olan grupta inferior kadran RSLTK ortalama değeri $121 \pm 10,2 \mu\text{m}$, eksik olan grupta $123,1 \pm 13,6 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Yapılan karşılaştırılarda total RSLT kalınlığı total grupta ($p=0,9$) ile, temporal kadranda ($p=0,1$), nazal kadranda ($p=0,1$), süperior kadranda ($p=0,4$), inferior kadranda ($p=0,2$) ile her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4)(Şekil 9)(Şekil 10).

20-30 yaş hastalar		ortalama±std	P değeri
temporal	eksik	77,7±14,8	0,1
	normal	65±7,02	
nazal	eksik	94,1 ± 27,2	0,1
	normal	74 ±9,9	
süperior	eksik	122,9±18,05	0,4
	normal	115,7 ±19,4	
inferior	eksik	124,6 ±10,5	0,4
	normal	118,5±3,69	
total	eksik	100,3±9,4	0,5
	normal	100,5±9,37	
30-40 yaş hastalar		ortalama±std	P değeri
temporal	eksik	69,3±13,6	0,1
	normal	74 ±17,02	
nazal	eksik	86,02 ± 14,08	0,1
	normal	89,1 ± 5,38	
süperior	eksik	117,1±9,1	0,4
	normal	116,7 ±15,6	
inferior	eksik	123,1 ±13,6	0,2
	normal	121± 10,2	
total	eksik	100,3±9,27	0,9
	normal	100,5± 10,7	

Tablo 4: 20-30 yaş ve 30-40 yaş grupları olarak bölünen hastalarda, total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası karşılaştırılması



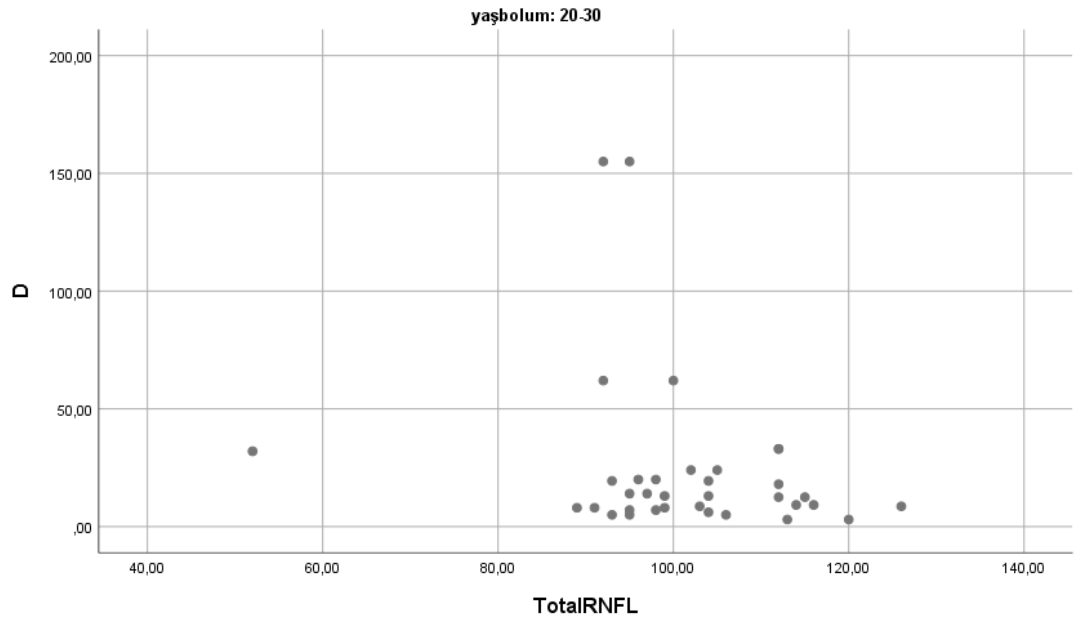
Şekil 9: 20-30 yaş grubunda D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırılması



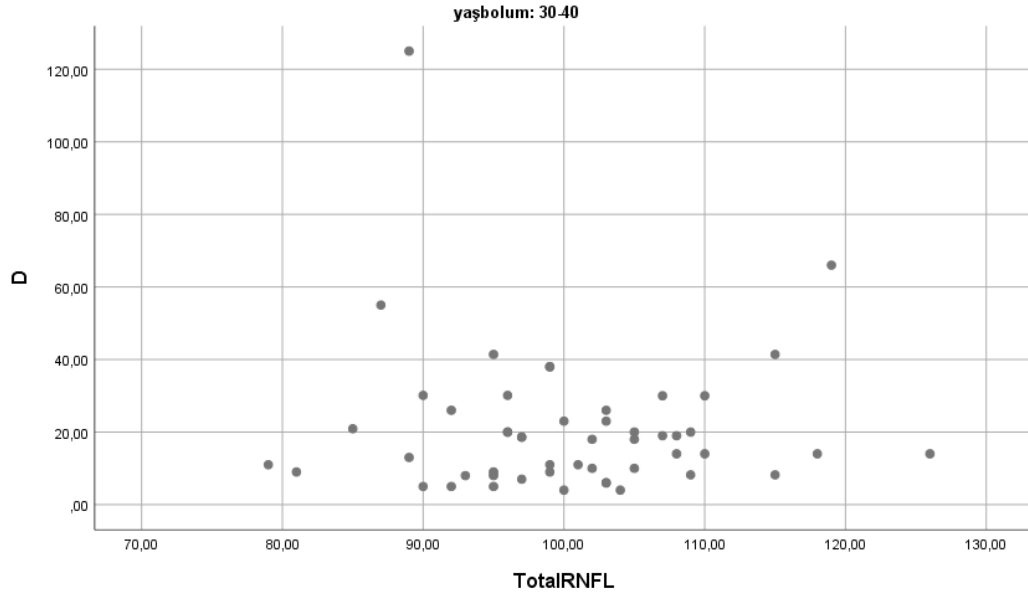
Şekil 10: 30-40 yaş grubunda D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırılması

20-30 yaş arasındaki hastaların gruplara ayrılmadan yapılan D vitamini ile korelasyon çalışmasında ise; total RSLT değeri ($p=0,5$) ile D vitamini ile korele değildi. Temporal kadranda ($p=0,1$), nazal kadranda ($p=0,1$), süperior kadranda ($p=0,4$),

inferior kadran ($p=0,2$) değerleri ile D vitamini ile korele olmadığı saptandı. 30-40 yaş arasındaki hastalarda; total RSLT değeri ($p=0,9$) ile D vitamini ile korele değildi. Temporal kadran ($p=0,4$), nazal kadran ($p=0,5$), süperior kadran ($p=0,9$), inferior kadran ($p=0,6$) değerleri ile D vitamini ile korele olmadığı saptandı(Şekil 11)(Şekil 12).



Şekil 11: 20-30 yaş arasında total retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ile D vitamini arasında korelasyon grafiği(RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer)

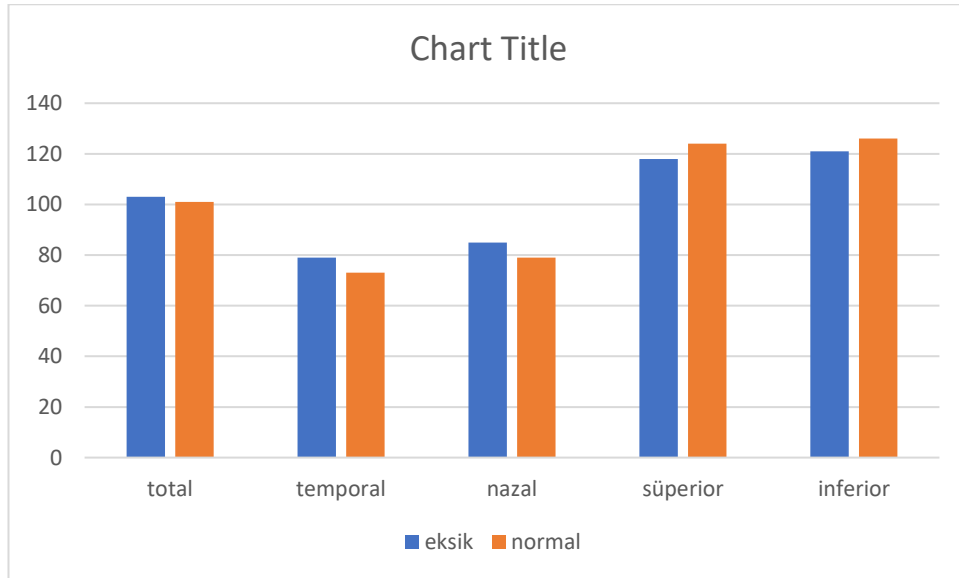


Şekil 12: 30-40 yaş arasında total retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ile D vitamini arasında korelasyon grafiği(RNFL Retinal Nerve Fiber Layer)

Ms tanısı yeni konmuş veya tanı konulması üzerinden 1 yıl geçmemiş hastalar ayrıca değerlendirildi. Hastalarda total RSLTK ortalama değeri D vitamini eksik olan grupta $103 \pm 9,1 \mu\text{m}$; normal olan grupta $101,4 \pm 9,1 \mu\text{m}$ saptandı. Vitamin değeri normal olan gözlerde temporal kadranda ortalama RSLTK değeri $73 \pm 12,06 \mu\text{m}$ eksik olan grupta $79,6 \pm 17,4 \mu\text{m}$ saptandı. Nazal kadranda ortalama, vitamin değeri normal olan grupta $79,5 \pm 10 \mu\text{m}$ eksik olan grupta ise RSLTK ortalama değeri $85,7 \pm 13,7 \mu\text{m}$ saptandı. Vitamin değeri normal olan grupta süperior kadranda ortalama RSLTK değeri $124,5 \pm 15,6 \mu\text{m}$, eksik olan grupta ise $118,1 \pm 7 \mu\text{m}$ saptandı. D vitamini değeri normal olan grupta inferior kadranda RSLTK ortalama değeri $126,8 \pm 14,3 \mu\text{m}$, eksik olan grupta $121 \pm 12,8 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü. Yapılan karşılaştırılarda total RSLT kalınlığı total grupta ($p=0,6$) ile, temporal kadranda ($p=0,2$), nazal kadranda ($p=0,2$), süperior kadranda ($p=0,2$), inferior kadranda ($p=0,2$) ile her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5)(Şekil 13)

0-1 yıl süreli ms hastaları		ortalama±std	P değeri
temporal	eksik	79,6±17,4	0,2
	normal	73 ±12,06	
nazal	eksik	85,7 ± 13,7	0,2
	normal	79,5± 10	
süperior	eksik	118,1±7	0,2
	normal	124,5 ±15,6	
inferior	eksik	121 ±12,8	0,2
	normal	126,8 ± 14,3	
total	eksik	103±9,1	0,6
	normal	101,4± 9,1µm	

Tablo 5: Multiple skleroz tanısı konmasının üzerinden 1 yıl geçmemiş hastalarda D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırılması



Şekil 13: Multiple Skleroz tanısı konmasının üzerinden 1 yıl geçmemiş hastalarda D vitamini eksik ile normal olan grupta total ve dört kadranda retinal sinir lifi tabakası kalınlığı karşılaştırılması

Optik nörit atağı geçirmiş 20 hastamızda, optik nörit atağı geçirmiş göz ile optik nörit atağı geçirmemiş diğer gözü karşılaştırdık. Total RSLT kalınlığı optik

nörit geçirmiş gözde ($p=0,01$) ile anlamlı derecede ince idi. Temporal kadranda ($p=0,015$), nazal kadranda ($p=0,01$), süperior kadranda ($p=0,019$), inferior kadranda ($p=0,017$) ile optik nörit hikayesi olan gözün optik nörit geçirmemiş diğer göze göre anlamlı derecede ince olduğu saptandı.

Optik nörit atağı geçirmiş hastalarda D vitamini ile RSLTK arasında korelasyon analizi yapıldı. Yapılan analizde total RSLTK değeri ($p=0,3$) ile, temporal kadranda ($p=0,8$) ile, nazal kadranda ($p=0,5$) ile, süperior kadranda ($p=0,07$) ile inferior kadranda ($p=0,2$) ile D vitamini ile korele değildi.

5.TARTIŞMA

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların %61,6 sı kadın, %31,4 ü erkekti. D vitamini eksik olan grupta ortalama yaş 34,4, normal grupta ortalama yaş 37,6 saptandı. Literatürde MS hastalığı erkeklerle oranla kadınlarda 2 kat daha sıklıkla görülmektedir. En sık tanı yaşı 15-50 yaş aralığında olup bu aralık dışında görülmesi nadirdir. [3]. Hastalarımızın demografik özellikleri literatür ile uyumluydu. Bilateral optik nörit geçiren hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %28 i tek gözünde optik nörit hikayesi mevcuttu.

Toplumda D vitamini eksikliği prevalansı yapılan çalışmalarda %40-%100 olarak tespit edilmiştir[124]. Bizim çalışmamızda hastaların %77.1 inde D vitamini düşük, %22.9 unda ise D vitamini normaldi.

Knippenberg ve arkadaşları optik nörit atağı geçirmemiş MS hastalarında D vitamini ile RSLTK arasında yaptıkları çalışmada D vitamin değerlerinin RSLTK ile negatif korelasyonlu olduğunu tespit etmişlerdir[125]

Fjeldstad ve arkadaşları MS hastalarında D vitamin değerleri 30 ng/ml den düşük olanlar ile normal olanlarda RSLTK değerlerini karşılaştırmış, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Yine aynı çalışmada hastalar yaş gruplarına ayrılarak ve MS süresi de hesaba katılarak tekrar karşılaştırılmış ancak yine herhangi bir fark bulunmamıştır[125]. Fjeldstad ve arkadaşları erken yaşlarda ve kısa hastalık süresine sahip hastalarda RSLT değerlerinin ileri yaşlara göre ve

uzun hastalık süresi olan hastalara göre anlamlı şekilde uzun olduğunu tespit etmişlerdir[126].

Bizim çalışmamızda D vitamini 30 ng/ml den düşük hastalar ile D vitamini normal olan hastaların RSLT kalınlık değerleri hem total olarak hem de temporal, nazal, süperior ve inferior kadrantlarda ayrı ayrı karşılaştırılmış ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalar D vitamin değerlerine göre gruplara ayrılmadan yapılan korelasyon değerlendirmesinde; D vitamin değerlerinin RSLT kanlınlığı ile korele olmadığı tespit edilmiştir. Knippenberg ve arkadaşları D vitamini ile RSLT değerleri arasında tespit ettikleri negatif korelasyon çalışmamız ile uyumlu değildi. Fjeldstad ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile çalışmamız uyumlu bulunmuştur.

Sağlıklı insanlar üzerinden de yapılan çalışma da her yıl RSLT kalınlığının 1 µm incelmeye olduğu tespit edilmiştir. İlerleyen yaşlarda yaşla ilintili olarak OKT deki RSLT değerinin sürekli azaldığı ispatlanmıştır[127] Biz de çalışmamızda MS hastalarını 20-30 ve 30-40 yaş grubunu ayrıca kendi içinde toplayıp yaptığımız değerlendirmede, her iki yaş grubunda da D vitamini 30 ng/ml den düşük hastalar ile D vitamini normal olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu. Yine bu yaş gruplarının D vitamini ile yapılan korelasyon analizinde her iki yaş gurubunda da D vitamini ve RSLT kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır.

Multiple skleroz süresinin nörodejeneratif süreçler ile ilişkisinden dolayı optik nörit ile ilişkisiz olarak RSLT üzerine negatif etkisi bazı çalışmalarda belirtilmiştir. Bu sebeple MS hastalığını tanısı yeni konmuş veya tanı konmasının üzerinden 1 yıl geçmemiş hastalar ayrıca değerlendirildi. Ancak bu hastalarda da D vitamini ve RSLT kanlınlığı ile bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca D vitamini düşük olan ve normal olan hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır.

Optik nörit geçiren gözlerde RSLT nin sağlıklı gözlere göre daha ince olduğu bilinmektedir[128]. Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak optik nörit geçirmiş gözün RSLT kalınlığının incelendiğini göstermiştir. Ancak optik nöritli gözlerde RSLT kanlınlığı D vitamini ile optik nörit hikayesi olmayanlar gibi korele değildi.

Vitamin D' nin otoimmün hastalıkların ve de MS in patogenezinde etkili olabileceği, Vitamin D replasmanının bu hastalıklarda prognoza etki ettiği

bilinmektedir. Bu özelliğini inflammatuar ve antiinflammatuar mekanizmalar arasında denge sağlayarak yapar. Ayrıca mikrogliya aktivasyonu üzerinden akson hasarını önler[123]. Bu D vitaminin multiple skleroz da etkisini hem antiinflammatuar etki hem de nörodejenarasyonu engelleyecek şekilde yaptığını düşündürmektedir. Yine optik nörit geçirmemiş MS hastalarında RSLT değerlerinin sağlıklı insanlara göre daha incelmış olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında Optik nörit olmayan hastalarda retinal sinir lifi inflammatuar bir mekanizmadan geçmediğinden bu durumunun RSLT incelmesinde nörodegeneratif süreçlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda optik nörit geçirmiş hastaları ve diğer RSLT incelmeye sebep olabilecek göz hastalıklarını biz de dışladık. D vitamin değerlerinin RSLT üzerinde etkisinin olmadığını tespit ettiğimizden dolayı, D vitaminin merkezi sinir sistemine etkisinin nörodenerasyon üzerine olmayabileceğini düşündürmüştür.

Yaş ve MS süresi dikkate alınarak yapılan karşılaştırmaya rağmen D vitamini ve RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. D vitamin değeri sağlıklı insanlarda bile değerleri yaz ve kış aylarında farklılık göstermektedir. Bu durum D vitamin değerlerinin RSLT değerleri üzerinde en doğru ilişkiyi söyleyebilmek açısından bir kısıtlılık oluşturduğu söylenebilir. Nitekim kışın D vitamin değeri eksik olan hasta yazın D vitamini değeri normale dönüyor olabilir. Bu durum RSLT üzerinde etkisini net bir şekilde yorumlamayı güçleştirmektedir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

‘Ms hastalarında D vitamin değerleri ve optik koherans tomografi (OKT) ile belirlenmiş retinal sinir lif tabakası (RSLT) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi’ adlı çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Optik nörit hikayesi olmayan D vitamini düşük ve normal olmak üzere MS hastaları iki gruba ayrıldı. OKT ile belirlenmiş RSLT hem total olarak hem de temporal, nazal, süperior ve infeior olacak şekilde 4 kadranda karşılaştırıldı ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- Optik nörit hikayesi olmayan MS hastalarında D vitamini değerleri RSLT kalınlığı ile korele değildi
- Hastalar 20-30 ve 30-40 yaş grubu olarak gruplara ayrıldı. Ancak her iki grupta da D vitamini eksik hastalar ile D vitamin değerleri normal olan hastalar arasında RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir fark yoktu.
- 20-30 yaş grubu ve 30-40 yaş grubu hastaların D vitamin değerleri kendi içlerinde RSLT kalınlığı ile korele olmadığı saptandı.
- MS tanısı üzerinden 1 yıl geçmemiş hastalarda yaptığımız analizde D vitamini eksik ile normal olan hastaların RSLT kalınlığı arasında anlamlı bir fark yoktu.
- Optik nörit olmayan hastalarda retinal sinir lifi inflamatuvar bir mekanizmadan geçmediğinden bu durumunun RSLT incelmesinde nörodejeneratif süreçlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. D vitamin değerlerinin RSLT üzerinde etkisinin olmadığını tespit ettiğimizden dolayı; D vitamini eksikliğinin MSS ye etkisinin nörodejenerson üzerinden olmayabileceğini düşündürmüştür.
- Optik nörit geçirmiş gözlerde RSLT kalınlığı sağlıklı gözlerle göre incelenmektedir.

- Optik nörin hikayesi olan gözlerde RSLT kalınlığı D vitamini ile korele değildir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. D vitamin değeri sağıklı insanlarda bile yaz ve kış aylarında farklılık göstermektedir. Yazın D vitamini normal olan bir insan kışın eksik olanılmaktadır. Bu da D vitaminin RSLT üzerindeki etkisine ulaşmada en doğru sonuca ulaşmayı zorlaştırmaktadır.

Hali hazırda D vitaminin RSLT ile negatif korelasyonlu olduğunu gösteren bir çalışma olduğundan dolayı[125] D vitaminin RSLT ile ilişkisi açısından ek çalışmalar yapılması önerilir. D vitamini güçlü bir immunmodulator olduğundan dolayı MSS de etkisinin tam olarak ne olduğunu göstermek için daha geniş çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Filippi, M., et al., *Multiple sclerosis*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 43.
2. Lubetzki, C. and B. Stankoff, *Demyelination in multiple sclerosis*. Handb Clin Neurol, 2014. **122**: p. 89-99.
3. Leray, E., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis*. Rev Neurol (Paris), 2016. **172**(1): p. 3-13.
4. Olsson, T., L.F. Barcellos, and L. Alfredsson, *Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol, 2017. **13**(1): p. 25-36.
5. Rivas-Rodríguez, E. and L. Amezcua, *Ethnic Considerations and Multiple Sclerosis Disease Variability in the United States*. Neurol Clin, 2018. **36**(1): p. 151-162.
6. Pascual, A.M., et al., *Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis*. Neurology, 2007. **69**(1): p. 63-7.
7. Waldman, A.T., et al., *Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: meta-analysis of observational studies*. J aapos, 2011. **15**(5): p. 441-6.
8. Alshowaeir, D., et al., *Latency of multifocal visual evoked potentials in nonoptic neuritis eyes of multiple sclerosis patients associated with optic radiation lesions*. Investigative ophthalmology & visual science, 2014. **55**(6): p. 3758-3764.
9. Sassi, F., C. Tamone, and P. D'Amelio, *Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator*. Nutrients, 2018. **10**(11).
10. Szabó, A., *[Skeletal and extra-skeletal consequences of vitamin D deficiency]*. Orv Hetil, 2011. **152**(33): p. 1312-9.
11. Peterlik, M. and H.S. Cross, *Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases*. Eur J Clin Invest, 2005. **35**(5): p. 290-304.
12. Pierrot-Deseilligny, C. and J.C. Souberbielle, *Vitamin D and multiple sclerosis: An update*. Mult Scler Relat Disord, 2017. **14**: p. 35-45.
13. Bartosik-Psujek, H. and M. Psujek, *Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis*. Neurol Neurochir Pol, 2019. **53**(2): p. 113-122.
14. Kheradmand, M., et al., *Prevalence of subtypes of multiple sclerosis and the most common clinical symptoms in Iranian patients: A meta-analysis*. Clinical and Experimental Neuroimmunology, 2019. **10**(1): p. 33-40.
15. Inojosa, H., et al., *[MSProDiscuss - Development of a digital anamnesis tool to identify disease progression in multiple sclerosis]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2021.
16. Howard, J., S. Trevick, and D.S. Younger, *Epidemiology of Multiple Sclerosis*. Neurol Clin, 2016. **34**(4): p. 919-939.
17. Kular, L., et al., *DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 2397.
18. Alfredsson, L. and T. Olsson, *Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019. **9**(4).
19. Giraudon, P. and A. Bernard, *Chronic viral infections of the central nervous system: Aspects specific to multiple sclerosis*. Rev Neurol (Paris), 2009. **165**(10): p. 789-95.

20. Čierny, D., et al., *The association of rs703842 variants in CYP27B1 with multiple sclerosis susceptibility is influenced by the HLA-DRB1*15:01 allele in Slovaks*. J Neuroimmunol, 2019. **330**: p. 123-129.
21. Smagina, I.V., K.V. Lunev, and S.A. Elchaninova, *[Association between vitamin D status and CYP27b1 and CYP24A1 gene polymorphisms in patients with multiple sclerosis in the Altai region]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2020. **120**(7. Vyp. 2): p. 61-66.
22. Darwish, H., et al., *Effect of Vitamin D Replacement on Cognition in Multiple Sclerosis Patients*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 45926.
23. Jahromi, S.R., et al., *Iranian consensus on use of vitamin D in patients with multiple sclerosis*. BMC Neurol, 2016. **16**: p. 76.
24. Lin, R., et al., *Identity-by-descent mapping to detect rare variants conferring susceptibility to multiple sclerosis*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e56379.
25. Dobson, R. and G. Giovannoni, *Multiple sclerosis - a review*. Eur J Neurol, 2019. **26**(1): p. 27-40.
26. Compston, A., *The genetic epidemiology of multiple sclerosis*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1999. **354**(1390): p. 1623-34.
27. Ebers, G.C., et al., *Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings*. Lancet, 2004. **363**(9423): p. 1773-4.
28. Silber, E. and M.K. Sharief, *Axonal degeneration in the pathogenesis of multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 1999. **170**(1): p. 11-8.
29. Werring, D.J., et al., *The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: a serial diffusion MRI study*. Brain, 2000. **123** (Pt 8): p. 1667-76.
30. Goodkin, D.E., et al., *A serial study of new MS lesions and the white matter from which they arise*. Neurology, 1998. **51**(6): p. 1689-97.
31. Kermode, A., et al., *Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis: pathogenetic and clinical implications*. Brain, 1990. **113**(5): p. 1477-1489.
32. Vural, A., A. TUNCER KURNE, and R. Karabudak, *Multipl Sklerozisin İmmünpatogenezi Kısım 1: Her plak aynı mıdır?*
33. Lucchinetti, C., et al., *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2000. **47**(6): p. 707-717.
34. Chan, J.W., *Optic neuritis in multiple sclerosis*. Ocular immunology and inflammation, 2002. **10**(3): p. 161-186.
35. Sevim, S., *Multipl Skleroz Atakları Üzerine Güncelleme: Tanım, Patofizyoloji, Özellikler, Taklitçiler ve Tedavi*. NÖROLOJİ, 2016. **22**: p. 99-108.
36. Jiang, L.B., et al., *Clinical features of retinal diseases masquerading as retrobulbar optic neuritis*. Chin Med J (Engl), 2013. **126**(17): p. 3301-6.
37. *Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 727-32.
38. Iorga, R.E., et al., *The role of Optical Coherence Tomography in optic neuropathies*. Rom J Ophthalmol, 2018. **62**(1): p. 3-14.
39. Pau, D., et al., *Optic neuritis*. Eye (Lond), 2011. **25**(7): p. 833-42.
40. Hoorbakht, H. and F. Bagherkashi, *Optic neuritis, its differential diagnosis and management*. The open ophthalmology journal, 2012. **6**: p. 65.

41. NEURITIS, O., *Multiple sclerosis risk after optic neuritis*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 727-732.
42. Fraser, C.L., et al., *The time course and phenotype of Uhthoff phenomenon following optic neuritis*. Multiple Sclerosis Journal, 2012. **18**(7): p. 1042-1044.
43. Tekavcic-Pompe, M., B. Stirn-Kranjc, and J. Breclj, *Optic neuritis in children—clinical and electrophysiological follow-up*. Documenta ophthalmologica, 2003. **107**(3): p. 261-270.
44. Costello, F., et al., *Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2006. **59**(6): p. 963-969.
45. Hayreh, S.S., P.A. Podhajsky, and B. Zimmerman, *Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss*. American journal of ophthalmology, 1997. **124**(5): p. 641-647.
46. Hayreh, S.S., *Anterior ischaemic optic neuropathy differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management*. Eye, 1990. **4**(1): p. 25-41.
47. Abu-Amero, K.K., et al., *The role of mitochondrial haplogroups in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*. Ophthalmic genetics, 2008. **29**(3): p. 111-116.
48. Wu, Y.T., M. Cafiero-Chin, and C. Marques, *Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia: review of pathogenesis, diagnosis, prognosis and management*. Clinical and Experimental Optometry, 2015. **98**(1): p. 25-30.
49. Walsh, W.P., J.W. Hafner Jr, and J.C. Kattah, *Bilateral internuclear ophthalmoplegia following minor head trauma*. The Journal of emergency medicine, 2003. **24**(1): p. 19-22.
50. Morales-Garcia, C., et al., *Clinical significance of rebound nystagmus in neuro-otological diagnosis*. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 1978. **87**(2): p. 238-242.
51. Li, Y., C. Zeng, and T. Luo, *Paroxysmal dysarthria and ataxia in multiple sclerosis and corresponding magnetic resonance imaging findings*. Journal of neurology, 2011. **258**(2): p. 273-276.
52. Houtchens, M., et al., *Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis*. Neurology, 2007. **69**(12): p. 1213-1223.
53. Chiaravalloti, N.D. and J. DeLuca, *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. The Lancet Neurology, 2008. **7**(12): p. 1139-1151.
54. Minden, S.L. and R.B. Schiffer, *Affective disorders in multiple sclerosis review and recommendations for clinical research*. Archives of neurology, 1990. **47**(1): p. 98-104.
55. Krupp, L.B., *Fatigue in multiple sclerosis*. CNS drugs, 2003. **17**(4): p. 225-234.
56. Araki, I., et al., *Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis*. The Journal of urology, 2003. **169**(4): p. 1384-1387.
57. Mattson, D., et al., *Multiple sclerosis: sexual dysfunction and its response to medications*. Archives of Neurology, 1995. **52**(9): p. 862-868.
58. Valleroy, M. and G. Kraft, *Sexual dysfunction in multiple sclerosis*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1984. **65**(3): p. 125-128.
59. Levinthal, D.J., et al., *Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis international, 2013. **2013**.
60. Koch, M., et al., *Seizures in multiple sclerosis*. Epilepsia, 2008. **49**(6): p. 948-953.
61. Klineova, S. and F.D. Lublin, *Clinical Course of Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(9).

62. Gafson, A., G. Giovannoni, and C.H. Hawkes, *The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald*. Mult Scler Relat Disord, 2012. **1**(1): p. 9-14.
63. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 227-31.
64. Milo, R. and A. Miller, *Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 518-24.
65. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. **17**(2): p. 162-173.
66. Lo Sasso, B., et al., *Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update*. Medicina (Kaunas), 2019. **55**(6).
67. Hartung, H.P., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 - continuity and change*. Curr Opin Neurol, 2019. **32**(3): p. 327-337.
68. Miller, D.H., D.T. Chard, and O. Ciccarelli, *Clinically isolated syndromes*. Lancet Neurol, 2012. **11**(2): p. 157-69.
69. Hou, Y., Y. Jia, and J. Hou, *Natural Course of Clinically Isolated Syndrome: A Longitudinal Analysis Using a Markov Model*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 10857.
70. Miller, D., et al., *Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis*. Lancet Neurol, 2005. **4**(5): p. 281-8.
71. Nilsson, P., et al., *Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up*. J Neurol, 2005. **252**(4): p. 396-402.
72. Martinelli, V., et al., *Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes*. Mult Scler, 2014. **20**(2): p. 147-55.
73. Miller, D.H., et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. Mult Scler, 2008. **14**(9): p. 1157-74.
74. Katz Sand, I.B. and F.D. Lublin, *Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis*. Continuum (Minneap Minn), 2013. **19**(4 Multiple Sclerosis): p. 922-43.
75. Filippi, M., et al., *Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines*. Brain, 2019. **142**(7): p. 1858-1875.
76. Ge, Y., *Multiple sclerosis: the role of MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(6): p. 1165-76.
77. Rovira, A. and A. León, *MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview*. Eur J Radiol, 2008. **67**(3): p. 409-14.
78. Zaaraoui, W., et al., *Advanced magnetic resonance imaging techniques to better understand multiple sclerosis*. Biophys Rev, 2010. **2**(2): p. 83-90.
79. Deisenhammer, F., et al., *The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 726.
80. Pihl-Jensen, G., M.F. Schmidt, and J.L. Frederiksen, *Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review*. Clin Neurophysiol, 2017. **128**(7): p. 1234-1245.
81. Kiiski, H.S., et al., *Delayed P100-Like Latencies in Multiple Sclerosis: A Preliminary Investigation Using Visual Evoked Spread Spectrum Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(1): p. e0146084.
82. Brooks, J.B., M.C. Borela, and Y.D. Fragoso, *Assessment of cognition using the Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests on a group of Brazilian patients with multiple sclerosis*. Arq Neuropsiquiatr, 2011. **69**(6): p. 887-91.
83. Benedict, R.H., et al., *Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS)*. J Int Neuropsychol Soc, 2006. **12**(4): p. 549-58.

84. Walker, L.A., et al., *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): Canadian contribution to the international validation project*. J Neurol Sci, 2016. **362**: p. 147-52.
85. Hart, F.M. and J. Bainbridge, *Current and emerging treatment of multiple sclerosis*. Am J Manag Care, 2016. **22**(6 Suppl): p. s159-70.
86. Copaxone (glatiramer asetat enjeksiyonu) [reçete bilgileri]. Overland Park, KS: Teva Neuroscience, Inc; 2014.
87. Aubagio (teriflunomide) [reçete bilgileri]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; 2014.
88. Aubagio (teriflunomide) [reçete bilgileri]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; 2014.
89. Tecfidera (dimetil fumarat) [reçete bilgileri]. Cambridge, MA: Biogen Idec, Inc; 2015.
90. Gilenya (fingolimod) [reçete bilgileri]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2016.
91. kladribin reçete bilgileri website :chrome-extension://oemmndcbldboiebfnladdacbfmadadm/<https://www.merckgroup.com/tr-tr/i%cc%87laclar-kub-kt/Mavenclad-KUB.pdf>
92. Tysabri (natalizumab) [reçete bilgileri]. Cambridge, MA: Biogen Idec Inc; 2015.
93. Lemtrada (alemtuzumab) [reçete bilgileri]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; 2014.
94. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? World J Clin Cases. 2015;3(7):545-555. doi: 10.12998/wjcc.v3.i7.545.
95. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. The Cochrane Collaboration . Methotrexate for Multiple Sclerosis (Review) The Cochrane Library 2006, Issue 2
96. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB ET AL. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. Mult. Scler 2006 Aug;12(4):507-10.Review
97. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB ET AL. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. Mult. Scler 2006 Aug;12(4):507-10.Review
98. Olyaeemanesh, A., et al., *Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis*. Med J Islam Repub Iran, 2016. **30**: p. 336.
99. Sørensen, P.S., *Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials*. Neurol Sci, 2003. **24 Suppl 4**: p. S227-30.
100. Sorensen, P.S., F. Fazekas, and M. Lee, *Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis*. Eur J Neurol, 2002. **9**(6): p. 557-63.
101. multiple skleroz tanı ve tedavi kılavuzu 2018 website :chrome-extension://oemmndcbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/MS_tan%C4%B1%20ve%20tedavi%202018.pdf
102. Otero-Romero, S., et al., *Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper*. Mult Scler, 2016. **22**(11): p. 1386-1396.
103. Heinzlef, O. and I. Monteil-Roch, *[Pharmacological treatment of spasticity in multiple sclerosis]*. Rev Neurol (Paris), 2012. **168 Suppl 3**: p. S62-8.
104. Hobart, J., et al., *Assessment of Clinically Meaningful Improvements in Self-Reported Walking Ability in Participants with Multiple Sclerosis: Results from the*

- Randomized, Double-Blind, Phase III ENHANCE Trial of Prolonged-Release Fampridine.* CNS Drugs, 2019. **33**(1): p. 61-79.
105. Jawahar, R., et al., *A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis.* Drugs, 2013. **73**(15): p. 1711-22.
 106. Amatya, B., J. Young, and F. Khan, *Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2018. **12**(12): p. Cd012622.
 107. Di Stefano, G., S. Maarbjerg, and A. Truini, *Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options.* J Headache Pain, 2019. **20**(1): p. 20.
 108. Freiha, J., et al., *Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis-A Review of the Literature.* J Clin Med, 2020. **9**(10).
 109. Azadvari, M., et al., *Bladder Dysfunction in Iranian Patients with Multiple Sclerosis.* J Multidiscip Healthc, 2020. **13**: p. 345-349.
 110. Tornic, J. and J.N. Panicker, *The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis.* Curr Neurol Neurosci Rep, 2018. **18**(8): p. 54.
 111. Preziosi, G., A. Gordon-Dixon, and A. Emmanuel, *Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies.* Degener Neurol Neuromuscul Dis, 2018. **8**: p. 79-90.
 112. Barak, Y., et al., *Sexual dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, clinical, and psychological correlates.* J Psychiatry Neurosci, 1996. **21**(4): p. 255-8.
 113. Makhoul, K., et al., *Tremor in Multiple Sclerosis-An Overview and Future Perspectives.* Brain Sci, 2020. **10**(10).
 114. Schneider, S.A. and G. Deuschl, *The treatment of tremor.* Neurotherapeutics, 2014. **11**(1): p. 128-38.
 115. Kucharczyk, J., Z. Maciejek, and B.L. Sikorski, *Optical coherence tomography in diagnosis and monitoring multiple sclerosis.* Neurol Neurochir Pol, 2018. **52**(2): p. 140-149.
 116. Podoleanu, A.G., *Optical coherence tomography.* J Microsc, 2012. **247**(3): p. 209-19.
 117. Britze, J. and J.L. Frederiksen, *Optical coherence tomography in multiple sclerosis.* Eye (Lond), 2018. **32**(5): p. 884-888.
 118. Bertsch-Gout, M., et al., *High resolution retinal scanning reveals regional structural differences between MS and NMOSD optic neuritis regardless of antibody status.* J Neurol Sci, 2018. **384**: p. 61-66.
 119. Jankowska-Lech, I., et al., *Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis.* Mult Scler Relat Disord, 2019. **27**: p. 260-268.
 120. Petzold, A., et al., *Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Neurol, 2017. **16**(10): p. 797-812.
 121. Earthman, C.P., et al., *The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications.* Int J Obes (Lond), 2012. **36**(3): p. 387-96.
 122. Fidan, F., B.M. Alkan, and A. Tosun, *Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği.* Türk Osteoporoz Dergisi, 2014. **20**(2): p. 71-74.
 123. Matías-Guío, J., et al., *Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis.* Neurologia, 2018. **33**(3): p. 177-186.
 124. Börekçi, N.Ö., *D Vitamini eksikliği ile ilgili güncel bilgiler.* The Journal of Turkish Family Physician, 2019. **10**(1): p. 35-42.

125. Knippenberg, S., et al., *Vitamin D status is negatively correlated with retinal nerve fiber layer thickness in relapsing-remitting MS patients without acute optic neuritis*. Mult Scler, 2017. **23**(1): p. 128-129.
126. Fjeldstad, C., et al., *Association of vitamin D deficiency with RNFL thickness in MS individuals without history of optic neuritis*. Mult Scler Relat Disord, 2014. **3**(4): p. 489-93.
127. Yeter, V., O. Sayin, and N. Aritürk, *Çocuk ve Yetişkinlerin Maküla, Retina Sinir Lifi ve Optik Disk Parametrelerinin Karşılaştırılması*. Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous, 2012. **20**(2).
128. Daldal, H., et al., *Multipl Sklerozda Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı*. Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi, 2011. **41**(1).

