



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**MULTİPLE SKLEROZ TANILI HASTALARDA
OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFİ
VE İNTERLÖKİN 17 İLE NÖROİNFLAMASYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cansu Tunç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**MULTİPLE SKLEROZ TANILI HASTALARDA
OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ
VE İNTERLÖKİN 17 İLE NÖROİNFLAMASYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cansu Tunç

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Fatma Belgin Petek Balcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2021

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca değerli bilgileri ve desteğini bizden esirgemeyen kıymetli hocam, eğitim sorumlumuz ve klinik şefimiz Prof. Dr. Ayşe Özlem Çokar’a,

Bu tezin hazırlanmasında büyük emeği olan ve nöroimmunoloji ile beni tanıştırdığı için müteşekkirdiğim tez danışmanım Doç. Dr. Belgin Petek Balcı’ya,

Her aşamada arkamızda olan ve eğitimimize sonsuz katkı sağlayan biricik Doç. Dr. Birgül Baştan Tüzün’e,

Pandemi sürecinde bile bu çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan, iş ahlakı ve mesleki deneyimi ile bana rol model olan Uzm. Dr. Mine Öztürk’e,

Dört yıllık bu süreçte tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarımıza,

Her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim, bana hep inanmış olan ve eğitimin ne kadar kıymetli olduğunu öğreten canım aileme, siz olmasaydınız bu noktaya gelemedim,

Bazen yorucu, çoğu zaman karmaşık olan bu hayatta elimi tutan, yanımda duran ve bu yolu yürümeyi keyifli kılan eşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Multipl Skleroz Tanılı Hastalarda Optik Koherans Tomografi Anjiyografi ve Interlökin 17A ile Nöroinflamasyonun Değerlendirilmesi

Amaç: Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin (MSS) otoimmün, inflamatuvar bir hastalıdır. Optik nörit hastaların %50'sinde görülür, hedef organın kolay ulaşılabilirliği açısından MS hastalığında mikrovasküler ağın detaylı incelemelerine olanak sağlar. Optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA) retinal damar ağını noninvaziv olarak görüntüleyen yeni bir tekniktir. Bu çalışmada MS kliniğimizde takip edilen hastalarda OKTA parametreleri ile IL-17A değerlerini karşılaştırarak nöroinflamasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimizin Multipl Skleroz (MS) polikliniğine başvuran 62 MS ve Radyolojik İzole Sendrom tanılı hasta ve 56 sağlıklı kişi gönüllü kontrol olarak alınmıştır. Hastaların demografik ve klinik bilgileri, oftalmolojik muayenede görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü ve OKTA sonuçları değerlendirildi. Retinal sinir lifi tabaka kalınlığı, peripapiller, yüzeyel ve derin kapiller pleksus dansiteleri ve foveal avasküler zon (FAZ) alanı çalışma parametreleri olarak kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunda 18 Klinik İzole Sendrom (KIS), 27 Relapsing Remitting MS (RRMS), 15 Sekonder Progresif MS (SPMS) tanısı ile takip edilen hasta bulunmaktaydı. Çalışma grubunun retinal sinir lifi tabakası kalınlık, total, yüzeyel ve peripapiller pleksus dansite (YKPD, PKPD) ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Derin vasküler pleksus dansiteleri (DKPD) incelendiğinde kontrol ile çalışma gruplarının ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,279$). ON (+) grubunun PKPD ve YKPD ortalamaları ortalamaları ON (-) ve kontrol gruplarından, ON (-) grubunun ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Aynı ilişki dört farklı kadran incelendiğinde de gözlenmiştir ($p=0,0001$). SPMS grubunun perifoveal kalınlık ortalamaları RRMS ve KIS gruplarından düşüktür, RRMS grubunun ortalamaları ise KIS grubundan düşüktür ($p=0,012, p=0,03, p=0,035$). EDSS skoru ile vasküler pleksus kalınlık değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,264, p=0,003$). Kontrol ve çalışma gruplarının foveal avasküler zon, serum IL-17A ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,296, p=0,079$). IL-17A değerleri ile PPKD, YKPD ve DKPD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: MS hastalarında OKTA ile peripapiller ve yüzeyel vasküler pleksus dansitelerinde düşüş olduğunu saptadık. Bu düşüş SPMS hastalarında ve ON öyküsü olan gözlerde daha belirgin olmakla birlikte, KIS ve optik nörit geçirmemiş gözlerde de görülmekteydi. Bu bulgular azalmış metabolik talebin yol açtığı regresyon ve yaygın inflamasyonun neden olduğu mikrovasküler hasara işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: OKTA, MS, optik nörit, vasküler dansite, IL-17

ABSTRACT

Evaluation of Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Optic Coherence Tomography Angiography (OCTA) and IL-17 Findings

Purpose: Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory autoimmune disorder of the central nervous system. Optic neuritis is seen in 50% of patients and easy accessibility of the target organ allows evaluation of microvascular damage. OCTA is a novel technology for non-invasive retinal vascular network imaging. In this study we aim to evaluate neuroinflammation, comparing IL-17A levels and OCTA findings in MS patients.

Material and Methods: 62 MS (CIS, RRMS, SPMS) patients and 56 healthy controls participated in the study. Demographic and clinical data, visual acuity, intraocular pressure and OCTA parameters have been recorded. Retinal nerve fiber thickness, foveal avascular zone, peripapillary, superficial and papillary plexus densities in superior, inferior, temporal, nasal region were scanned.

Results: Superficial and perifoveal vascular plexus densities and RNFL thickness values significantly differed in MS patients ($p=0,0001$). Deep vascular plexus densities didn't differ between groups ($p=0,279$). There was a statistical difference in vascular densities between ON (-), ON (+) and control groups ($p=0,0001$). SPMS group had lower perifoveal values than RRMS and CIS patients, RRMS patients had lower levels than CIS group ($p=0,012, p=0,03, p=0,035$). EDSS scores and vascular plexus density levels inversely correlated ($r=-0,264$ $p=0,003$). No significant difference between MS patients and control groups in foveal avascular zone and IL-17A levels were found ($p=0,296, p=0,079$). No correlation was found between IL-17A and vascular densities.

Conclusion: OCTA findings show reduced peripapillary and superficial vascular plexus densities in MS patients. This reduction was more prominent in SPMS and ON (+) patients, even though CIS and ON (-) patients still showed significant reduction compared to healthy controls. These results indicate vascular regression caused by reduced metabolic demand and microvascular damage caused by chronic inflammation.

Keywords: OCTA, MS, optic neuritis, vascular density, IL-17



İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	1
Özet.....	2
Abstract.....	4
İçindekiler.....	6
Kısaltmalar.....	7
Tablo ve Şekil Dizini.....	8
1. Giriş ve Amaç.....	9
2. Genel Bilgiler	
- 2.1. Multipl Skleroz	
- 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	11
- 2.1.2. Etiyoloji.....	11
- 2.1.3. Patofizyoloji.....	15
- 2.1.4. Klinik Bulgular.....	20
- 2.1.5. Tanı ve Tanısal Tetkikler.....	24
- 2.1.6. Optik Nörit Tutulumu, Tanı ve Takibinde Kullanılan Yöntemler	27
- 2.1.7. Tedavi.....	30
3. Gereç ve Yöntemler.....	32
4. Bulgular.....	36
5. Tartışma.....	54
6. Sonuçlar.....	62
7. Kaynakça.....	63

KISALTMALAR

MS: Multipl Skleroz

MSS: Merkezi sinir sistemi

VEP: Vizüel uyandırılmış potansiyel

OKT: Optik koherans tomografi

OKTA: Optik koherans tomografi anjiyografi

RSLK: Retinal sinir lifi kalınlığı

RSLT: Retinal sinir lifi tabakası

GHT: Ganglion hücre tabakası

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

BOS: Beyin omurilik sıvısı

EBV: Epstein-Barr virüsü

HHV-6: İnsan herpes virüsü 6

KIS: Klinik izole sendrom

RRMS: Relapsing remitting MS

PPMS: Primer progresif MS

SPMS: Sekonder progresif MS

ON: Optik nörit

VD: Vasküler dansite

PKPD: Peripapiller kapiller pleksus dansitesi

YKPD: Yüzeyel kapiller pleksus dansitesi

DKPD: Derin kapiller pleksus dansitesi

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1. McDonald Kriterleri 2017 revizyonu	25
Tablo 2. MAGNIMS 2015 Mekanda dağılım kriterleri	26
Tablo 3. Optik nörit tutulumuna göre çalışma grubunun demografik özellikleri	37
Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun kapiller dansite kalınlıkları	40
Tablo 5. Optik nörit tutulumuna göre çalışma ve kontrol grubunda OKTA parametrelerinin karşılaştırılması	46
Şekil 1. Optik koherans tomografi anjiyografi ölçüm örneği	34
Şekil 2. Retinal sinir lif tabakası kalınlığı ve kapiller pleksus dansite ortalamalarının karşılaştırılması	39
Şekil 3. Hastalık süresi ile total yüzeyel kapiller pleksus dansite değerleri arasındaki ilişki.....	42
Şekil 4. Kapiller pleksus dansite değerlerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması	45
Şekil 5. ON (+) ve ON (-) gözlerde yüzeyel vasküler dansite ortalamaları ile EDSS skorları arasındaki ilişki	49
Şekil 6. MS alt tiplerine göre vasküler pleksus kalınlık ölçümleri	51
Şekil 7. Tedavi alan ve almayan hastaların retinal sinir lifi tabaka kalınlıkları ve vasküler dansite değerleri	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), ilk kez 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanan, merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat fazla görülür, yaşamın 2-3. dekad karşımıza çıkar ve prevalansı 2-200/100.000 arasında değişmektedir.

Multipl sklerozda merkezi sinir sisteminin hasarına bağlı olarak çok çeşitli nörolojik bulguya rastlanabilir. Ekstremitte güçsüzlüğü, duyuşal yakınmalar, ataksi, dizatri, diplopi ve görmede bulanıklık gibi görsel yakınmalar, yorgunluk en sık rastlanan bulgulardır. Hastaların %15-20'sinde ilk atak optik nörittir (1).

Karakteristik unsuru olan miyelin kılıf hasarında efektör T hücrelerinin ve salgıladıkları sitokinlerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Yardımcı T hücrelerinin (Th17) aktif MS plaklarında artmış oranda görülmesi hastalığın şiddetinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Tzartos vd., 2008). Interlökin 17A (IL-17A) Th17 hücreleri tarafından salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir ve seviyeleri MS tanısı alan hastaların serumunda yüksek bulunmuştur (2). BOS ve serumda yüksek miktarlarda bulunması hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiş olup, MS hastalığında nöroinflamasyon belirteci olduğu düşünülmektedir (3).

Klinik olarak optik nörit öyküsü olmayan hastalarda dahi vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) çalışmaları ve postmortem çalışmalar çok yüksek oranda optik sinir tutulumu göstermiştir (4). MS hastalığı tanısında ve tedavi takibinde nöron kaybı ve atrofinin gösterilmesi esastır. Optik koherans tomografi (OKT) histopatolojik incelemeye eşdeğer güvenli bulgular sunması nedeniyle son yıllarda artan sıklıkla kullanılmaktadır. Retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLK) ile görme keskinliği, görme alanı ve kontrast duyarlılığı arasında korelasyon bulunmuş olup, çalışmalar hastalık süresi, klinik seyir, özürllülük, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları arasında ilişkiyi göstermiştir (5).

Optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA) retinal ve koroidal damarlanmanın herhangi bir kontrast madde kullanılmaksızın ayrıntılı değerlendirilmesi sağlayan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Belli bir retina alanının

ardışık OKT taramaları ile damar içindeki eritrositlerin hareket kontrastını elde eder ve retinal damar ağının detaylı görüntülenmesini sağlar. MS hastalığında mikrovasküler ağın detaylı incelemeleri, retinal atrofi gelişmemiş gözlerde erken tutulum görülebilmesi ve optik nörit patogenezinde hipoperfüzyonun rolünün daha net anlaşılabilmesi açısından umut vaat etmektedir.

Biz bu çalışmada MS polikliniğimizde takip edilen hastalarda OKTA parametreleri ile IL-17A değerlerini karşılaştırarak nöroinflamasyonu değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Multipl Skleroz kronik, ilerleyici, santral sinir sisteminde demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. En sık görülen formu olan atak ve remisyonlarla seyreden alt tipi, tanıdan 10-20 yıl sonra progresif faza geçerek artan özürllülüğe neden olmaktadır. 15-50 yaş aralığında görülür ve genç erişkinlerde travma dışı özürllülüğün en sık sebebidir. Son verilere göre dünyada 2.3 milyon MS tanılı hasta olduğu tahmin edilmektedir (6). Global medyan prevalansı 33/100.000 olarak bildirilmiştir. Prevalans üzerinde coğrafi dağılım ve enlemin etkisi olduğu bilinmektedir, kuzey enlemlerde daha sık görülür ve Türkiye'nin konumu geçiş kuşağı olarak değerlendirilebilir. Türkiye'de yapılmış geniş bir prevalans, insidans çalışması olmamasına rağmen, sıklığın 1/2000-2500 olduğu düşünülmektedir (7). Son yıllarda artan prevalansın sağkalımın uzaması, günlük pratikte radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artışı ve tanı kriterlerinin revizyonunun tanıyı kolaylaştırmasına bağlı olduğu düşünülebilir. 2016 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre Türkiye için sakatlığa ayarlanmış yaşam yılları (DALY) ortalama 21146 olarak bildirilmiştir (8). Literatür MS tanısı alan kişilerde ortalama yaşam beklentisinin 7-14 yıl düştüğünü göstermektedir (9). Hastalık modifiye edici tedavinin sağkalım süresini uzattığı bilinmektedir.

2.1.2. Etiyoloji

Multiple Skleroz, etyopatogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin beraber rol oynadığı düşünülen kompleks bir hastalıktır. Genetik yatkınlıkla birlikte bozuk immün modülasyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Etyopatogenezde rol oynadığı düşünülen başlıca etmenler şunlardır:

Genetik: Ailesel olguların sıklığı %3-23 arasında değişmektedir. Birinci derece akrabada MS tanısı riski 20-40 kat arttırırken, tek yumurta ikizlerinde riskin 300 kat arttığı gösterilmiştir (10). Tek yumurta ikizlerinde aynı oranda hastalık görülmemesi çevresel etmenler ve epigenetiğin rolüne dikkat çekmektedir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında insan lokosit antijeni HLA-DRB1 ve DQB1 alt tipleri ile hastalık riski ve progresyonu arasında ilişki bulunmuştur. Altıncı kromozomda yerleşik HLA geninin dışında tek bir sorumlu gen lokusu tespit edilememekle birlikte, major doku uyumluluk kompleksi II (MHC II) allelleri olan DR15 ve DQ6 ve yine aynı grup içerisinde bulunan tümör nekroz faktör alfa proteinini kodlayan genler ile ilişki bulunmuştur. Bu gen yapısına sahip kişilerde virüs ile MBP (Myelin Basic Protein) peptidleri arasındaki moleküler benzerlikten dolayı periferik T lenfosit aktivasyonuna yatkınlık olduğu dşnlmektedir (11). Türk MS hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada 5p15 ve 5q22-23 potansiyel yatkınlık bölgeleri olarak gösterilmiştir (12). İnterlökin 2 ve 7 reseptörlerinin alfa zincirlerini kodlayan genler ile MS arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (13).

Çevresel: Sigara kullanımının MS zerindeki etkisi birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Etkisinin immünmodülasyon, kan beyin bariyerinin bozulması ve demiyelinizasyon üzerinden olduğu dşnlse de net bir sonuca henüz varılamamıştır. 25 paket/yıl üzerinde kullanımının MS riskini %70 arttırdığı gösterilmiştir. Kadınlarda sigara kullanımının yıllar içinde artmış olması hastalığın kadın predominansında artışın sebeplerinden biri olduğu dşnlmektedir. Aynı zamanda sigara kullanımının hastalığın progresyonu ve atak riskinde artış ile ilişkili olduğu görüşü ne sürülmektedir (14). Sigara kullanımının sıklığı ve kullanım süresiyle doğru orantılı olan bu ilişki, erkeklerde daha belirgindir (15).

Tropik ve subtropik bölgelerde MS prevalansının düşük olması, kuzey ve güney enlemlerinde artış ile prevalansın artması coğrafi konumun hastalık ile ilişkisini düşündürmektedir. Yapılan g çalışmalarında yüksek riskli (rneğin Avrupa) bölgelerden düşük riskli bölgelere (rneğin Avusturalya) göç eden kişilerin hastalık riskinde anlamlı düşüş görülmektedir. Bu etki g 15 yaşın altında gerçekleştiyse belirginleşmekte, bu da çevresel etmenlerin özellikle hayatın ilk dekadında etkili olduğunu düşündürmektedir (14).

Kuzey enlemde güneş maruziyetinin azalması ve D vitamini eksikliği de bu nedenle MS riski ile ilişkilendirilmiştir. Beş yıllık takip süresi olan bir çalışmada, serum 25(OH)D seviyesi >100 nmol/l olan kişilerde, seviyenin <75 nmol/l saptandığı

kişilere göre MS gelişme riskinin %50 azaldığı gözlenmiştir (16). Farelerde MS modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelit çalışmalarında 0.1 mikrogram 1,25-(OH)²-D₃ verilmesinin hastalığın oluşumu ve progresyonunu engellediği gösterilmiştir (17). Bu bulgulara rağmen MS hastalarında D vitamini takviyesi verilmesinin sağlam bilimsel temeli olmadığını savunan görüşler de mevcuttur (18).

Son zamanlarda barsak florası ve otoimmünite ile ilgili heyecan verici gelişmeler yaşanmaktadır. Barsak florasını oluşturan bakterilerin T hücreler üzerinden immünmodülasyonda etkili olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda Guillain Barre Sendromu'nda kanıtlanmış olduğu üzere çapraz reaksiyon olabileceği öne sürülmektedir (19).

Enfeksiyöz: Etiyolojiyi açıklamak için ortaya atılan hipotezlerden birisi de hijyen hipotezidir. Bu hipotezde çocukluk çağı enfeksiyonlarından korunan bireylerin ileri yaşlarda bu etkenlerle karşılaşması sonucu MS'e yatkınlık yaratan proinflatuar immün yanıtlarla karşılaştıkları öne sürülmektedir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek ülkelerde MS prevalansının artması bu hipotezi destekler. Enfeksiyöz mononükleoz çocukluk çağının hijyeni açısından belirteç olarak kabul edilen hastalıklardan birisidir. Birçok enfeksiyöz ajan ile MS riski arasında ilişki kurulmuş olsa da, ilişkisi kanıtlanan tek viral ajan Epstein-Barr virüsüdür. Anti-EBNA IgG seropozitifliği ve enfeksiyöz mononükleoz öyküsü ile MS arasında anlamlı ilişki olduğu ortaya konulmuştur (18). EBV B hücrelerini enfekte ederek otoregülasyonu bozar ve bu nedenle otoimmüniteye yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan kişilerde göreceli MS riski 2.3 kat artmaktadır (14).

Multipl Skleroz ile ilişkisi olduğu düşünölen bir diğör enfeksiyöz ajan insan herpes virus 6 (HHV-6)'dır. HHV-6 DNA ve anti HHV-6 IgG ve IgM, MS hastalarının BOS ve periferik kan mononökleer hücrelerinde anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. HHV-6'nın oligodendrositlerde latent enfeksiyona neden olarak miyelin kılıf üretimini engellediğı düşünölse de bu ajan ile MS hastalık riski arasında tutarlı bir ilişki kurulamamıştır (20).

Vasküler: Lezyonların perivenöler yerleşimi ve MS hastalarında retinal venlerin etrafında da inflamasyon gösterilmesi, damar hasarı ile inflamatuvar demiyelinizasyon arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. 2010 yılında bazı hastalarda jugular ve azigos vende tıkanıklık görülmesi ve anjiyoplasti ya da stent konulmasının ardından olumlu sonuçlar alınması nedeniyle 'kronik serebrospinal venöz yetmezlik teorisi' ortaya atılmıştır. Ancak venöz yetmezlik ile MS arasında nedensellik kurulamaması nedeniyle hastaların 2/3'ünde göröldüğü bildirilen venöz darlıkların anatomik varyant olduğu görüşü daha yaygın kabul görmüş ve bu teori terkedilmiştir (21).

Multipl Skleroz hastalarında yaygın hipoperfüzyon görülmesi ve tip 4 lezyonların histopatolojik olarak Binswanger hastalığı ile benzer özellikler taşıması nedeniyle patofizyolojide iskeminin rolü öne sürölmüştür. İlerleyen bölümlerde daha ayrıntılı anlatılacak olan bu fenomen için inflamasyonun yol açtığı endotel hasarı, astrositlerde kalsiyum birikiminin sebep olduğu vazokonstrüksiyon ortaya atılan teorilerden yalnızca ikisidir (22).

2.1.3. Patofizyoloji

Multipl Skleroz, immün sistemin nöron ve glia ile karmaşık etkileşimi nedeniyle meydana gelen beyin ve spinal kordda ak ve gri madde hasarı ile karakterize bir hastalıktır. Ak madde hasarı akut dönemde aksonun görece korunduğu fokal lezyonlara ve reaktif astrositik gliozise neden olur. Hastalığın seyri boyunca kronik inflamasyon zemininde demiyelinizasyon, nörodejenerasyon, remiyelinizasyon ve akson hasarı görülür (23). Bunlara ek olarak ak ve gri maddede yaygın atrofi ve normal görünümlü beyaz maddede değişiklikler saptanır.

Hastaların büyük çoğunluğunda hastalık atak ve remisyonlarla seyreder, yıllar içinde progresif hal alır. Bazı hastalarda ise hastalık progresif form ile başlar. Atakların görüldüğü RRMS formunda inflamasyon ve ak maddede plak adı verilen fokal lezyonlar baskın olmakla birlikte, progresif fazda bu plaklar nadiren görülür ve yaygın ak/gri madde hasarı ile atrofi belirginleşir. Plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve medulla spinaliste görülür (7).

Lezyonlarda dört farklı immünopatolojik pattern tariflenmiştir. Tip 1 lezyonlarda aktif mikrogliya, makrofaj ve T hücre infiltrasyonu görülür. Makrofajlar plak merkezindedir ve miyelin kılıfın onarımında rolü olduğu düşünülmektedir. Aktif plaklarda bu inflamasyona kan beyin bariyerinde bozulma, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin lokal üretimi eşlik eder. Demiyelinizasyon akson hasarı ile sonuçlanır ve ardından remiyelinizasyon başlar. Aktif lezyonlarda lenfositler ve monositler perivenüler alanı çevrelemekte, kan beyin bariyerinin bozulmasında bu hücrelerin rolü olduğu düşünülmektedir. Manyetik rezonans görüntülemeleri ile lezyonlarda artmış perivenüler aralıklar görülebilmektedir (24).

Tip 2 lezyonlarda bu özelliklere ek olarak immunoglobulin-antikör birikimi ve kompleman depolanmasına eşlik eden plazma hücreleri gözlenir. Tip 3'te ise lezyonlar dejeneratif karakterdedir, primer oligodendrosit hasarı bulunur. Lezyonlar Binswanger hastalığına benzer şekilde ak maddede iskemi düşündürür ve mitokondri hasarı bulunması nedeniyle altta yatan olası hipoksiye dikkat çeker. Tip 4'te ise plak çevresindeki ak maddede oligodendrosit ölümü izlenir, oligodendrositlerin metabolik duyarlılığına dikkat çekmektedir (11).

Progresif fazda ise akut inflamasyon daha az sıklıkla görülür. Çoğunluğu T hücrelerinden oluşan infiltrasyon ve ciddi mikrogliya aktivasyonu gösterilmiştir. Normal görünümlü beyaz maddede yaygın inflamasyon ve diffüz aksonal hasar, bunun yol açtığı sekonder demiyelinizasyon ve plakların zaman içerisinde kademeli genişleme gösterdiği gösterilmiştir. Bu bulgu MRG'de eski plakların genişlemesi ile ilişkilendirilmiştir (25). Var olan semptomların progrese olması yavaş ama devamlı demiyelinizasyon ile açıklanabilir. Bunun yanı sıra ön beyin ve serebellum korteksinde demiyelinizasyon olduğu, bu demiyelinizasyonun leptomeninks infiltrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

Demiyelinizasyon sonrası akson membranında sinir iletiminin sıçrayıcı değil, devamlı olduğu görülmüştür, bu durum yeni membranda sodyum kanallarının sayısındaki artış ile ilişkilendirilmiştir. Remiyelinizasyon sonrası oluşan yeni internodlar daha kısa ve incedir, bu değişiklikler aksonda enerji talebini artırarak mitokondri sayı ve yapısında değişikliklere yol açar. Mitokondrial disfonksiyona bağlı nöronal enerji defisiti hem akut hem kronik dönemde akson kaybı ile ilişkilendirilirken, miyelin kaybına bağlı trofik desteğin azalmasının kronik dönemde aksonda progresif şişmeye ve hücre iskeletinin dezorganizasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (27). Mitokondrial disfonksiyonun neden olduğu ATP eksikliğinin hücrelerde kalsiyum birikimine ve nöron ölümüne neden olduğu varsayılmaktadır. Son yıllarda kortikal nöronlarda mitokondriyal DNA delesyonu ve oligodendrositlerde demir birikiminin oksidatif stresi arttıran faktörlerden bazıları olduğu öne sürülmektedir (15).

Multipl Skleroz patogenezi anlamak için yapılan çalışmaların temeli hayvanlarda yapılan deneysel otoimmün ensefalomyelit modeline dayanmaktadır. Bu modelde MHC II kısıtlı otoreaktif T hücre aracılı inflamasyon görülür. Lezyon oluşumunun erken aşamalarında CD4+ T hücre infiltrasyonunun baskın olduğu gösterilmiştir. Ancak MS'te lezyonun yaşından bağımsız olarak MHC I kısıtlı CD8+ T hücrelerinin baskın olduğu bilinmektedir. MHC I antijenlerinin lezyonlarda yalnızca inflamatuvar hücrelerde değil, nöron ve gliada da yoğun olarak eksprese edildiği bildirilmiştir (28). Sitotoksik CD8+ aktivasyon belirteci olan granzim B taşıyan T hücrelerinin oligodendrosit ve demiyelinize olmuş aksonların çevresinde bulunması da bu görüşü desteklemektedir.

İnflamasyonun santral sinir sistemine sınırlı kalması, B ve T hücrelerinin spesifik hedef antijenler tarafından tetiklendiğini düşündürmektedir. Miyelin lipid ve glikoproteinlerine, paranodal ve aksonal proteinlere ve oligodendrositik/ astrositik proteinlere karşı çeşitli otoantijenler öne sürülmüş olsa da, net bir kanıt bulunamamıştır (29).

Plazma ve B hücrelerinin patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, T hücreleri aktive eden otoantikor sunumu ve sitokin üretiminden sorumludurlar, hastalığın kronikleşmesinde önemli role sahip oldukları düşünülmektedir. Progresif formunda meninkslerde ektopik lenfoid yapılar oluştururlar. Beyin omurilik sıvısında oligoklonal bandların varlığı spesifik B hücre yanıtının kanıtı olarak görülür (11).

Patojenik yanıtın oluşumuna dair iki hipotez öne sürülmüştür. MSS intrinsik model, patogenezin MSS'de başladığını ve lenf noduna drenaj ya da antijen sunan hücreler tarafından perifere taşındığını savunurken; MSS ekstrinsik model patogenezin periferde başladığını ve santralde anormal bir immün yanıt oluşturduğunu iddia eder. Her iki hipotezde de MSS'de oluşan immün yanıt perifere antijen salınmasına neden olur ve lenfoid dokudan otoreaktif lenfositlerin salınmasına yol açar (27).

Bunların yanı sıra doğal bağışıklığın da MS patogenezinde önemli rolü bulunmaktadır. Makrofaj hücreleri B ve T hücrelerinin aktivasyonuna neden olarak doku hasarına yol açar. Erken mikrogial hücre aktivasyonunun MS plaklarının oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Bu hücrelerden sitokin, kemokin ve serbest radikallerle birlikte glutamat salınımının hastalık oluşumu ve progresyonda katkısı olduğu öne sürülmüştür (26).

Aktif plaklarda T hücreleri, mikroglia astrositlerin Th1sitokileri salgıladıkları gösterilmiştir. Relaps patogeneğinde rolü olduğu düşünölen sitokinler interferon-gamma (IFN-g), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a), interlökin-1 beta (IL-1b) ve IL-6'dır. Bu sitokinlerin seviyesinin relapsta yükseldiği ve remisyonda düştüğü bildirilmiş olup, kan beyin bariyerinde sıkı bağlantıların yapısında bozulmaya yol açtıkları düşünölmektedir. Bunun sonucu olarak aktive olmuş lökositlerin transendotelyal geçişi artar. Kan beyin bariyerinde bu bozulma, MRG'de gadolinium tutulumu ile gözlemlenebilir (30). Kronik plaklarda bu özellik görülmez.

Yakın zamanda proinflamatuvar Th17 hücreleri ve salgıladıkları sitokinlerin MS patogeneğinde rolü olduğu görüşü öne sürölmüştür. Th17 hücreleri TNF-alfa, IL-6 ve IL-17 üretir ve regölatuar T hücreleri ile inflamasyonun kontrolünde ve kan beyin bariyerinin hasarlanmasında rol alır (11). İnterlökin 17 aktif MS plaklarında oligodendrosit ve astrositlerde, bunun yanı sıra CD4+ ve CD8+ lenfositlerde saptanmıştır. Periferik kanda IL-17 üreten CD4+ lenfositler çoğunluktaiken, beyin parankiminde perivasküler alanda IL-17'nin çoğunlukla CD8+ lenfositlerde bulunduğu gözlenmiştir. Bu nedenle CD4+ hücrelerin başlatıcı rolde olduğu, CD8+ hücrelerin ise doku yıkımında etkili olduğu savı öne sürölmüştür (31).

İnterlökin 17; CCL2, IL-6 ve IL-8 (CXCL8) sekresyonunu tetikleyerek kan beyin bariyerini oluşturan endotel hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin oluşmasına neden olur. Buna ek olarak mikroglia hücrelerinden CXCL2 ve IL-6, astrositlerden nitrik oksit, IL-6 ve IL-1b salınımına yol açarak inflamasyonu tetikler. IL-17 kan beyin bariyerindeki sıkı bağlantılarda hasara yol açar ve endotelyal hücrelerinin kontraktilitesini bozar. Ek olarak, TNF-a ile sinerjik çalışarak oligodendrositlerin apoptozunu artırır. Aynı zamanda SPMS'in önemli bir özelliği olan ektopik lenfoid foliköllerin oluşumuna katkı sağladığı düşünölmektedir (3). Interferon beta tedavisinin IL-17 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (32).

2.1.4. Klinik Bulgular

Klinik izole sendrom (KIS) demiyelinizasyon ile klinik olarak uyumlu bir atak olarak tanımlanır ve sıklıkla optik sinir, beyin sapı ya da spinal kordda görülen demiyelizan plak ve eşlik eden nörolojik defisitlerle prezente olur. Monosemptomatik ya da polisemptomatik olabilir. MS ataklarında nörolojik bulgular saatler ve günler içinde gelişir ve 2-6 hafta içinde geriler. Atakların %40'ının tekel bıraktığı gösterilmiştir(33). Ancak her KIS'un MS olmadığı akılda tutulmalıdır, güncel tanı kriterine göre yer ve zamanda dağılım kriterlerini karşılamayan demiyelizan ataklar KIS tanısı almaktadır. Tanı kriterleri bir sonraki bölümde detaylı olarak incelenecektir.

Tekrarlayan atak ve remisyonlarla ilerleyen fenotip relapsing-remitting MS (RRMS) olarak tanımlanır. Bu hastaların yaklaşık üçte birinde zamanla ataklar azalır, ancak engelliliğin attığı gözlenir. Bu grup sekonder progresif MS (SPMS) olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık %15'inde ataklar görülmez, hastalığın en başından itibaren ilerleyici nörolojik defisitler ile seyreder. Son olarak hastaların %5'inde görülen progresif relapsing MS (PRMS), PPMS'e benzer şekilde başlangıçtan itibaren özürllük birikimi ile giden ancak nadiren de olsa atakların gözlemlendiği nadir bir alt türüdür.

Son yıllarda MR görüntülemelerinin sıklıkla kullanılması nedeniyle beyinde rastlantısal olarak görülen MS için tipik lezyonlar Radyolojik İzole Sendrom (RIS) olarak tanımlanmıştır. RIS saptanan kişilerin yaklaşık üçte biri 5 yıl içerisinde MS tanısı almaktadır. MS dönüşüm riski KIS ve RIS için benzerdir; genç yaş, lezyon yükünün fazla olması, semptomatik infratentoryel ve spiral kord lezyonları, gadolinium tutan lezyonların görülmesi, oligoklonal band pozitifliği ve anormal vizüel uyarılmış potansiyeller (34).

Nörolojik bulgular tutulum yerine göre değişmektedir. Başlıca klinik bulgular aşağıda özetlenecektir.

Duyusal bulgular: Hastalık sürecinde %90 hastada görülen bu bulgular spinotalamik yolak, posterior kolumn ve dorsal kök girişindeki lezyonlara işaret eder (33). Sıklıkla hissizlik, karıncalanma, iğnelenme, gerilme, basınç veya kaşınma hissi görülür. Dorsal kök lezyonlarında bant şeklinde tek ya da çift taraflı olarak görülür.

Fizik muayenede vibrasyon duyusu kaybı, derin duyu kaybı, dokunma, ağrı ya da ısı duyusunda kayıp saptanabilir. Hastalar subjektif duyu kusurunun yanı sıra diskriminativ ve proprioseptif işlev kaybı yaşayabilirler. Lhermitte bulgusu baş öne eğildiğinde omurga hizası boyunca hissedilen elektriklenme hissi olarak tanımlanır ve servikal posterior kolumndaki plağın aksonu komprese etmesine bağlı gelişir.

Motor bulgular: Kortikospinal, kortikobulber ve serebellar yolakların tutuluma bağlı olarak hastaların %88 'inde görülen bu bulgular tek ekstremitayı ya da birden fazla ekstremitayı tutabilir. Alt ekstremita tutulumu daha sık görülmektedir. Birinci motor nöron tutulumuna bağlı öncelikle flask paralizi görülürken, zamanla kas tonusu artar ve yıllar içinde hastaların %70'inde spastisite gelişir (33). Bu bulgulara canlı tendon refleksleri, patolojik refleksler ve klonus eşlik eder. Hafif bulguların egzersiz ve sıcakla kötüleşmesi tipiktir.

Serebellar bulgular: Motor ve duyu bulguların aksine genellikle hastalığın erken döneminde görülmez. %50'ye varan hasta serebellar tutuluma bağlı yürümede dengesizlik, koordinasyon gerektiren hareketlerde zorluk, konuşmada peltekleşme deneyimler. Fizik muayenede nistagmus, oküler dismetri, ataksi ve tremor görülebilir. Serebellar tutulumun belirgin olduğu hastalarda kas gücü defisiti olmaksızın ekstremitenin kullanımında zorluk gözlenebilir.

Görme bozuklukları: Optik nöropati hastaların %20'sinde başlangıç belirtisi olarak karşımıza çıkar. Tipik bulguları günler içerisinde gelişen unilateral görme azlığı ve göz hareketleri ile tetiklenen periorbital ağrıdır. Ağrı, inflamasyona bağlı şişen optik sinirin duraya basısı sonucu gelişir. Muayenede görme keskinliğinde azalmanın yanısıra rölatif afferent pupil defekti, renkli görmede bozulma ve santral skotom saptanır. Optik nörit hakkında ilerleyen bölümlerde daha detaylı bahsedilecektir.

En sık saptanan göz hareket bozukluğu nistagmustur ve sıklıkla bakışla uyarılan horizontal nistagmus görülür. Medial longitudinal fasikül lezyonları internükleer oftalmoplejiye sebep olabilir ve MS hastalarında görülen diplopinin en sık nedenidir.

Mesane, barsak ve seksüel fonksiyon bozuklukları: Sfinkter kontrol bozuklukları alt ekstremita tutulumuna paralel olarak seyreder. Ön planda spinal tutulum

düşündürür. Hastalık süresi içinde hastaların %80'inde görülür. Detrüsor kasta inhibisyon kaybına bağlı idrarda sıkışma hissi görülür. Sakral segment tutulumunda kas fonksiyon kaybına bağlı idrar retansiyonu, ilerleyen dönemde mesanede atoni ve dilatasyon gözlenir. Mesane ve anal sfinkter kontrolünde bozukluk gelişir. Sakral dermatomda etkilenme sonucu genital ve perineal bölgede his kaybı olabilir. Seksüel fonksiyon bozuklukları organik ve psikolojik nedenlere bağlı olarak hastaların büyük bir çoğunluğunda görülür. Erkeklerde ereksiyon bozuklukları, kadınlarda orgazm olamama ve vajinal kayganlıkta azalma, her iki cinste libido kaybı bildirilmiştir.

Bilişsel bozukluklar ve duygulanım bozuklukları: Hastaların %40'ında görülür ve kortikal, subkortikal, limbik yolakların etkilenmesine bağlı geliştiği düşünülmektedir. Kranial MRG'de görülen total lezyon yükü ve beyin hacminde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Talamus atrofisinin kognitif bozukluğun önemli bir öngöstergesi olduğunu dair çalışmalar bulunmaktadır (35).

Duygulanım bozuklukları, öncelikli olarak depresyon ve kaygı bozuklukları, genel popülasyondan daha sıklıkla görülür. Bunun dışında affektte küntleşme, öfori ya da uygunsuz affekt gözlenebilir. Duygulanımdan bağımsız olarak gülme ve ağlama atakları izlenebilir.

Patolojik yorgunluk: Fiziksel ya da mental çaba karşısında azalmış güç olarak tanımlanan bu bulgu, dinlenme ile geçmez ve hastaların %65-97'sinde bildirilmiştir. MS ile ilişkili yorgunluğun dört türü vardır: Normal yorgunluk, depresyon kaynaklı yorgunluk, demiyelinize liflerin inerve ettiği kasların aşırı çalışmasına bağlı yorgunluk, halsizlik olarak adlandırılan ve uyuklama hali ile ortaya çıkan yorgunluk.

Bu bulgulara sekonder olarak bası yaraları, megakolon, sık idrar enfeksiyonları, kontraktürler, kas atrofileri görülebilir.

Multipl Skleroz'da negatif nörolojik bulgular büyük bir plak çevresindeki miyelin hasarının yol açtığı ileti bloğuna bağlı gelişir. Bu aksonlarda mekanik uyarıya bağlı aksiyon potansiyeli oluşabilir, geçici pozitif ya da negatif bulgulara yol açabilir. Bu bulgular paroksizmal bozukluklar başlığı altında sınıflandırılır. Bu belirtiler içerisinde Lhermitte bulgusu, ağrılı tonik spazmlar, paroksizmal dizatri, ataksi ve diplopinin yanı sıra paroksizmal duyuşal bozukluklar yer alır. Demiyelinize

olmuş aksondan spontan aksiyon potansiyelleri kaydedilebilir, trigeminal nevroj ve miyokimi gibi bulgulara yol açarlar (7). Mevcut tanı kriterlerinde 24 saat içinde çok kez tekrarlayan paroksizmal olaylar atak olarak değerlendirilir.



2.1.5. Tanı ve Tanısal Tetkikler

Multipl Skleroz tanısı konulabilmesi için iki farklı zamanda, birden fazla anatomik bölgeye işaret eden atakların belgelenmesi ve bu bulguların başka bir nörolojik hastalıkla açıklanamaması gerekir. Atakların 24 saatten uzun sürmeli ve ateş ya da enfeksiyon gibi yalancı atak sebepleri dışlanmalıdır.

Multipl Skleroz tanısı iki ana ilkeye dayanmaktadır: Mekanda ve zamanda dağılım. Santral sinir sisteminde dağılım MS için karakteristik olan 4 alandan (periventriküler, kortikal/ jukstakortikal, infratentoriyel, spinal kord) 2 ve ya daha fazla alanda 1 ya da daha fazla T2 hiperintens lezyon olması şeklinde tanımlanır. Zamanda dağılım ise gadolinium tutulumu olan ve olmayan lezyonların bir arada gösterilmesi, takip MR görüntülemelerde gadolinium tutulumu olan/olmayan yeni lezyonlara rastlanması olarak tanımlanır.

McDonalds kriterlerinin 2017 revizyonuna göre (Tablo 1); 2 veya daha fazla klinik atak varlığında 2 veya daha fazla anatomik bölgede belgelenmiş lezyon varlığı gösterilebiliyorsa hasta MS tanısı almaktadır. Tek klinik atak varlığında 2 veya daha fazla anatomik bölgede lezyon gösteriliyorsa, BOS'ta oligoklonal bandların gösterilmesi ile zamanda yayılım ilkesi de sağlanmış olur.

Manyetik rezonans görüntüleme tanıda, prognozu belirlemede ve takipte en sık kullanılan tanısal tetkiktir. T2 hiperintens lezyonlar inflamasyona bağlı ödem ve gliozisi gösterirken, T1 sekansta gadolinium tutulumu kan beyin bariyerinin bozulmasına işaret eder ve yoğun inflamatuvar aktivite ile ilişkilendirilir. Akut lezyonların çevresinde ödem görülür. Kara delik olarak da adlandırılan T1 hipointens lezyonlar ise geri dönüşümsüz akson kaybını ifade eder. Tipik bir MS lezyonu T2 ağırlıklı görüntülerde fokal hiperintensite olarak tanımlanır, keskin sınırlı, ovoid ve 3 milimetreden geniş çapa sahiptir (36). Lezyonların uzun eksenlerinin lateral ventriküle dik olması ve periventriküler ve kallozal yerleşimli olmaları da tipik özellikleridir. Aksiyel kesitlerde bu görüntüye “Dawson parmakları” ismi verilmiştir. Bu lezyonlar zaman içerisinde konfluens gösterirler (37).

Tablo 1: McDonald Kriterleri 2017 revizyonu

Atak	Objektik klinik bulgusu olan lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
Primer progresif MS	1 yıl klinik progresyon (retrospektif ya da prospektif, ataktan bağımsız)	Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentorial) alanda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

MRG protokolleri MAGNIMS tarafından belirlenmiş olup, beyin ve spinal kord görüntülemeleri zamansal ve lezyonların anatomik yayılımını göstermede kritik

role sahiptir. MS tanısı düşünölen her hastada kranial MR görüntölemesinin yapılması önerilmektedir. Spinal MRG'nin tanıda yeri daha düşük olsa da spinal kord lezyonu düşünöldüğünde ya da ayırıcı tanıda bulunan diğör hastalıkların elenmesinde yeri bulunmaktadır.

MAGNIMS kriterlerine göre periventriküler alanda en az 3 lezyon görölmelidir (Tablo 2). McDonalds kriterlerinin 2017 revizyonunda kortikal lezyonların da jukstakortikal lezyonlar ile birlikte sayılması önerilmiştir. MAGNIMS 2016 kriterlerinde optik sinir tutulumu mekanda dağılım kriterlerine eklenmiş olsa da, McDonalds kriterlerinde yer bulamamıştır (38).

Tablo 2: MAGNIMS 2015 Mekanda dağılım kriterleri

Aşağıdaki 5 alandan en az 2'sinde tutulum gösterilmelidir:

Beyin omurilik sıvısı incelemeleri zaman içerisinde önemini kaybetmiş gibi göröse de McDonalds kriterlerinin 2017 revizyonunda tekrar tanıda yerini almıştır. Atak esnasında alınan BOS sıvısında sayısı 50'nin altında olmakla birlikte lenfosit ağırlıklı pleositoz görölebilir. Total protein hafif yüksektir. BOS'ta IgG indeksinin yüksek bulunması ve iki veya daha fazla oligoklonal bandın varlığının gösterilmesi intratekal antikor üretimine işaret eder ve zamanda dağılım kriterleri içinde yer almaktadır. Spesifik bir bulgu olmamakla beraber, varlığı MS tanısını destekler niteliktedir(34). İzoelektrik fokuslama yöntemi kullanıldığında hastaların %88-98'inde BOS'ta OKB saptanır ve ömür boyu pozitif kalır (39).

2.1.6. Optik Nörit Tutulumu, Tanı ve Takibinde Kullanılan Yöntemler

Retina, optik sinire görsel uyarıyı taşıyan retinal sinir lifi tabakası (RSLT) ve ganglion hücre tabakaları (GHT) ile santral sinir sisteminin bir parçasıdır. Yapısı gereği kolay ulaşılabilir olması ve yüksek metabolik talep nedeniyle lokal hasarlara hızlı cevap veren bir damar ağına sahip olması ile santral sinir sistemi hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir.

Optik nörit (ON) afferent vizüel sistemin çeşitli otoimmün ve enfeksiyon nedenlerle gelişen inflamatuvar hastalığıdır. Optik nörit MS'in en sık görülen bulgularından biridir. Hastaların %95'inde tek taraflı görülür, günler içinde artan semptomlar maksimuma ulaştıktan haftalar sonra iyileşme periyoduna girer. Hastaların %92'si eşlik eden göz hareketleriyle ağrı tariflemiştir. Muayenede rölatif afferent pupil defekti saptanır.

Optik diskte kabarıklık görüldüğünde papillit ya da anterior optik nörit olarak adlandırılır, disk normal görünümde ise retrobulber optik nörit olarak isimlendirilir. Hastaların üçte ikisinde optik disk ödemi görülmez, optik diskte solukluk ise ancak ataktan haftalar aylar sonra ortaya çıkar. Bu soluk görünüm demiyelinize olmuş aksonların çevresinde gelişen gliosis ile ilişkilendirilmiştir.

Funduskopi retrobulber nöritte akut dönemde bulgu vermez ("Hasta görmez, doktor görmez"), ancak bazı hastalarda papillit saptanabilir. Bu durum optik sinir başındaki inflamasyona bağlı disk şişmesine yol açar. Her iki koşulda da subakut-kronik dönemde disk solukluğu görülür ve genellikle temporal bölgededir. Hem akut hem kronik dönemde görsel uyarılmış potansiyeller incelendiğinde latans uzaması saptanır.

Optik sinir tutulumu MS'te sıklıkla ilk belirti olarak görülmesi erken tanı açısından önem taşımaktadır. 2003 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre ON ile prezente olan Klinik İzole Sendrom hastalarının %70'inde beyin lezyonları, %27'sinde spinal lezyon saptanmıştır (40). Optik nörit tek başına MS'e özgün olmamakla birlikte MRG'lerinde lezyon olan hastaların %70'i, lezyon olmayanların ise %40'ının beş yıl içerisinde MS tanısı aldığı bilinmektedir (33). Yeni tanı kriterlerine göre tek atağı optik nörit olan hastalarda kranial ve spinal

görüntülemelerde zamanda ve mekanda dağılım kriterleri sağlanabilirse hasta MS tanısı alır ve erken dönemde tedaviye başlama şansı oluşturur.

Optik sinir lezyonlarında demiyelinizasyonun yanı sıra proinflamatuvar sitokinler ve nitrik oksitin intermitan ya da kalıcı sinir iletimi bloklarına sebep olduğu düşünülmektedir. Demiyelinizasyon uzamış vizüel uyarılmış potansiyel latansı ile gösterilebilir. Vizüel uyarılmış potansiyeller, ON öyküsü olmasa bile MS tanılı olguların %85'inde anormal bulunur (7). İnflamasyonun göstergeleri ise orbital MR görüntülemelerinde optik sinirde gadolinium tutulumu, artmış optik sinir kalınlığı ve optik koherans tomografi (OKT) görüntülemesinde artmış RSLT kalınlığıdır. MRG'de azalmış optik sinir kalınlığı, OKT'de azalmış RSLT kalınlığı, vizüel uyarılmış potansiyel amplitüdlerinde düşme ise aksonal hasar ve nöron kaybı ile ilişkilendirilmiştir (41).

OKT ile peripapiller RSLT, GHT ölçümlerinin geçmiş optik sinir tutulumu için anlamlı olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. Optik nörit atağını takiben hastaların %75'inde 10-40 mikrometre RSLT kaybı görülmüştür ve bu kaybın kortikosteroid ya da hastalık modifiye edici ilaç kullanımından bağımsız olduğu bildirilmiştir (42). RSLT kaybı görme keskinliği kaybı, özürlülük, beyin atrofisi ile doğru orantılıdır. Ancak bilinen optik sinir tutulumu olmayan hastalarda da retinal atrofi gösterilmiş olup, yaygın nöroinflamasyon ve dejenerasyonun bir sonucu olduğu görüşü yaygındır (43).

Optik koherans tomografi anjiyografi, kapiller düzeyde kan akımının non-invaziv görüntülenmesine izin veren yeni bir tekniktir. Retinal kan damarlarının içindeki eritrosit sinyallerindeli dalgalanmaları saptar, retina vasküler yapıların yüzeysel kapiller pleksus, derin kapiller pleksus ve koryokapillaris olarak ayrı ayrı incelenmesine olanak sağlar. OKTA morfolojik değişiklikler gerçekleşmeden önce doku perfüzyonunun incelenmesi açısından umut vaat eden bir yöntemdir. Glokom üzerine yapılan araştırmalarda düşük “taban etkisinden” dolayı OKTA'nın hem erken dönem mikrovasküler değişikliklere hassas olduğu, hem de ileri evrede atrofik retinada bile değişiklikleri saptayabildiği gösterilmiştir (43). Optik sinir başı akım indeksinin OKT parametreleri ile benzer şekilde ON saptayabildiği bildirilmiştir

(44). Bunun yanısıra MS ilişkili ON öyküsü olan gözlerde superfisyal ve derin maküler vasküler pleksus yoğunluğun azaldığı bildirilmiştir (45).

Nöromiyelitis Optika (NMO), MS benzeri optik nörit ve uzun segment transvers miyelit atakları ile karakterize santral sinir sisteminin demiyelizan hastalığıdır. Benzer özellikleri nedeniyle iki hastalık arasında ayırım yapmak bazı olgularda oldukça zordur. NMO ve MS tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmaya göre OKTA parametrelerinde NMO hastalarında MS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı ciddi bir fark bulunmaktadır. Superior ve inferior kadranda daha ağır tutulum görülmesinin ayırd edici olabileceği öne sürülmüştür (46). OKT ve OKTA beraber kullanıldığında, NMO / MS ayırımı için daha etkili olduğu bildirilmiştir (46,47).

2.1.7. Tedavi

Multipl Skleroz'da ana tedavi stratejisi immün modülasyondur. Öncelikli olarak süregelen inflamasyonun baskılanması, akson kaybının önüne geçilmesi, remiyelinizasyonun desteklenmesi ve semptomların azaltılması hedeflenmektedir. Atak tedavisi ve atak sıklığını azaltmayı hedefleyen immün modülatuar tedaviler şu şekildedir:

Atak tedavisi: Akut dönemde kortikosteroidler proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu engellemeleri ve proinflamatuvar enzim inhibisyonu yapmaları nedeniyle kullanılırlar. Antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle düzelme hızını arttırdıkları ancak uzun süreli tedavi edici etkilerinin bulunmadığı bilinmektedir. 500-1000 mg/gün 3-10 gün intravenöz yolla uygulanması önerilmektedir. Kortikosteroide yanıtız olgularda 7-9 kür 54 mL/kg ya da her değişimde 1.1 plazma değişimi günaşırı 14 gün süreyle uygulanabilir.

Hastalık sürecini modifiye eden ilaçlar: Bu grup ilaçlar atak sıklığını ve zaman içerisinde biriken özörlölüğü azaltmayı amaçlamaktadır. Günümüzde basamaklı tedavi uygulaması yaygındır.

1. Basamak tedaviler: Interferon beta grubu ilaçlar (IFN β -1a ve 1b) ve glatiramer asetat başlangıç tedavisi olarak kullanılabilen subkütan ve intramüsküler uygulamaları olan parenteral seçeneklerdir. Teriflunamid ve dimetilfumarat ise birinci basamak oral tedavilerdir.

2. Basamak tedaviler: Fingolimod hem etkinliğinin oldukça yüksek olması hem de oral alınması nedeniyle ikinci basamakta sıkça kullanılan bir ajandır. Okrelizumab ve natalizumab ise intravenöz yolla uygulanan monoklonal antikor tedavileridir. Son dönemde kladribin de oral seçenekler arasında yerini almıştır.

3. Basamak tedaviler: Alemtuzumab, mitoksandron ve siklofosfamid gibi immünsupresan tedavilerdir.

4. Basamak tedavi: Kök hücre nakli ise 4. Basamakta yer almaktadır.

Semptomatik tedavi: Bu ilaçların hastalığın seyri üzerinde etkileri bulunmamakla birlikte hastaların yakınmalarının azaltılması ve yaşam kalitesinin artması açısından büyük öneme sahiptirler. Bu grupta yürüme güclüğü için kullanılan fampiridin, spastisite için kullanılan baklofen ve tizanidin, nöropatik yakınmalar için ise gabapentin, pregabalin ve karbamazepin yer almaktadır (48).

Yeni tedaviler: Farklı mekanizmalar üzerinden etkili birçok yeni ilaç geliştirilmektedir. Multipl Skleroz tanılı hastalarda yapılan yeni çalışmalarda normal görünümlü beyaz maddede serebral kan akımının %10 azalmış olarak saptanması ve bunun MS hastalarında SSS’de endotelin-1 miktarında artma ile ilişkilendirilmiş olması yeni terapi ajanlarının önünü açmıştır. Bu yazının yazıldığı esnada yürütülen bir klinik araştırmada endotelin-1 antagonisti olan bosentanın RRMS tanılı hastaların kliniği ve serebral kan akımı üzerindeki etkisi araştırılmaktadır (49).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Etik kurul onayı ve aydınlatılmış onam

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 29/01/2020 tarihinde onay alınmıştır (Karar No:2020-08). Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılan bu çalışmaya dahil olan bütün hasta ve kontrollerden çalışmanın amacını, yapılacak işlemleri ve potansiyel yan etkileri anlatan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.2. Hasta toplanması

Çalışma grubu Mart 2020 ayından itibaren, kliniğimizin MS polikliniğine başvuran 2017 McDonalds kriterlerine göre MS tanısı almış ya da Radyolojik İzole Sendrom ile takip edilen hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamıza 62 MS ve RIS tanılı hasta ve 56 sağlıklı kişi gönüllü kontrol olarak alınmıştır. Çalışma grubuna dahil edilme kriterleri MS tanısı için McDonald kriterlerini karşılamak, 18-55 yaş aralığında olmak, başka bir nörolojik ya da psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmaktır. Hariç tutma kriterleri ise dahil olma kriterlerini doldurmamak, son 30 gün içerisinde steroid tedavisi almış olmak, hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı tanısı almış olmak, glokom (intraoküler basınç>21 mm Hg), +3/-7 dioptriden büyük kırılma kusuru ve intraoküler operasyon öyküsünün olmasıdır.

Hasta grubuna 62 hastanın optik nörit olan ve olmayan 124 gözü dahil edildi. Kontrol grubundan ise 5 göz Drusen, ambliyopi sekeli nedeniyle görme kaybı ve travmatik optik nörit öyküsü nedeniyle çalışma dışında bırakıldı, 107 göz çalışmaya dahil edildi.

3.2. Verilerin toplanması

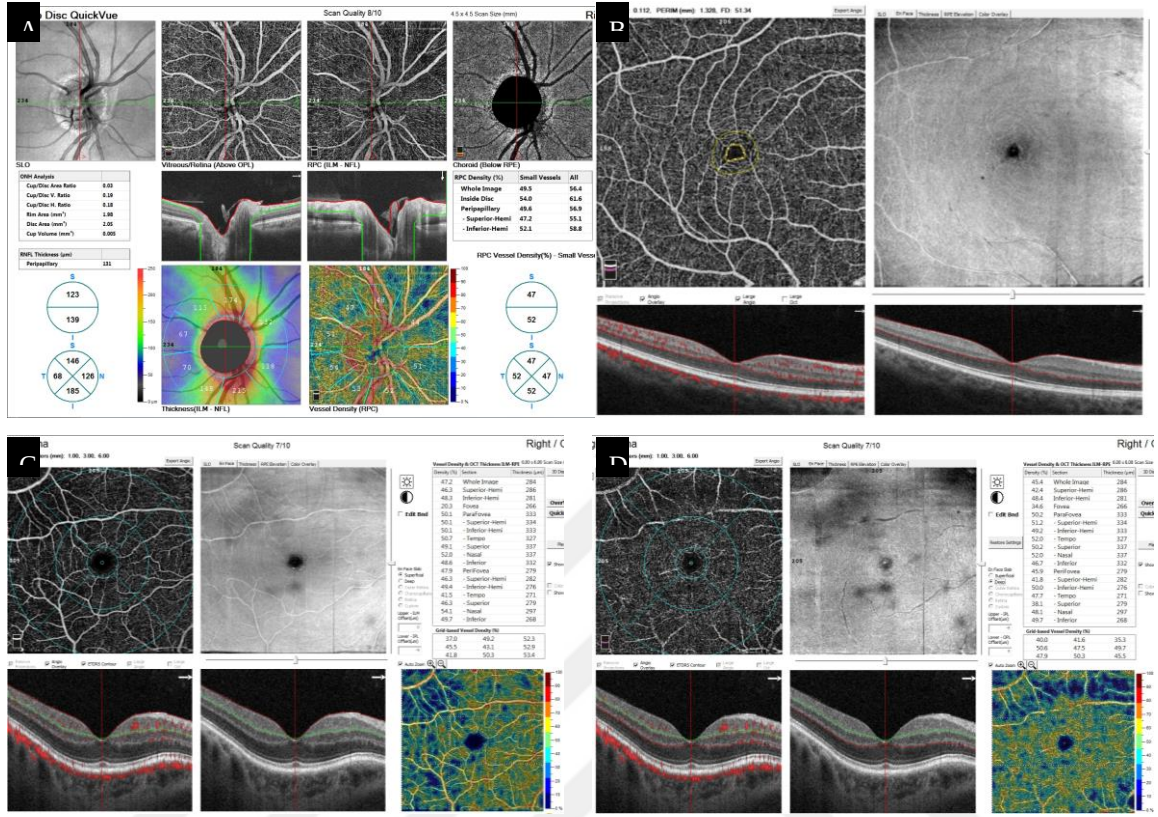
Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, optik nörit öyküsü, almakta olduğu tedavi ve bilginin ulaşılabilir olması dahilinde beyin omurilik sıvısında oligoklonal band varlığı ve IgG indeksi kaydedildi. EDSS değerlendirmesi EDSS sertifikası için en yüksek skor olan C düzeyinde sertifikası bulunan bir nörolog tarafından yapılmıştır. Kontrol grubunun demografik özellikleri kaydedilmiş olup, klinik

değerlendirmeler hasta grubuna benzer şekilde yapılmıştır. EDSS klinik özürüllüğü ölçmekte kullanılan bir sistem olması nedeniyle kontrol grubuna uygulanmamıştır.

3.3. Optik koherans tomografi anjiyografi ölçüm parametreleri

Oftalmolojik muayenede ondalık değer şeklinde ifade edilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tespiti , göz içi basıncı ölçümü, pupilla dilatasyonu sonrası fundus muayenesi yapılarak optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) sonuçları değerlendirilmiştir. OKTA incelemesi AngioVue (RTVue-XR, Optovue, Inc.; Fremont; California, USA; software version 2016.2.035) cihazı ile yapılmıştır. Kantitatif vasküler dansite değerlendirilmesi için 6x6 mm'lik tarama yapılmış olup cihaz yazılımı ile foveal avasküler zon (FAZ) alanı (mm^2), pleksus dansite değerleri yüzde olarak, kalınlık ölçümleri μm olarak belirlenmektedir. AngioVue 2016.2.035 versiyonlu yazılımına göre yüzeyel pleksusu değerlendirmek için üst sınır iç limitan membran (ILM), alt sınır iç pleksiform tabakanın (IPL) 9 μm altı olarak belirlenmiştir. Derin pleksusu değerlendirmek için iç pleksiform tabakanın (IPL) 9 μm altı ve dış pleksiform tabakanın (OPL) 9 μm üstü alınmıştır (Şekil 1). Sinyal güç indeksi $<7/10$ ise ölçüm tekrarlanmıştır.

Bu çalışmada retinal sinir lifi tabaka kalınlığı, peripapiller kapiller pleksus dansitesi, disk içi papiller pleksus dansitesi ve bu bölgelerde superior, temporal, nasal ve inferior dansiteleri, total kapiller, foveal, parafoveal ve perifoveal kapiller pleksusların superior, inferior, temporal ve nazal kalınlıkları, yüzeyel total kapiller pleksus dansitesi, yüzeyel foveal pleksus dansitesi, yüzeyel parafoveal kapiller pleksus dansitesi, yüzeyel perifoveal kapiller pleksus dansitesi, derin kapiller pleksus dansitesi, derin parafoveal kapiller pleksus dansitesi, derin perifoveal pleksus dansitesi, bu bölgelerin superior, temporal, nasal, inferior değerleri, ayrıca total ve foveal, perifoveal, parafoveal OKT kalınlık ölçümleri ve foveal avasküler zon (FAZ) alanı çalışma parametreleri olarak kullanılmıştır.



Şekil 1A. Retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ve peripapiller vasküler dansite ölçümü. 1B. Foveal avasküler zon ölçüm örneği (ILM- OPL arası) 1C. Yüzeyel vasküler dansite ölçüm örneği 1D. Derin vasküler dansite ölçüm örneği

3.4. İstatistiksel verilerin analizi

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızın hasta grubunda 23 erkek, 39 kadın hasta, kontrol grubunda 32 kadın, 24 erkek gönüllü yer almıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması $35,74 \pm 9,99$, kontrol grubunun yaş ortalaması $34,78 \pm 10,93$ olarak tespit edilmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,483$, $p=0,442$).

Hasta grubuna ait hastalık süresi $7,44 \pm 6,89$ yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubunda 2 RIS, 18 KIS, 27 RRMS, 15 SPMS tanısı ile takip edilen hasta bulunmaktaydı. RIS tanısı alan hastalar MS tanısı almamış olmaları nedeniyle çalışma grubu içerisinde analiz edilmedi. 17 hasta tedavi almamaktaydı, 25 hasta birinci, 20 hasta ise ikinci basamak tedavi almaktaydı.

Hasta grubundaki gözler optik nörit geçiren (ON +) ve geçirmeyen (ON -) olarak ikiye ayrılarak incelenmiştir. ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,356$, $p=0,525$).

ON (-) ve ON (+) gruplarının **hastalık süresi (yıl), EDSS, MSSS ve MS alt tipi dağılımı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,162$, $p=0,857$, $p=0,771$, $p=0,790$). ON (-) ve ON (+) gruplarının **OKB dağılımları, IgG indeksi** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,700$, $p=0,686$) (Tablo 3).

KIS, RRMS ve SPMS gruplarının **oligoklonal band pozitifliği dağılımları** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,007$). RRMS tanısı ile takip edilen hastaların %92,59'unda OKB tip 2 pozitifliği saptanırken, KIS ile takip edilen hastalarda bu oran yalnızca %64,29'dur. KIS, RRMS ve SPMS gruplarının **IgG indeksi** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,767$).

KIS, RRMS ve SPMS gruplarının yıl üzerinden hesaplanan **hastalık süresi** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). KIS grubunun ortalamaları RRMS ve SPMS gruplarının ortalamalarından düşük

bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,0001$), RRMS grubunun ortalamaları SPMS grubunun ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

EDSS Skoru ile MSSS skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,894$ $p=0,0001$). EDSS ve MSSS skoru ile yaş arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,456$ $p=0,0001$, $r=0,375$ $p=0,0001$).

KIS, RRMS ve SPMS gruplarının **EDSS** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). KIS grubunun **EDSS** ortalamaları RRMS ve SPMS gruplarının **EDSS** ortalamalarından düşük bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,0001$), RRMS grubunun **EDSS** ortalamaları SPMS grubunun **EDSS** ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Benzer bir ilişki **MSSS**

Tablo 3

		ON (-) n:86		ON (+) n:38		Kontrol Grubu n:107		p†
Yaş		36,52±9,97		33,97±9,92		34,78±10,93		0,356†
Cinsiyet	Erkek	34	39,53 %	12	31,58 %	45	42,06 %	0,525+
	Kadın	52	60,47 %	26	68,42 %	62	57,94 %	
Hastalık süresi (yıl)	Ort±SS	6,8±6,29		8,89±7,92		-		0,162†
	Median (IQR)	5 (2-5)		6 (3-16)				
EDSS	Ort±SS	1,52±1,63		1,79±2,05		-		0,857†
	Median (IQR)	1 (0-2,13)		1 (0-3,25)				
MSSS	Ort±SS	35,35±28,51		34,37±30,2		-		0,771†
	Median (IQR)	38 (0-55,5)		35 (0-61)				
MS alt tipi	KIS	25	30,49 %	11	28,95 %	-	-	0,790+
	RRMS	38	46,34 %	16	42,11 %	-	-	
	SPMS	19	23,17 %	11	28,95 %	-	-	
OKB	Negatif	10	12,99 %	6	17,14 %	-	-	0,700+
	Tip 2	66	85,71 %	28	80,00 %	-	-	
	Tip 3	1	1,30%	1	2,86%	-	-	
IgG İndeksi	Ort±SS	0,84±0,44		0,88±0,54		-		0,686†

‡Tek Yönlü Varyans Analizi †Mann Whitney U Testi +Ki Kare testi
ortalamaları ve MS alt grupları arasında saptanmıştır (p=0,0001). KIS grubunun

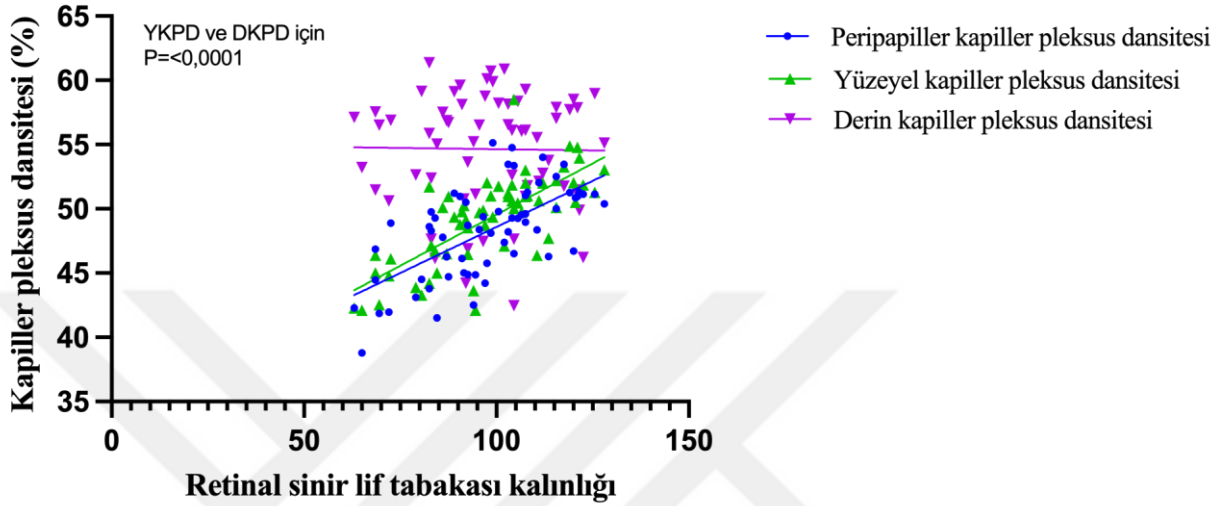
MSSS ortalamaları RRMS ve SPMS gruplarının **MSSS** ortalamalarından düşük bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,0001$), RRMS grubunun **MSSS** ortalamaları SPMS grubunun **MSSS** ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Hastalar MS alt tiplerine göre değerlendirildiğinde KIS grubunun yaş ortalamaları RRMS ve SPMS gruplarının yaş ortalamalarından düşük bulunmuş ($p=0,046$, $p=0,0001$), RRMS grubunun yaş ortalamaları SPMS grubunun yaş ortalamalarından düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). KIS, RRMS ve SPMS gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,018$). SPMS grubunda erkek hasta varlığı KIS ve RRMS gruplarından yüksek bulunmuştur.

Optik koherans tomografi anjiyografi parametreleri değerlendirildiğinde çalışma grubunun **retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık** ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). RSLT kalınlıkları ile vasküler dansite ortalamaları arasındaki ilişki incelendiğinde peripapiller ve yüzeyel kapiller pleksus dansiteleri ile arasında pozitif korelasyon görülürken ($p<0,0001$; $r= 0,4193$, $r= 0,5455$), derin kapiller pleksus dansitesi ile arasında ilişki saptanmamıştır ($p= 0,914$) (Şekil 2).

Çalışma grubunun **total kapiller pleksus kalınlık ölçümleri** kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Kalınlıklar dört ayrı kadranda (**superior, inferior, temporal ve nazal**) ayrı ayrı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Çalışma grubunun **foveal kalınlık** ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak

anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,031$). Benzer şekilde **parafoveal kalınlıkları** arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,0001$). Bu fark dört kadranda ayrı ayrı incelendiğinde de gözlenmiştir ($p=0,0001$). Aynı ilişki **perifoveal kalınlıkları** arasındaki fark için de geçerlidir ($p=0,0001$).



Şekil 2: Retinal sinir lif tabakası kalınlığı ve kapiller pleksus dansite ortalamaları.

Çalışma grubunun **total peripapiller kapiller pleksus dansite (PKPD) ortalamaları** yüzde olarak kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). **Superior, inferior, temporal ve nazal** olarak dört ayrı kadranda ayrı ayrı incelenmiş ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Kontrol ve çalışma gruplarının **disk içi PKPD** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,106$).

Yüzeyel vasküler pleksus dansiteleri (YKPD) incelendiğinde çalışma grubunun ortalamalarının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Superior ve inferior olarak iki kısımda incelendiğinde inferior yarıda çalışma grubunun ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). **YKPD dört kadranda** ayrı ayrı incelendiğinde de benzer bir ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,0001$). **Foveal YKPD** incelendiğinde çalışma grubunun ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,034$).

Benzer bir ilişki **parafoveal YKPD** için de geçerlidir ($p=0,0001$). **Perifoveal YKPD** incelendiğinde çalışma grubunun ortalamalarının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p=0,0001$).

Derin vasküler pleksus dansiteleri (DKPD) incelendiğinde kontrol ile çalışma gruplarının ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,279$). **Foveal, parafoveal ve perifoveal** hem total hem de dört kadranda vasküler pleksus dansiteleri arasında da anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Çalışma grubunun **perifoveal nazal DKPD** ortalamalarının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu dikkati çekmektedir ($p=0,029$) (**Tablo 4**).

Tablo 4

	Kontrol Grubu n:107	Çalışma Grubu n:124	p*
RSLT kalınlık	115,56±13,22	97,6±18,53	0,0001
KPDK Total	284,63±9,38	275,98±13,9	0,0001
Fovea	250,22±28,31	243,21±20,75	0,031
Parafoveal total	322,2±17,58	312,04±16,78	0,0001
Parafoveal temporal	313,27±12,86	304,74±16,77	0,0001
Parafoveal superior	328,25±13,63	316,79±17,99	0,0001
Parafoveal nasal	326,55±14,20	314,08±17,72	0,0001
Parafoveal inferior	324,40±13,13	312,56±17,3	0,0001
Perifoveal total	283,80±13,20	273,99±14,55	0,0001
Perifoveal temporal	269,56±9,79	264,26±12,81	0,001
Perifoveal superior	284,75±10,61	276,28±14,85	0,0001
Perifoveal nasal	302,73±14,5	287,42±18,91	0,0001
Perifoveal inferior	275,5±10,31	267,98±15,15	0,0001
PKDK Total	49,48±2,14	47,00±3,60	0,0001

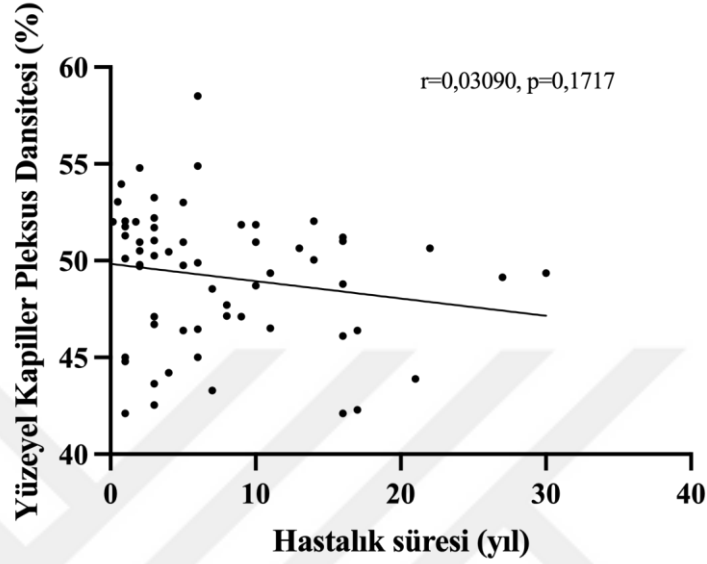
Tablo 4

	Disk içi	51,81±4,15	50,95±3,87	0,106
	Peripapiller	51,57±2,47	48,25±4,61	0,0001
	Superior	51,70±3,18	48,49±5,04	0,0001
	İnferior	52,50±3,62	50,24±5,41	0,0001
	Temporal	53,99±2,85	49,43±6,09	0,0001
	Nazal	49,28±3,39	46,21±4,61	0,0001
YKPD	Total	51,53±2,31	49,17±4,13	0,0001
	Fovea	22,59±7,41	20,30±8,70	0,034
	Parafoveal total	53,94±2,82	51,80±4,23	0,0001
	Parafoveal temporal	53,61±2,75	51,66±4,59	0,0001
	Parafoveal superior	54,66±3,21	52,55±4,39	0,0001
	Parafoveal nasal	53,11±3,41	51,02±4,51	0,0001
	Parafoveal inferior	54,37±3,2	52,25±4,63	0,0001
	Perifoveal total	52,39±2,36	49,67±4,35	0,0001
	Perifoveal temporal	48,75±2,94	46,77±4,15	0,0001
	Perifoveal superior	51,9±2,84	49,07±4,74	0,0001
	Perifoveal nasal	55,84±2,25	52,98±4,49	0,0001
	Perifoveal inferior	52,48±3,24	49,9±4,82	0,0001
DKPD	Total	53,76±6,07	54,65±5,60	0,249

KPKD: Kapiller pleksus dansite kalınlığı, PPKD: Peripapiller kapiller dansite,
YKPD: Yüzeyel kapiller pleksus dansitesi, DKPD: derin kapiller pleksus dansitesi.
*Bağımsız t testi

Hastalık süresi ile total yüzeyel kapiller pleksus dansite (YKPD)

ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r=0,03090$, $p=0,1717$) (Şekil 3).



Şekil 3: Hastalık süresi ile total yüzeyel kapiller pleksus dansite değerleri arasındaki ilişki.

ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarının **RSLT kalınlık** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). ON (+) grubunun RSLT kalınlık ortalamaları ON (-) ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), ON (-) grubunun RSLT kalınlık ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarının **peripapiller kapiller pleksus dansite (PKPD)** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). ON (+) grubunun ortalamaları ON (-) ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), ON (-) grubunun ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Aynı ilişki PKPD dört farklı kadranda ayrı ayrı incelendiğinde de gözlenmiştir ($p=0,0001$). ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarının **disk içi PKPD** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,144$).

ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarının **kapiller pleksus kalınlık** ortalamaları incelendiğinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). ON (+) grubunun ortalamaları ON (-) ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), ON (-) grubunun ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,004$). Benzer ilişki kalınlık değerleri superior ve inferior kadranda ayrı ayrı incelendiğinde de saptanmıştır ($p=0,0001$).

ON (-) ve ON (+) gözlerin **parafoveal kapiller pleksus kalınlık** ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu gözlenmiştir ($p=0,0001$). ON (+) grubunun ortalamaları ON (-) ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), ON (-) grubunun ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,028$). Benzer ilişki dört kadranda ayrı ayrı incelendiğinde de saptanmıştır ($p=0,0001$). **Perifoveal kapiller pleksus kalınlıkları** hem total hem de dört ayrı kadranda incelendiğinde benzer bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($p=0,0001$).

ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarının **yüzeysel kapiller pleksus dansite** (YKPD) ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). ON (+) grubunun ortalamaları ON (-) ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), ON (-) grubunun ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,005$). Benzer ilişki vasküler pleksus kalınlıkları inferior kadranda incelendiğinde de saptanmıştır ($p=0,0001$).

ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarının **foveal YKPD** ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p=0,016$). ON (-) grubunun foveal YKPD değerleri inferior yarıda incelendiğinde ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş olup ($p=0,012$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

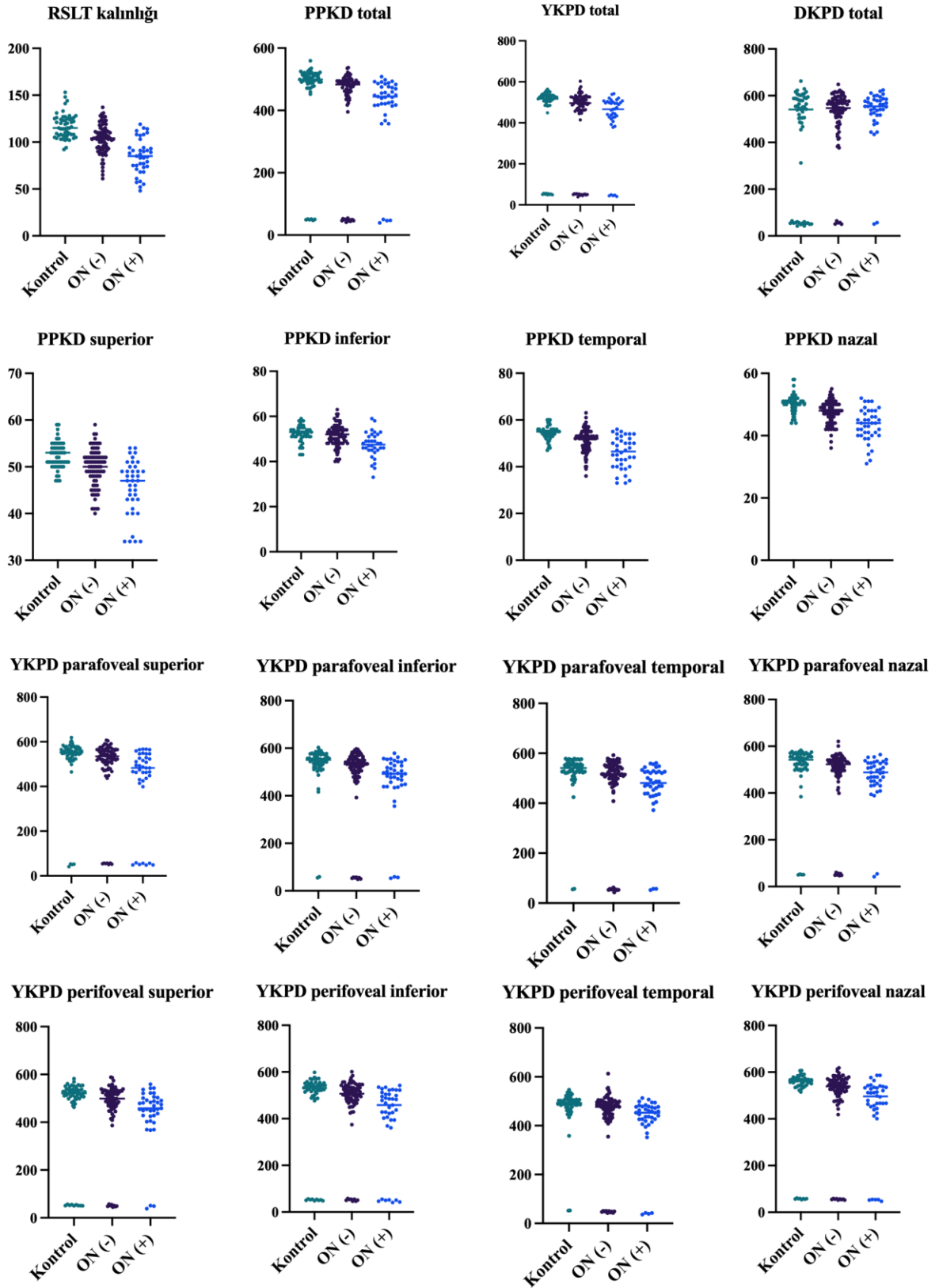
ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarının **parafoveal YKPD** ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,0001$). ON (+) grubunun ortalamaları ON (-) ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), ON (-) grubunun ortalamaları kontrol

grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,033$). Benzer ilişki parafoveal alan dört kadrana bölünüp ayrı ayrı incelendiğinde de görülmüştür ($p=0,0001$). **Perifoveal YKPD** ortalamaları incelendiğinde ON(-), ON(+) ve kontrol grupları arasında hem total hem de dört ayrı kadranda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). ON(+) grubunun ortalamaları ON(-) ve kontrol gruplarından, ON(-) grubun ortalaması kontrol grubundan düşüktür ($p=0,0001$) (Şekil 4).



ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarının **DKPD** ortalamaları arasında total, superior ve inferior hemisferde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,412$, $p=0,565$, $p=0,267$). Derin foveal, parafoveal ve perifoveal vasküler pleksus dansite ortalamaları arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,320$, $p=0,0119$, $p=0,438$). Yalnızca **perifoveal nazal DKPD** ortalamaları ON(+) grupta kontrol





Şekil 4: Kapiller pleksus dansite değerleri. Kontrol grubundan 56, ON (-) 86 , ON (+) 38 göz değerlendirilmiştir.

grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuş olup ($p=0,043$), diğer gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5

	ON (-) n:86	ON (+) n:38	Kontrol Grubu n:107	p†
RSLT kalınlık	102,03±17,47	87,58±17,06	115,56±13,22	0,000 1
Foveal avasküler zon	0,27±0,12	0,3±0,12	0,27±0,11	0,248
PPK D				
Total	47,77±3,24	45,26±3,81	49,48±2,14	0,000 1
Disk içi	51,22±3,91	50,34±3,78	51,81±4,15	0,144
Peripapiller	49,25±4,26	45,99±4,62	51,57±2,47	0,000 1
Superior	49,34±4,52	46,58±5,67	51,70±3,18	0,000 1
İnferior	51,04±5,33	48,24±5,14	52,50±3,62	0,000 1
Temporal	50,92±5,28	46,11±6,54	53,99±2,85	0,000 1
Nasal	47,12±4,08	44,16±5,1	49,28±3,39	0,000 1
VDK Total	279,19±13,53	268,74±12	284,63±9,38	0,000 1
Fovea	244,2±16,81	240,97± 27,83	250,22±28,31	0,079
Parafoveal total	315,98±15,30	303,13± 16,75	322,2±17,58	0,000 1
Parafoveal temporal	307,81±15,08	297,79± 18,48	313,27±12,86	0,000 1
Parafoveal superior	320,47±16,53	308,47± 18,59	328,25±13,63	0,000 1

Tablo 5

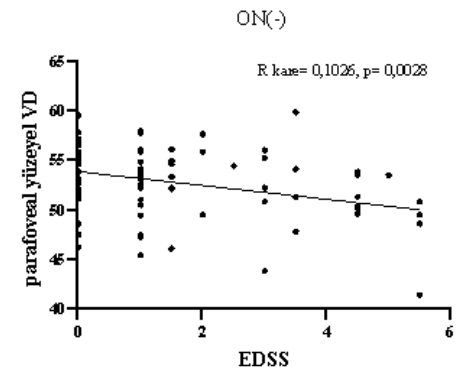
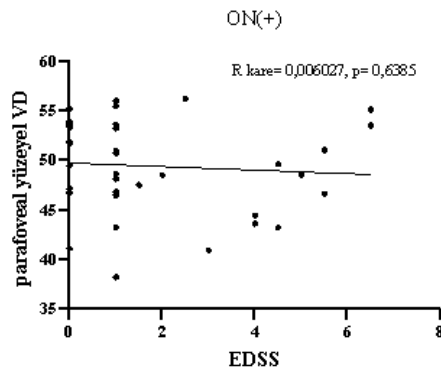
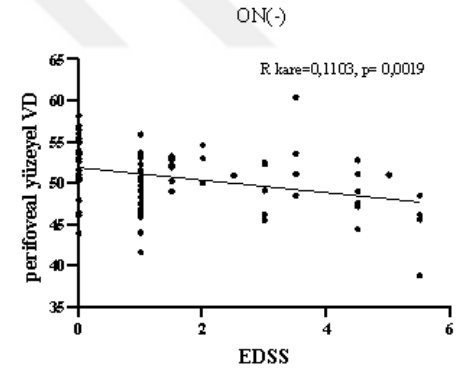
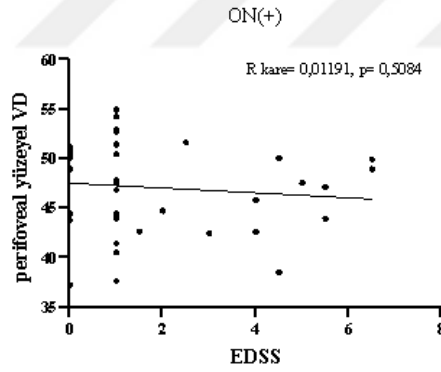
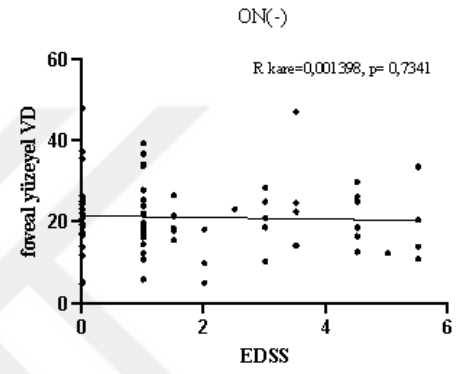
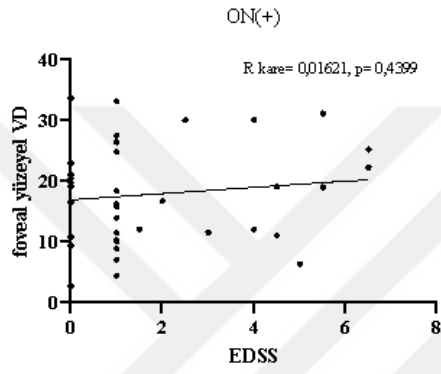
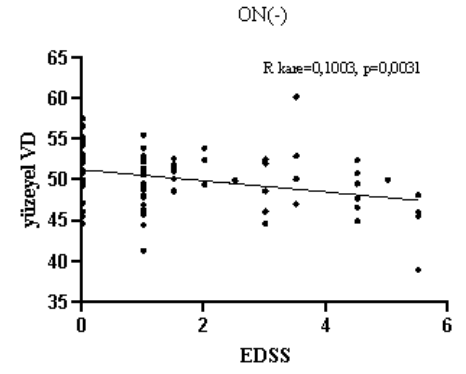
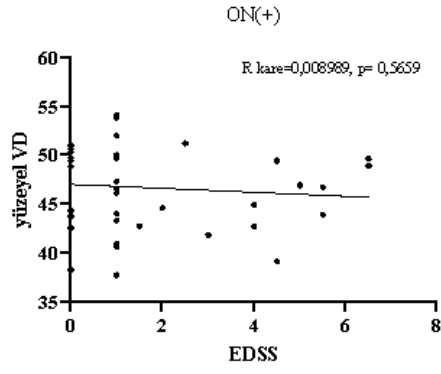
	Parafoveal nasal	318,43±15,66	304,24±18,36	326,55±14,2	0,0001
	Parafoveal inferior	317,17±15,77	302,13±16,19	324,4±13,13	0,0001
	Perifoveal total	277,24±14,45	266,63±11,99	283,8±13,20	0,0001
	Perifoveal temporal	266,43±12,66	259,34±11,91	269,56±9,79	0,0001
	Perifoveal superior	279,08±15,00	269,95±12,52	284,75±10,61	0,0001
	Perifoveal nasal	292,26±17,77	276,19±16,77	302,73±14,50	0,0001
	Perifoveal inferior	271,26±15,28	260,55±12,04	275,5±10,31	0,0001
YKP D	Total	50,02±3,86	47,24±4,13	51,53±2,31	0,0001
	Fovea	21,25±8,83	18,17±8,12	22,59±7,41	0,016
	Parafoveal total	52,64±3,90	49,91±4,40	53,94±2,82	0,0001
	Parafoveal temporal	52,51±4,23	49,73±4,83	53,61±2,75	0,0001
	Parafoveal superior	53,50±3,90	50,41±4,72	54,66±3,21	0,0001
	Parafoveal nasal	51,88±4,22	49,07±4,59	53,11±3,41	0,0001
	Parafoveal inferior	53,08±4,28	50,37±4,9	54,37±3,20	0,0001
	Perifoveal total	50,54±4,08	47,68±4,34	52,39±2,36	0,0001
	Perifoveal temporal	47,56±4,10	44,98±3,73	48,75±2,94	0,0001

Tablo 5

	Perifoveal superior	49,91±4,47	47,19±4,83	51,90±2,84	0,0001
	Perifoveal nasal	53,88±4,20	50,88±4,49	55,84±2,25	0,0001
	Perifoveal inferior	50,84±4,41	47,77±5,08	52,48±3,24	0,0001
DKP D	Total	54,42±5,68	55,18±5,44	53,76±6,07	0,412

PPKD: Peripapiller kapiller dansite, VDK: Vasküler dansite kalınlığı, YVD: Yüzeyel vasküler dansite, DVD: derin vasküler dansite. ‡Tek Yönlü Varyans Analizi

Optik nörit geçiren ve geçirmeyen hastalarda yüzeyel vasküler dansite değerleri ile EDSS arasında korelasyon incelendiğinde, ON (+) gözlerde korelasyon gözlenmezken, ON (-) gözlerde total YVD, perifoveal ve parafoveal YVD ile EDSS arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Total YVD için $r = 0,1003$ $p = 0,0031$, perifoveal YVD için $r = 0,1103$ $p = 0,0019$, parafoveal YVD için $r = 0,1026$ $p = 0,028$) (Şekil 5).



Şekil 5: ON (+) ve ON (-) gözlerde yüzeyel vasküler dansite ortalamaları ile EDSS skorları arasındaki ilişki.

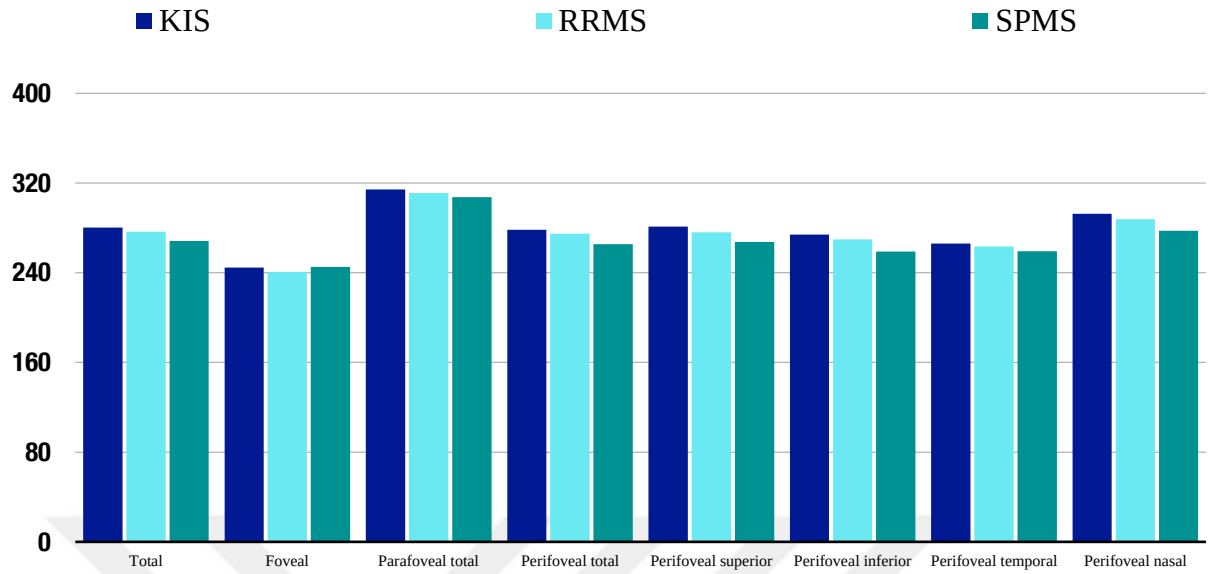
KIS, RRMS ve SPMS gruplarının **RSLT kalınlık** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,055$).

KIS, RRMS ve SPMS gruplarının **PKPD** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,779$). Aynı şekilde disk içi peripapiller vasküler dansite ortalamalarında da anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,712$). Peripapiller damar yoğunlukları dört kadranda incelendiğinde de fark saptanmamıştır ($p=0,915$, $p=0,268$, $p=0,812$, $p=0,679$).

KIS, RRMS ve SPMS gruplarının **vasküler pleksus kalınlık** ortalamaları SPMS grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,07$). Yalnızca KIS grubunun vasküler pleksus kalınlıkları inferior hemisferde incelendiğinde RRMS grubunun ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,037$).

Foveal, parafoveal vasküler pleksus kalınlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,114$, $p=0,628$). RRMS ve KIS grubu **perifoveal total kalınlık** ortalamaları ile SPMS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,036$). KIS grubunun ortalamaları RRMS grubunun ortalamalarından yüksek bulunmuştur ($p=0,031$). **Perifoveal kalınlık ortalamaları** dört kadranda ayrı ayrı incelendiğinde KIS ve RRMS gruplarının inferior, superior ve nazal damar ağı kalınlık ortalamaları SPMS grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p=0,012$, $p=0,03$, $p=0,035$). SPMS grubunun ortalamaları RRMS ve KIS gruplarından düşüktür, RRMS grubunun ortalamaları ise KIS grubundan düşüktür. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte temporal bölgede de benzer bir düşüş eğilimi izlenmektedir (Şekil 6).

KIS ve RRMS gruplarının **YKPD** ortalamaları SPMS grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,279$). **Foveal, parafoveal ve perifoveal YKPD** ortalamaları için de ilişki gösterilememiştir ($p=0,063$, $p=0,355$, $p=0,193$).



Şekil 6: MS alt tiplerine göre vasküler pleksus kalınlık ölçümleri.

KIS, RRMS ve SPMS gruplarının **DKPD** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,409$). **Foveal, parafoveal ve perifoveal DKPD** ortalamaları için de ilişki gösterilememiştir ($p=0,964$, $p=0,333$, $p=0,301$).

EDSS Skoru ile **superior ve inferior vasküler pleksus kalınlık** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,233$ $p=0,009$, $r=-0,282$ $p=0,002$). Aynı zamanda **parafoveal ve perifoveal vasküler pleksus kalınlık** değerleri ile de negatif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir ($r=-0,204$ $p=0,023$, $r=-0,287$ $p=0,001$). Bu korelasyon dört kadran için de geçerlidir. Bunun yanı sıra EDSS skoru ile **YKPD, fovea ve parafoveal YKPD** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,203$ $p=0,024$, $r=0,069$ $p=0,444$, $r=-0,194$ $p=0,031$).

EDSS ve MSSS skoru ile **RSLT kalınlık** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,288$ $p=0,001$, $r=-0,209$ $p=0,02$).

EDSS skoru ile **vasküler pleksus kalınlık** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,264$ $p=0,003$). Benzer bir negatif korelasyon **yüzeysel parafoveal inferior ve temporal kadran vasküler pleksus dansite** değerleri ile gösterilmiştir ($r=-0,221$ $p=0,014$, $r=-0,188$ $p=0,036$).

Yüzeyel perifoveal vasküler pleksus dansite ile total ve dört kadranda negatif korelasyon olduğu görülmüştür ($r=-0,221$ $p=0,013$). Ancak **DKPD** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$).

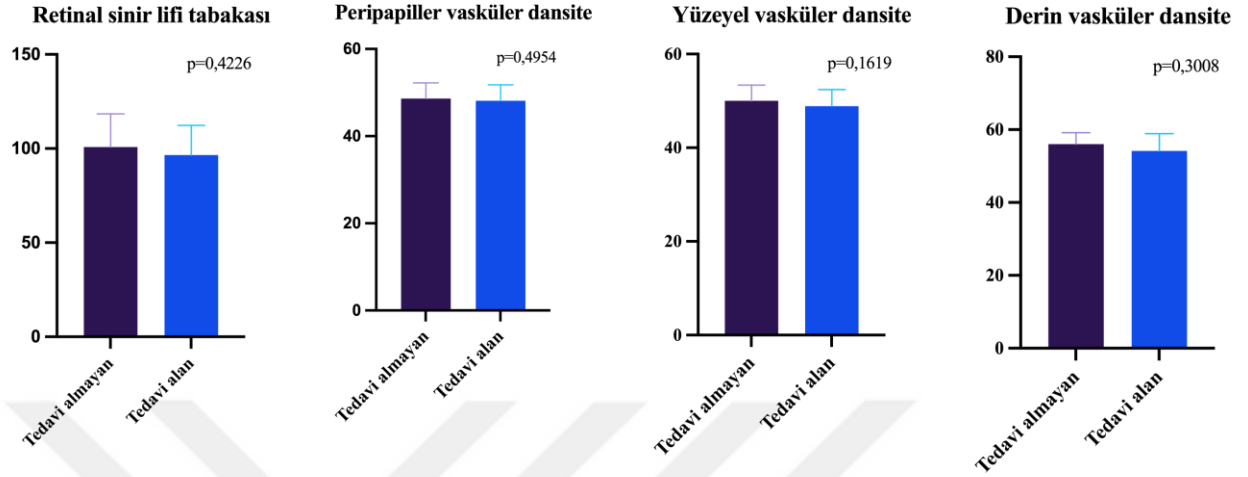
MSSS Skoru **vasküler pleksus kalınlık** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,222$ $p=0,013$). Bunun yanısıra MSSS skoru ile **parafoveal inferior vasküler pleksus kalınlık değerleri ve perifoveal vasküler pleksus kalınlık değerleri** arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,192$ $p=0,033$, $r=-0,230$ $p=0,01$).

MSSS Skoru ile **yüzeyel vasküler pleksus dansite** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,179$ $p=0,046$).

Yüzeyel foveal vasküler pleksus dansite ile korelasyon gözlenmezken ($r=0,120$ $p=0,185$), **yüzeyel parafoveal ve perifoveal vasküler pleksus dansite** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,199$ $p=0,027$, $r=-0,198$ $p=0,028$). Ancak **derin vasküler pleksus dansite** değerleri ile MSSS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tedavi alan hastaların EDSS değerleri ile almayanlar karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmıştır ($p= <0,0001$). Tedavi alan ve almayan hastaların RSLT

ve vasküler dansite ortalamaları arasında fark saptanmamıştır (RSLT için $p=0,4226$, PPKD için $p=0,4954$, YPKD için $p=0,1619$, DPKD $p=0,3008$) (Şekil 7).



Şekil 7: Tedavi alan ve almayan hastaların retinal sinir lifi tabaka kalınlıkları ve vasküler dansite değerleri.

Kontrol ve çalışma gruplarının **foveal avasküler zon (FAZ)** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,296$). ON (-), ON (+) ve kontrol gruplarında incelendiğinde **FAZ** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,296$). Benzer şekilde MS alt tipleri ile de ilişki kurulamamıştır ($p=0,153$). EDSS ve MSSS değerleri de FAZ değerleri ile korelasyon göstermemiştir ($r=-0,097$ $p=0,290$, $r=-0,097$ $p=0,290$).

Kontrol ve çalışma gruplarının **serum IL-17A** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,079$). Çalışmaya alınan gözler ON (-), ON (+) ve kontrol grubu olarak ayrıldığında serum IL-17A ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,215$). KIS, RRMS ve SPMS gruplarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,162$).

IL-17A değerleri ile PPKD, YKPD ve DKPD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (PPKD için $p=0,7353$, $r=0,001920$, YKPD için $p=0,2163$, $r=0,02537$, DKPD için $p=0,1695$, $r=0,03122$).

MS hasta grubunda tedavi alanların serum IL-17A değerleri tedavi almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,009$). EDSS ve MSSS skoru ile IgG indeksi ve serum IL-17A değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

Beyin ve retina aynı embriyolojik kökenden gelen ve dolaşımı aynı damarlardan sağlanan iki doku olması nedeniyle birçok nörolojik hastalıkta retinal perfüzyon araştırma konusu olmuştur. Multipl Skleroz'da mikrovasküler değişiklikler, global hipoperfüzyon çeşitli çalışmalarda bildirilmiş olup, neden olduğuna dair çeşitli hipotezler ortaya konmuştur. Yaygın inflamasyona bağlı nörodejenerasyon ve transsinaptik dejenerasyon bunlardan ikisidir.

Bir diğer hipotez ise azalmış kan akımının hastalıkta öncül rol oynadığı görüşüdür. Yaygın gadolinium tutulumu gösteren lezyonlarda artmış kan akımı gözlenirken, halkasal kontrast lezyonların ortasında azalmış kan akımı ile karakterize iskemik alan gösterilmiş olup lezyonların natürü konusunda soru işaretleri doğurmuştur (50). Normal görünümlü beyaz maddede azalmış kan akımı çeşitli yayınlarda bildirilmiş olup (51), bu değişikliklerin KIS kadar erken dönemde tanımlanmış olması hipoperfüzyonun etiyolojideki olası rolüne dikkat çekmektedir. Yaygın inflamasyon nedeniyle salınan nitrik oksit ve sitokinlerin ya da astrositlerde artmış kalsiyum seviyesinin yarattığı vazokonstrüksiyonun bu duruma yol açabileceği öne sürülmüştür (22).

Optik nörit, MS hastalığında en sık görülen bulgulardan biri olması ve demiyelinizasyonun hedef aldığı bölgenin ulaşılabilirliği açısından kapsamlı birçok araştırmanın konusu olmuştur. Hastalığın vasküler yapılarda yol açtığı değişiklik OKTA öncesi dönemde de çeşitli yöntemlerle gösterilmiştir. Akarsu ve arkadaşları Doppler ultrason tekniği ile retrobulber hemodinamiyi incelemiş, santral retinal ve posterior silier arterlerde kan akımında azalma ve resistansta artış saptamış, bunun ON sırasında artan endotelin-1 sebebiyle oluşan vazospazma bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (52).

Optik koherans tomografi, nörooftalmoloji için çığır açan bir gelişme olmuştur. Bu teknoloji sayesinde günümüzde ON geçiren gözlerde retinal sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakası kalınlıklarında azalma olduğu bilinmektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında MS hastalarının retinalarında hastalığın süresinden bağımsız ganglion hücre kaybı ve değişen oranlarda akson hasarı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra retinal sinir lifi ve ganglion hücre tabakasını aşan hasar olduğu görölmüştür, histopatolojik incelemelerde iç nükleer tabakaya uzanan değişiklikler olduğu görölmüştür. Bu değişiklikler fokal olmaları nedeniyle yaygın inflamasyona bağlı nörodejenerasyon ile değil, retrograd transsinaptik dejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir (53).

Retina, santral retinal arterden orijin alan yüzeyel vasküler pleksus ve derin vasküler pleksus tarafından beslenir. Yüzeyel vasküler pleksus retinal sinir lifi ve ganglion hücre tabakasını beslerken, derin vasküler pleksus iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakayı besler. Peripapiller vasküler pleksus ise sinir lifi tabakasının beslenmesini sağlar. Optik nörit geçiren hastalarda RSLT ve ganglion hücre tabakasında incelmeye OKTA çalışmalarında yüzeyel vasküler pleksus dansitesinde (YVPD) görölen azalma paralellik göstermektedir (45). Bunun nedeni olarak azalmış metabolik talepten kaynaklanan vasküler regresyon ve inflamasyona bağlı endotel hasarı öne sürölmüştür. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz için zemin olarak kabul edilmektedir ve MS tanılı hastalarda vasküler hadiselerin daha çok görölmesinin altında yatan neden olabilir. Artmış plazma homosistein seviyelerinin de bu duruma katkıda bulunduğu öne sürölmüştür (50).

Literatürde retinal vasküler yapıların incelenmesi için farklı tekniklerin kullanıldığı görülmektedir. İlk OKTA çalışmalarından bazıları vasküler yapıdaki farklılıkları akım indeksi olarak incelemiştir. Wang ve arkadaşları ON (+) gözlerde ON (-) gözlere göre akım indeksini anlamlı düşük bulmuş, görme keskinliğinde azalma olmayan ON (-) gözlerin %21'inde kontrol grubunda göre düşük akım indeksi saptandığını belirtmiştir (54). Başka bir çalışmada ise ON öyküsünden bağımsız olarak MS grubunda optik disk başı akım indeksinde anlamlı düşüş görüldüğü bildirilmiş, OKTA ile OKT'nin beraber kullanımında tanısal doğruluğun arttığı vurgulanmıştır (44). Daha sonra yapılan çalışmalarda yüzeysel vasküler pleksus dansitelerinde düşüş olduğu bildirilmiş, en son peripapiller pleksus dansitelerinde de düşmenin buna eşlik ettiği gösterilmiştir (45,55). Derin vasküler pleksus dansiteleri ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Biz de çalışmamızda MS hastalarında RSLT kalınlığında azalma ve YVPD parametrelerinde düşüş, bunun yanısıra retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ile YVPD yüzdeleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Spain ve arkadaşları optik sinir başının akım indeksi ile RSLT arasında korelasyon bulamadıklarını bildirmiştir, sonuçlar arasındaki uyumsuzluk yöntem farkından kaynaklanıyor olabilir (44). OKT ve OKTA parametrelerinin paralellik göstermesi, OKTA'nın da günlük pratikte kullanılabilirliği açısından önemli bir bulgudur.

Çalışmamızda ON(+) gözlerde ON (-) ve kontrol grubuna göre, ON (-) gözlerde ise kontrol grubuna göre yüzeysel pleksus dansite ve kalınlık ortalamalarında düşüş olduğunu gösterdik. Bu fark dört farklı kadranda da istatistiksel olarak anlamlıydı. Çoğu çalışma her bölgede anlamlı fark bildirirken (56,57), Cordon ve arkadaşları MS grubunda superior, inferior ve nazal bölgede anlamlı fark bildirilmiştir (58). Bu çalışmada ON (+) ile ON (-) gözler arasında da fark saptanmamıştır ve bu nedenle retinal mikrovasküler hasarın optik nörite bağlı sekonder değişiklikler nedeniyle değil, hastalığın primer etkisi olduğu iddia edilmiştir.

Feucht ve arkadaşları ise MS ON (-) gözler ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamamıştır (45). Ancak literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde optik nörit öyküsü olmayan gözlerde de kontrol grubuna göre YKPD ortalamalarında düşüş bildirilmiş ve demiyelinizan ataktan bağımsız yaygın inflamasyona sekonder gelişen mikrovasküler hasar olduğunu öne sürmüştür (56). Optik koherans tomografi çalışmalarında ON öyküsü olmayan gözlerde de RSLT kalınlığında azalma saptanması da bu teoriyi desteklemektedir (59).

Literatür detaylı incelendiğinde, Feucht ve arkadaşlarının çalışmasında KIS ve yeni tanı almış RRMS hastalarından oluşan kohortta ortalama hastalık süresi 4,083 yıl iken (45), bizim çalışmamızda bu ortalamanın $7,44 \pm 6,89$ olduğuna ve SPMS hastalarının da çalışmaya alındığına dikkat çekmek isteriz.

Hastalığın daha ileri seviyelerinde olan RRMS, SPMS ve PPMS hastalarının beraber incelendiği bir başka çalışmada ise ON öyküsünden bağımsız bütün gözlerde EDSS ile negatif korelasyon gösteren bir fark saptanmıştır (56). Hastalığın başlangıcında yalnızca ON sonrası saptanabilen hasarın, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ON öyküsünden bağımsız saptanabilmesi kronik inflamasyonun sekonder sonucu olduğu görüşünü desteklemektedir. İki göz arasındaki farklılıkları araştıran bir çalışmada ON geçiren bir hastada ganglion hücre tabakasındaki incelme 3 ay sonra saptanabilirken, yüzeyel pleksus dansitelerinde düşüşün 1 yıl sonra saptanabildiği ortaya konmuştur. Bu bulgular vasküler değişikliklerin öncül olmadığını akla getirirken, gelişmesi için belli bir zaman gerektiğini göstermektedir (60).

Çalışmamızda perifoveal kapiller pleksus dansitelerinde (PKPD) SPMS grubunda RRMS ve KIS grubuna göre, RRMS grubunda ise KIS grubuna göre anlamlı düşüş saptadık. Bunun yanısıra EDSS ve MSSS gibi özürlülük skorlamaları ile YKPD arasında literatüre benzer şekilde negatif korelasyon gördük (56,61). Hastalık süresi ile YKPD arasında ilişki gösteremedik, bu şaşırtıcı bulgunun nedeni inflamatuvar aktivitenin hastadan hastaya farklılık göstermesi, çalışmaya alınan MS grubunun heterojen yapısı, bunların yanısıra mikrovasküler hasarda yalnızca inflamasyonun süresinin değil, şiddetinin de rol oynaması olabilir.

ON (+) gözlerde YPKD değerleri ile EDSS arasında korelasyon olmaması, ancak ON (-) gözlerde YPKD azaldıkça EDSS değerlerinin arttığının gözlenmesi dikkat çekici bir bulgudur. Optik nörit atağı geçiren gözlerde ganglion hücre tabakasının incilmesi, azalmış talebe yol açıp oto-regülatuar mekanizmaları harekete geçirerek vasküler dansitenin düşmesine neden olmuş olabilir. Ancak ON geçirmeyen gözlerde görülen YPKD ve PKPD düşüklüğünü ancak yaygın inflamasyon ile açıklayabiliriz. EDSS düşüklüğünün de inflamasyona paralel seyrettiği SPMS araştırmalarından bilinmektedir. EDSS ile YPKD değerlerinin korele olması OKTA'nın prognostik değeri hakkında ümit vermektedir.

İtalya'da yapılan yeni bir çalışmada ilk kez demiyelinizan atak geçiren ve RRMS tanısı ile takip edilen hiç ON öyküsü olmayan hastalarda peripapiller vasküler pleksus dansiteleri incelenmiş, vasküler dansite (VD) ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (55). PKPD, retinal sinir tabakası ile ilişkili olduğundan ON öyküsü olmayan gözlerde düşük saptanması önemli bir bulgudur. Radyal peripapiller kapiller ağ, fundus floresein anjiyografi ile net değerlendirilemez, bu nedenle OKTA'dan elde edilen bulgular büyük önem taşımaktadır (62).

Bu çalışmada peripapiller kapiller vasküler dansite (PKPD) parametreleri de değerlendirilmiş ve dört kadranda ON (+) gözlerde ON (-) ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bunun yanı sıra PKPD değerlerinin RSLT kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Peripapiller parametrelerin değerlendirildiği bir başka çalışmada yalnızca temporal ve inferior kadranda düşüklük saptanmıştır (57). Biz bu çalışmadan farklı olarak MS alt tiplerine göre ayırarak inceledik, ancak KIS, RRMS ve SPMS grupları arasında peripapiller parametrelerde anlamlı farklılık saptamadık.

Maküler ganglion hücre kaybı, MS’de yaygın olarak bilinen bir özellik olup, bu kaybın gösterilebilmesi açısından parafoveal dansite ve kalınlık değerleri önem taşımaktadır. Lanzillo ve arkadaşları prospektif yaptıkları çalışmada parafoveal pleksus dansite ortalamalarının zaman içerisinde düştüğünü ve bu düşüşün özürlülük artışı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (63). Biz de çalışmamızda parafoveal pleksus dansite ortalamalarının ON (+) grubunda ON (-) gruba göre ve SPMS grubunda ise RRMS ve KIS grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu ve EDSS ve MSSS değerleri ile negatif korelasyon gösterdiğini saptadık. Wang ve arkadaşları MS hastalarında parafoveal akım indeksinde düşüş olmadığını bildirmiş, parafoveal akım indeksinin hassas bir parametre olmadığını savunmuştur (54). Literatürün aksi yönündeki bu bulgu farklı yöntem kullanımı nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

Derin vasküler pleksusun iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakayı beslediği göz önünde bulundurulduğunda optik nörit sonrası etkilenmesi beklenmez. Anatomik olarak derin vasküler pleksus, yüzeysel vasküler pleksusun anastomozlarından oluşmaktadır, primer damar hasarı söz konusu ise her iki tabakada da dansite azalması beklenirken, literatürde ve çalışmamızda böyle olmadığını görmekteyiz (55,64).

Çalışmamızda derin vasküler pleksus dansitelerinde, parafoveal nazal bölge dışında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak literatürde ON (+) gözlerde derin vasküler pleksus dansite ortalamalarında da düşüş bildiren çalışmalar mevcuttur (45). Bizim de parafoveal nazal DVPD değerlerinde rastladığımız bu beklenmedik bulgunun nedeninin MS hastalarında otopsi çalışmalarında gösterilmiş retinal periflebit nedeniyle azalmış retinal kan akımının OKTA tekniği ile pleksus dansitesinde azalma olarak saptanması olabileceği öne sürülmüştür (61).

Foveal avasküler zonda (FAZ) genişleme ve daireselliğinde azalma, maküler iskeminin göstergesi olarak kabul edilir. OKTA çalışmalarında bu bulgunun glokom ve diyabetik retinopati şiddeti ile doğru orantılı ilerlemesi ve görme keskinliğinde azalma ile ilişkilendirilmesi nedeniyle mikrovasküler hasarın belirtici olduğu düşünülmektedir. MS hastalarında kontrol grubuna göre FAZ parametrelerinde anlamlı fark saptanmaması, bizleri MS’te öncül mikrovasküler hasar teorisinden uzaklaştırmaktadır (65). Bu çalışmada da benzer şekilde FAZ parametrelerinde anlamlı fark saptamadık.

Tedavi alan ve almayan grubun vasküler parametreleri değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgu tedavi alan hastaların EDSS değerlerinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda şaşırtıcıdır, ancak tedavi alan hastaların %23,91'i (n=11) fingolimod altındadır. Maküla ödemi bu tedavinin bilinen bir yan etkisi olup, bu ilacı kullanan kişilerde vasküler dansite artışı bildirilmiştir (66).

Farci ve arkadaşları yeni bir teknik ile MS hastalarında kapiller akım dansitelerini araştırmışlar, peripapiller, yüzeysel ve derin kapiller VD ortalamalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlar, ancak ON (+) ile ON (-) gözler arasında fark bulmamışlardır (67). Jiang ve arkadaşları ise vasküler dansiteyi o bölgenin hacmine bölerek volumetrik vasküler dansite tanımını ortaya koymuş ve MS tanılı hastalarda volumetrik VD'nin arttığını, bunun doku kaybı ve anjiyogeneze bağlı olduğunu bildirmiştir. Volumetrik vasküler dansitenin EDSS, hastalık süresi ve görsel fonksiyonlarla daha anlamlı korelasyon göstermesi ilgi çekicidir (68).

Çalışmamızda RRMS tanısı ile takip edilen hastaların %92,59'unda OKB, KIS ile takip edilen hastaların %64,29'ünde OKB tip 2 pozitifliği saptadık. Bu oran literatürde bildirilen ile benzer olup, oligoklonal bandların zamanda dağılımla paralel olduğu görüşünü desteklemektedir (39).

Literatürde IL-17 MS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (2). Ancak biz çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu IL-17 ortalamaları arasında istatistiksel fark saptamadık. Çalışma grubu ON (+) ve ON (-) ya da MS alt gruplarına ayrı ayrı incelendiğinde de fark bulunmadı. IL-17'nin proinflamatuvar bir sitokin olduğu, özellikle relaps dönemlerinde yükseldiği bilinmektedir (3). OKTA parametreleri relaps ve kortikosteroid kullanımından etkilenebileceği için çalışmamızda son 1 ay içerisinde relaps geçirmemiş hastalar alınmış olup, bu durumun sonucu etkilediğini düşünmekteyiz.

Tedavi alan ve almayan hastalar arasında IL-17 değerleri karşılaştırıldığında, tedavi alan hastaların ortalamasının almayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlendi. Bu bulgu beklenmedik olmakla beraber, kliniği kötü seyreden hastaların tedavi altında olmaları ile açıklanabilir. Örneğin çalışmaya dahil edilen SPMS hastalarının neredeyse tamamı tedavi altında olup, yalnızca bir hasta tedavi altında değildi.

Çalışmamızın en önemli ayırt edici özelliği sekonder progresif Multiple Skleroz hastalarının da kohorta katılmış olmasıdır. Bu yazının yazıldığı tarihte KIS, RRMS ve SPMS hastalarında OKTA parametrelerini istatistiksel olarak karşılaştıran bir yayın bulunamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları şunlardır: Yakın dönemde atak geçirmiş hastaları çalışmanın dışında bıraktığımız için IL-17A seviyelerindeki yükselmeyi saptayamadık. Görece küçük bir örneklemimizin olması daha kapsamlı sonuçlara varmamızın önüne geçmiştir. Vasküler değişikliklerin zaman içerisindeki progresyonunu saptayabilmek için daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Multipl Skleroz hastalarında kontrol grubuna göre peripapiller ve yüzeyel kapiller pleksus dansite ve kalınlık değerlerinde düşüş olduğunu saptadık. Bu bulgu perifoveal ve parafoveal alanlar ayrı ayrı incelendiğinde dört kadranda da mevcuttu. Derin kapiller pleksus dansite ortalamalarında fark gözlenmedi.

Optik nörit öyküsü olan gözlerde optik nörit öyküsü olmayan gözlere göre vasküler parametrelerde düşüş saptandı. Bu bulgu demiyelinizan atak sonrası gelişen retinal sinir tabakası atrofisine sekonder azalan metabolik talepten kaynaklanıyor olabilir. Ancak optik nörit öyküsü olmayan gözlerde de kontrol grubuna göre düşüş saptanmış olması demiyelinizan ataktan bağımsız, inflamasyona sekonder geliştiği düşünülen mikrovasküler hasara işaret etmektedir.

Sekonder progresif MS hastalarında RRMS ve KIS grubuna göre perifoveal vasküler dansite değerlerinde düşüş görülmesi, peripapiller ve yüzeyel kapiller pleksus dansite ortalamalarının EDSS ve MSSS gibi özürlülük skorları ile negatif korelasyon göstermesi ise hastalığın progresif aşamaya geçmesine neden olan kronik inflamasyonun yol açtığı özürlülük birikiminin izlerinin retinal damar ağında gösterilebileceğini düşündürmüştür. Bu bulgular OKTA'nın prognostik değeri hakkında umut vericidir.

Çalışmamızda IL-17A değerleri ile OKTA parametreleri arasında korelasyon gösterilememiştir. Tedavinin IL-17A ve vasküler dansite değerleri arasında farka yol açmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda MS hastalarında OKTA ile peripapiller ve yüzeyel vasküler pleksus dansitelerinde düşüş olduğunu saptadık. Bu düşüş SPMS hastalarında ve ON öyküsü olan gözlerde daha belirgin olmakla birlikte, KIS ve optik nörit geçirmemiş gözlerde de görülmekteydi. Bu bulgular azalmış metabolik talebin yol açtığı regresyon ve yaygın inflamasyonun neden olduğu mikrovasküler hasara işaret etmektedir. Vasküler dansite değerlerindeki düşüş özürlülük skorları ile negatif korelasyon göstermekte, bu durum OKTA'nın hastalığın progresyonu hakkında bilgi verebileceğini düşündürmektedir. Vasküler hasarın zaman içerisindeki gelişimini göstermek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006;354:1273-1280.
2. Li YF, Zhang SX, Ma XW, Xue YL, Gao C, Li XY. Levels of peripheral Th17 cells and serum Th17-related cytokines in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;18:20-25.
3. Luchtman DW, Ellwardt E, Larochelle C, Zipp F. IL-17 and related cytokines involved in the pathology and immunotherapy of multiple sclerosis: Current and future developments. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014;25:403-413.
4. Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol* 2018;38:350-357.
5. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)* 2018;32:884-888.
6. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83:1022-1024.
7. Eraksoy M. BS, Alp R. In: Emre M (ed). *Nöroloji Temel Kitabı: Güneş Tıp Kitabevleri*, 2013:1112-1135.
8. Collaborators GBDMS. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:269-285.
9. Palmer AJ, van der Mei I, Taylor BV, Clarke PM, Simpson S, Jr., Ahmad H. Modelling the impact of multiple sclerosis on life expectancy, quality-adjusted life years and total lifetime costs: Evidence from Australia. *Mult Scler* 2020;26:411-420.
10. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2016;34:919-939.
11. Kale N. Multipl sklerozun immunopatogenezi, nöroinflamasyon, demyelinizasyon, remyelini- zasyon, nörodejenerasyon ve aksonal kayıp. *Türkiye Klinikleri* 2020:1-4.
12. Eraksoy M, Kurtuncu M, Akman-Demir G, Kilinc M, Gedizlioglu M, Mirza M, Anlar O, Kutlu C, Demirkiran M, Idrisoglu HA, Compston A, Sawcer S, Turkish Multiple Sclerosis Genetics Study G. A whole genome screen for linkage in Turkish multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003;143:17-24.
13. International Multiple Sclerosis Genetics C, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, de Bakker PI, Gabriel SB, Mirel DB, Ivinson AJ, Pericak-Vance MA, Gregory SG, Rioux JD, McCauley JL, Haines JL, Barcellos LF, Cree B, Oksenberg JR, Hauser SL. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357:851-862.
14. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2013;13:3-9.
15. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2018;148:723-730.
16. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-2838.
17. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87:1103-1107.

18. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015;14:263-273.
19. Pröbstel A-K, Baranzini SE. The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the “MS Microbiome”. *Neurotherapeutics* 2018;15:126-134.
20. Keyvani H, Zahednasab H, Aljanabi HAA, Asadi M, Mirzaei R, Esghaei M, Karampoor S. The role of human herpesvirus-6 and inflammatory markers in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2020;346:577313.
21. Paul F, Wattjes MP. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: the final curtain. *Lancet* 2014;383:106-108.
22. Varga AW, Johnson G, Babb JS, Herbert J, Grossman RI, Inglese M. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;282:28-33.
23. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-218.
24. Ge Y, Law M, Herbert J, Grossman RI. Prominent perivenular spaces in multiple sclerosis as a sign of perivascular inflammation in primary demyelination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2316-2319.
25. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, Mandrekar J, Bramow S, Metz I, Brück W, Lassmann H, Lucchinetti CF. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 2015;78:710-721.
26. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-2712.
27. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet* 2018;391:1622-1636.
28. Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, Lucchinetti C, Rodriguez M, Schmidbauer M, Jellinger K, Lassmann H. Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol* 2004;14:43-50.
29. Schirmer L, Srivastava R, Hemmer B. To look for a needle in a haystack: the search for autoantibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:271-279.
30. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:540-549.
31. Tzartos JS, Friesse MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, Fugger L. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008;172:146-155.
32. Kurtuncu M, Tuzun E, Turkoglu R, Petek-Balci B, Icoz S, Pehlivan M, Birisik O, Ulusoy C, Shugaiv E, Akman-Demir G, Eraksoy M. Effect of short-term interferon-beta treatment on cytokines in multiple sclerosis: significant modulation of IL-17 and IL-23. *Cytokine* 2012;59:400-402.
33. Boz C. Multipl skleroz tanısı; Semptomatoloji ve güncel tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri* 2020:5-12.
34. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung

- HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintore M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-173.
35. Rojas JI, Murphy G, Sanchez F, Patrucco L, Fernandez MC, Miguez J, Funes J, Golimstok A, Cristiano E. Thalamus volume change and cognitive impairment in early relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Neuroradiol J* 2018;31:350-355.
36. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, Geurts JGG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, Traboulsee A, Wattjes MP, Yousry TA, Gass A, Lubetzki C, Weinshenker BG, Rocca MA. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 2019;142:1858-1875.
37. Altunrende B. Multipl skleroz radyolojisi ve radyolojik ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri* 2020;22-32.
38. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintore M, Frederiksen JL, Gasperini C, Palace J, Reich DS, Banwell B, Montalban X, Barkhof F. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15:292-303.
39. Tumanı H EZ, Tumanı V. Multipl skleroz ve beyin omurilik sıvısı. *Türkiye Klinikleri* 2020;17-21.
40. Dalton CM, Brex PA, Miszkiet KA, Fernando K, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1577-1580.
41. Burton EV, Greenberg BM, Frohman EM. Optic neuritis: A mechanistic view. *Pathophysiology* 2011;18:81-92.
42. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963-969.
43. Kleerekooper I, Houston S, Dubis AM, Trip SA, Petzold A. Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol* 2020;11:604049.
44. Spain RI, Liu L, Zhang X, Jia Y, Tan O, Bourdette D, Huang D. Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2018;102:520-524.
45. Feucht N, Maier M, Lepennetier G, Pettenkofer M, Wetzlmair C, Daltrozzo T, Scherm P, Zimmer C, Hoshi MM, Hemmer B, Korn T, Knier B. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019;25:224-234.
46. Rogaczewska M, Michalak S, Stopa M. Differentiation between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 2021;11:10697.
47. Liu C, Xiao H, Zhang X, Zhao Y, Li R, Zhong X, Wang Y, Shu Y, Chang Y, Wang J, Li C, Lin H, Qiu W. Optical coherence tomography angiography helps distinguish multiple sclerosis from AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Brain Behav* 2021;11:e02125.
48. Efendi H. MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.
49. Hostenbach S, Pauwels A, Michiels V, Raeymaekers H, Van Binst AM, Van Merhaeghen-Wieleman A, Van Schuerbeek P, De Keyser J, D'Haeseleer M. Role of

cerebral hypoperfusion in multiple sclerosis (ROCHIMS): study protocol for a proof-of-concept randomized controlled trial with bosentan. *Trials* 2019;20:164.

50. D'Haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2011;10:657-666.
51. Adhya S, Johnson G, Herbert J, Jaggi H, Babb JS, Grossman RI, Inglese M. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage* 2006;33:1029-1035.
52. Akarsu C, Bilgili MYK. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:125-129.
53. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010;133:1591-1601.
54. Wang X, Jia Y, Spain R, Potsaid B, Liu JJ, Baumann B, Hornegger J, Fujimoto JG, Wu Q, Huang D. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1368-1373.
55. Cennamo G, Carotenuto A, Montorio D, Petracca M, Moccia M, Melenzane A, Tranfa F, Lamberti A, Spiezia AL, Servillo G, De Angelis M, Petruzzio M, Criscuolo C, Lanzillo R, Brescia Morra V. Peripapillary Vessel Density as Early Biomarker in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2020;11:542.
56. Lanzillo R, Cennamo G, Criscuolo C, Carotenuto A, Velotti N, Sparnelli F, Cianflone A, Moccia M, Brescia Morra V. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:1706-1714.
57. Ulusoy MO, Horasanli B, Isik-Ulusoy S. Optical coherence tomography angiography findings of multiple sclerosis with or without optic neuritis. *Neurol Res* 2020;42:319-326.
58. Cordon B, Vilades E, Orduna E, Satue M, Perez-Velilla J, Sebastian B, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Angiography with optical coherence tomography as a biomarker in multiple sclerosis. *PLoS One* 2020;15:e0243236.
59. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-332.
60. Murphy OC, Kalaitzidis G, Vasileiou E, Filippatou AG, Lambe J, Ehrhardt H, Pellegrini N, Sotirchos ES, Luciano NJ, Liu Y, Fitzgerald KC, Prince JL, Calabresi PA, Saidha S. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Findings After Optic Neuritis in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2020;11:618879.
61. Murphy OC, Kwakyi O, Iftikhar M, Zafar S, Lambe J, Pellegrini N, Sotirchos ES, Gonzalez-Caldito N, Ogbuokiri E, Filippatou A, Risher H, Cowley N, Feldman S, Fioravante N, Frohman EM, Frohman TC, Balcer LJ, Prince JL, Channa R, Calabresi PA, Saidha S. Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. *Mult Scler* 2020;26:815-828.
62. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, Huang D. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Scientific Reports* 2017;7:42201.

63. Lanzillo R, Cennamo G, Moccia M, Criscuolo C, Carotenuto A, Frattaruolo N, Sparnelli F, Melenzane A, Lamberti A, Servillo G, Tranfa F, De Crecchio G, Brescia Morra V. Retinal vascular density in multiple sclerosis: a 1-year follow-up. *Eur J Neurol* 2019;26:198-201.
64. Rogaczewska M, Michalak S, Stopa M. Macular vessel density differs in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: An optical coherence tomography angiography study. *PLoS One* 2021;16:e0253417.
65. Yilmaz H, Ersoy A, Icel E. Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Eye (Lond)* 2020;34:771-778.
66. Karaküçük Y, Gümüş H, Eker S. Evaluation of the effect of fingolimod (FTY720) on macular perfusion by swept-source optical coherence tomography angiography in patients with multiple sclerosis. *Cutan Ocul Toxicol* 2020;39:281-286.
67. Farci R, Carta A, Cocco E, Frau J, Fossarello M, Diaz G. Optical coherence tomography angiography in multiple sclerosis: A cross-sectional study. *PLoS One* 2020;15:e0236090.
68. Jiang H, Gameiro GR, Liu Y, Lin Y, Hernandez J, Deng Y, Gregori G, Delgado S, Wang J. Visual Function and Disability Are Associated with Increased Retinal Volumetric Vessel Density in Patients with Multiple Sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2020;213:34-45.