

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YÜKSEK DOZ METİLPREDNİZOLON TEDAVİSİ ALAN
MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA BU TEDAVİNİN
ERKEN DÖNEMDE BİLİŞSEL TESTLERE (P300-P50) ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gamze AKI
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Cemal ÖZCAN**

MALATYA 2007

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YÜKSEK DOZ METİLPREDNİZOLON TEDAVİSİ ALAN
MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA BU TEDAVİNİN
ERKEN DÖNEMDE BİLİŞSEL TESTLERE (P300-P50) ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gamze AKI
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Cemal ÖZCAN**

I. İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Sklerosis.....	3
2.1.1. İnsidans ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Etyoloji.....	4
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.4. Tanı.....	5
2.1.5. Klinik.....	7
2.1.6. Multipl Sklerozda Bilişsel İşlev Bozukluğu.....	8
2.1.7. Tedavi.....	9
2.2. Steroidler.....	10
2.2.1. Gün İçi Ritm.....	10
2.2.2. Genel Etki Mekanizmaları ve Kortikosteroid Reseptörler.....	11
2.3. Uyarılmış Potansiyeller.....	15
2.3.1. Duyusal kapılama.....	18
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4- BULGULAR.....	23
5- TARTIŞMA.....	25
6- SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
7- ÖZET.....	33
8- SUMMARY.....	35
9- KAYNAKLAR.....	37
10- EKLER.....	43

II. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: MS tanı kriteri.....	6
Tablo 4.1. Denek Grup Ortalamaları.....	23
Ek 2 Tablo: Denek Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasında P50 Test Değerleri...44	
Ek 3 Tablo: Denek Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasında P50 Latans, Amplitüd, Kapılama Ortalamaları.....	45
Ek 5 Tablo: Denek Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasında P300 Test Değerleri.47	
Ek 6 Tablo: Denek Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasında P300 Latans, Amplitüd Ortalamaları.....	48

III. ŐEKİLLER DİZİNİ

Ek 1 Şekil: Örnek P50 Kayıtlaması.....	43
Ek 4 Şekil: Örnek P300 Kayıtlaması.....	46

IV KISALTMALAR DİZİNİ

Adrenokortikotropik Hormon	: ACTH
Beyin Omurilik Sıvısı	: BOS
Beyin Sapı İşitsel Potansiyeller	: BAEP
Brain Derived Neurotrophic Factor	: BDNF
Corticotropin Releasing Hormone	: CRH
Elektroensafalografi	: EEG
Elektromyografi	: EMG
Elektro-Okulografik	: EOG
Event Related Potansiyel	: ERP
Expanded Disability Status Scale	: EDSS
Glucocorticoid Response Element	: GRE
Görsel Uyarılmış Potansiyeller	: VEP
High Dose Metilprednisolone	: HDMP
Hipokampal Formasyon	: HF
Manyetik Rezonans Görüntüleme	: MRG
Merkezi Sinir Sistemi	: MSS
Metilprednizolon	: MP
Multipl Skleroz	: MS
Myelin Basic Protein	: MBP
Olaya İlişkin Potansiyeller	: OİP
Relapsing Remitting Multipl Skleroz	: RRMS
Somatosensoryal Uyarılmış Potansiyeller	: SEP
Uyarılmış Potansiyellerle	: UP

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik, otoimmün, demyelinizan hastalığıdır. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Hastalık 20-40 yaşlar arasında pik yapar. Kadınlarda daha sık olup kadın:erkek oranı yaklaşık 2:1'dir. Coğrafi varyasyon göstermekle birlikte prevalansı ekvatoran kutuplara gidildikçe artmaktadır.

Multipl skleroz MSS'nin inflamatuvar demyelinizan hastalıklarının prototipidir. Lezyonlarda fokal inflamasyon, demyelinizasyon, oligodendrosit kaybı görülür. Hastaların serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) miyeline özellikle de myelin basic proteine (MBP) karşı antikorlar bulunmuştur. Demyelinizasyondan hem hücrel hem hücrel immünite sorumlu tutulmaktadır.

Merkezi sinir sisteminde lezyonlar serebral korteksten spinal korda kadar herhangi bir yerde olabileceğinden semptom ve bulgular da değişkendir. Semptomlar sıklıkla alevlenme ve remisyonlar halinde görülür.

Hastalığın başlıca bulguları motor, duyuşal, görsel, serebellar, otonomik fonksiyon bozukluklarıdır.

Multipl sklerozda ayrıca mental semptomlar (depresyon, öfori, demans) ve kognitif fonksiyon bozukluklarından bellek, öğrenme, soyut düşünme ve dikkat bozuklukları da görülür.

Multipl sklerozda tanı klinik olarak konur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BOS incelemeleri, elektrofizyolojik tetkikler yardımcı laboratuvar yöntemleridir.

Tedavi; atak tedavisi, profilaktik tedavi ve semptomatik tedaviden oluşur. Profilaktik tedavide interferonlar, glatiramer asetat, mitoksantron, siklofosamid en sık

kullanılan ilaçlardır. Atak tedavisinde ise yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemi 5 gün süre ile 1000 mg/gün IV metilprednizolon verilmesidir.

Uyarılmış potansiyel incelemeleri uyaran karakteristiğine ve ortaya çıkan dalgaların latanslarına göre başlıca iki gruba ayrılırlar: Eksojen uyarılmış potansiyeller ve olaya ilişkin potansiyeller. Eksojen uyarılmış potansiyeller bir duysal modalitenin periferden uyarımı ile ilişkili kortikal bölgede ortaya çıkan potansiyellerin saçlı deri üstünden kaydedilmesidir. Bu potansiyeller kısa latanslıdır. Günlük pratikte sık kullanılan testlerdir. Daha çok özgül duyularla ilişkili uzun traktusları incelemekte kullanılırlar. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), somatosensoryal uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı işitsel potansiyeller (BAEP) eksojen uyarılmış potansiyellerdir. Uzun latanslı olan olaya ilişkin potansiyeller (event related potansiyel-OİP) ise özellikle kognitif süreçlerin değerlendirilmesinde, daha çok araştırma amaçlı kullanılan testlerdir. OİP'lerden özellikle P300 çok yaygın kullanılır.

Duyusal kapılama insan beyninin bilgi işleme sürecinde dikkat öncesi dönemde bilginin sadece küçük bir bölümünün geçirilmesi ve ilgisiz uyaranların filtrelenmesi kabiliyetidir. Bu şekilde beyin uyaran fazlalığından kaynaklanan kargaşadan korunması sağlanır. Duyusal kapılamayı test etmede en sık kullanılan elektrofizyolojik yöntem OİP'lerin P50 komponentidir. Duyusal kapılama çalışmaları başta şizofreni olmak üzere pek çok nöropsikolojik hastalıkta kullanılmaktadır.

Steroidler güçlü antiinflamatuvar, immünomodülatuar ve immünsüpresif etkileriyle MS akut ataklarında erken dönemde fiziksel bozukluklara olan iyileştirici etkilerinin yanında kognitif fonksiyonlar ve mental durum üzerine etki etmektedirler.

Bu çalışmada "MS akut ataklarında kullanılan 1000 mg/gün IV metilprednizolon tedavisinin kognitif sürece etkisi var mı?" sorusundan yola çıkılarak yüksek doz metilprednizolonun kognitif fonksiyonlara etkisinin P300 ve P50 OİP testleri ile değerlendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2. 1. Multipl Skleroz.

Multipl Skleroz çoğunlukla genç yetişkinlerde başlayan MSS'nin birçok bölgesinde inflamasyon, demyelinizasyon ve gliosis (skleroz) alanları (plak) ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Bu hastalarda merkezi sinir sisteminin tutulan bölgesine ve demyelinizasyon odağı yani plağın büyüklüğüne bağlı olarak motor, somatosensoriyal, görsel, kognitif ve psikiyatrik bozukluklar olmak üzere çok çeşitli ve değişken semptomlar görülebilmektedir.

2. 1. 1. İnsidans ve Epidemiyolojisi.

Multipl skleroz insidansı 20-30 yaşlar arasında pik yapar ve unimodal bir dağılım gösterir. İlk semptomlar nadiren 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülür. Kadınlarda erkeklere göre daha siktir (1).

Multipl skleroz coğrafik varyasyon gösteren bir hastalıktır. MS için yüksek riskli bölgeler; Asya'da eski Sovyetler Birliği, Kuzey Avrupa (İngiltere, İskandinavya, Norveç), İsrail, Kuzey Amerika, Kanada, Avusturalya'nın güneyidir. Bu bölgelerdeki prelevans 30/100. 000'den fazladır (2). Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar henüz sürdürülmektedir, fakat komşu ülkelerindeki prelevansa uyan değerlerin elde edileceği tahmin edilmektedir; örneğin Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada prevelans Türkiye'den göç edenlerde 40/100.000, Kıbrıslı Türklere ise 55. 8/100.000 olarak bulunmuştur (3). MS prelevansının yüksek olduğu ülkelerden riskin düşük olduğu bölgelere göç edenlerde eğer göç yaşı 15'in altında ise prelevans göç edilen ülkeye uymaktadır. 15 yaşından sonraki göçlerde ise prelevans terk edilen ülkeninki ile uyum göstermektedir (4).

2. 1. 2. Etyoloji.

Multipl sklerozun etyolojisi bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar, viral enfeksiyonlar, cinsiyet, çevresel faktörler demyelinizasyon patogenezinde rol oynayabilir (1). MS'li hastaların akrabalarında MS görülme riski artmaktadır. Hastaların birinci derece akrabalarında MS görülme riski %3-5, ikinci derece akrabalarında ise %1. 5-2.5'dir. Monozigot ikizlerde konkordans %20-30, dizigotiklerde ise %3.3- 4.7'dir. MS'de genetik yatkınlığı destekleyen bir diğer kanıt da HLA DR, DQ haplotiplerinden DR15, DQ6, DW2 olanlarda hastalığın daha sık görülmesidir (5).

2. 1. 3. Patogenez.

Multipl skleroz inflamatuvar demyelinizan hastalıkların en sık görüleni ve en iyi bilinen formudur. Her ne kadar en büyük değişiklikler beyaz cevherde oluşursa da gerçekte hem beyaz hem de gri cevherde yerleşmiş olan miyelin kılıflarını harap eder. Multipl sklerozun histopatolojik belirleyicisi fokal inflamasyon, demyelinizasyon, oligodendrosit kaybı ve reaktif astrogliazdır. Aksonlar görece korunmuştur ve sinir hücre gövdesi sağlamdır. Fakat akson zedelenmesine ilişkin patolojik veriler Charcot'un (1868) ilk tanımlamalarından beri dikkati çekmektedir (6).

Multipl skleroz plakları MSS'de dağınık halde bulunurlar. Plaklar keskin sınırlı, çok sayıda, çapları 1 milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen, genellikle oval şekilli ve küçük-orta çaplı damarların etrafında bulunma eğilimindedir. Plaklar MSS'nin gri veya beyaz cevherinde bulunabilir fakat gri cevher tutulumu daha nadirdir. Plakların dağılımı hastadan hastaya değişkenlik göstermekle birlikte özellikle optik sinir, periventriküler beyaz cevher ve korpus kallozum, serebellum ve servikal korda bulunurlar. Lezyonlar değişik yaşlarda olabilir. Lezyon yaşına göre farklı mikroskobik ve makroskobik görünüm verirler. Eski lezyonlar gri, sıklıkla translusent ve sert alanlar olarak görülür. Mikroskobik olarak da plaklarda miyelin kılıfı tamamen kaybolur, aksonal kayıp ve mikroglial skar dokusu vardır. Yeni lezyonlar ise makroskobik olarak daha yumuşak ve pembe renkli görünürler. Mikroskobik olarak demyelinizasyon belirgin skar dokusunun az olduğu görülür. Ayrıca lezyonda özellikle makrofajlar olmak üzere çok sayıda inflamatuvar hücre vardır. Genel olarak beyinde atrofi, serebral sulkuslarda genişleme ve ventriküler dilatasyon görülür. Ayrıca spinal kordda da atrofi görülebilir (2).

Merkezi sinir sisteminde demyelinizan süreçle birlikte inflamasyon da bulunur. İnflamasyon beyin ve spinal kord parankiminde küçük-orta çaplı venlerin etrafında görülür. Perivasküler alanda özellikle lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu söz konusudur. İnflamatuvar süreç hastalık aktivitesiyle koreledir. Ayrıca inflamasyon demyelinizan plaklarda sınırlı kalmaz ve normal gri ve beyaz cevherde de görülebilir. İnflamasyonda baskın olan hücre T lenfositlerdir. Hem T4 (helper) lenfosit hem de T8 (süpresör-sitotoksik) lenfosit işgali olur. Perivasküler alanda T4 ve T8 lenfositler eşit olarak bulunurken parankimde hastalığın evresine bakmaksızın T8 lenfosit hakimiyeti vardır. T lenfosit ile birlikte B lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu da görülür. Makrofajların miyelin hasarında aktif rol oynadıkları ve reseptör aracılı fagositoz yaptığı düşünülmektedir (2).

B lenfosit aktivasyonu ile hem BOS IgG miktarı hem IgG sentez oranı artar. Fakat sadece BOS'taki birkaç hücre klonu aktiftir ve bu nedenle oligoklonal yanıt oluşur. Bu yanıt nöroaks stimülasyonuna karşı sınırlı bir yanıttır. Çünkü benzer oligoklonal IgG tüm vakalarda bulunmaz veya düşük konsantrasyonda bulunur. Oligoklonal IgG viral ensefalit veya MSS sifilizi gibi diğer enfeksiyöz veya inflamatuvar durumlarda da oluşur. Bu durumlarda oligoklonal IgG ve antikorlar direkt enfeksiyöz ajana karşı oluşurlar. MS'de ise oligoklonal IgG için spesifik antijen saptanamamıştır. Bu yüzden BOS IgG oluşumunun ikincil etki olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen CD4+, CD45RA+ T-süpresör hücre azalmasının sonucu olarak oluşur (1).

Multipl sklerozun immün kökeninin başka bir kanıtı hayvan modellerinde genetik yatkınlığı olanlarda immünizasyon ile normal MSS dokusunda alerjik ensefalomyelit tablosunun oluşturulmasıdır. Ensefalomyelitin patolojisi MS ile benzerdir. Dissemine ensefalomyelit MBP veya onun immünodominant peptid bölgesi ile immünizasyon aracılığı ile oluşabilir. Bu durum MBP'nin ensefalomyelit antijeni olduğunu desteklemektedir. MBP'ye karşı T-hücre cevabı ve proteolipid protein MSS inflamasyonuna aracılık eder (1).

2. 1. 4. Tanı.

Multipl skleroz tanısı için spesifik bir test yoktur (7). Tanıda klinik, nörolojik muayene, beyin ve spinal kordun MRG ile incelenmesi yardımcıdır. Diğer lezyon yapıcı nedenler dışlanmalıdır. Hasta yönetiminde hastanın ve ailesinin sosyokültürel düzeyi önemlidir (8). MS tanısında McDonald tanı kriterleri kullanılmaktadır. Tanı kriterleri tablo 2. 1 de gösterilmiştir.

Tablo 2. 1: MS tanı kriterleri (McDonald ve Ark 2001) (5)

Klinik Atak	Objektif Lezyon	MS Tanı İçin Gerekli İlave Bilgiler
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	İlave test gerekmiyor. (I)
2 veya daha fazla	1	MRG bulguları (II) veya 2 veya daha fazla MR bulgusu ile birlikte pozitif BOS (III) bulguları veya farklı tarafı tutan klinik atağı bekle.
1 atak	2 veya daha fazla	MRG takipleri (IV) veya 2 nci klinik atak.
1 atak (monosemptomatik; klinik izole sendromlar)	1	MRG bulguları veya 2 veya daha fazla MR bulgusu ile birlikte pozitif BOS bulguları ve MRG takipleri veya 2 nci klinik atak.
0 (Başlangıçtan itibaren progresyon)	1	Pozitif BOS ve MRG bulguları: 1. Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu, 2. Omurilikte 2 veya daha fazla lezyon, 3. Beyinde 4-8 lezyon + omurilikte 1 lezyon, Anormal VEP (5) bulgusu ile birlikte 4-8 lezyonu veya beyinde 4'ten az lezyon + omurilikte 1 lezyon. ve MRG kontrolü veya 1 yıl sürekli progresyon.

(I) İlave test gerekmiyor ancak; eğer MRG, BOS negatif ise tanıda dikkatli olunmalıdır, başka tanımlar düşünülmelidir.

- (II) Barkoff ve Tintore MRG tanı kriterleri: 4 ana özelliğin 3'ü bir arada olacak
- Gd tutan 1 lezyon veya Gd tutan lezyon yok ise 9 tane T2 hiperintens lezyon,
 - En az 1 infratentoryal lezyon,
 - En az 1 jukstakortikal lezyon,
 - En az 3 periventriküler lezyon.

NOT: Bir omurilik lezyonu bir beyin lezyonu ile yer değiştirebilir.

(III) Pozitif BOS: Oligoklonal bant artmış IgG indeksi

(IV) MRG takibi;

- İlk MRG olayın başlangıcından 3 ay veya daha sonra çekilmiş ve Gd tutan lezyon var ise orijinal klinik tabloyu tam yansıtmada yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yok ise 3 ay sonra MRG tekrarlanır. Yeni T2 veya Gd tutan lezyon var ise kriter tamamdır.
- Eğer ilk MRG klinik tablonun başından itibaren 3 ay ve daha kısa bir sürede yapılmış ise 2 nci MRG 3 ay veya daha sonra tekrarlanır. Yeni gd tutan lezyon varsa yeterlidir. Ancak kontrast tutan lezyon görülmez ise

yine 3 ay sonra çekilen yeni MRG da yeni T2 lezyonu veya kontrast tutan lezyon varsa tanı için yeterlidir.

(V) Görsel uyarılmış potansiyeller: Dalga formu iyi ancak uzama mevcut.

Eğer kriterler tam olarak uyuyorsa tanı MS'tir, kriterler tam olarak karşılanmıyorsa tanı olası MS, kriterler karşılanmıyorsa MS değildir (7).

2. 1. 5. Klinik.

Multipl sklerozda lezyonlar MSS'de serebral korteksten spinal korda kadar herhangi bir yerde olabileceğinden semptom ve bulgular da çok değişkendir; yani MS'in klinik olarak klasik bir formu yoktur. Semptomların ortaya çıkış biçimi de değişkenlik gösterir. Klinik tablo akut başlayabileceği gibi prodromal belirtilerle de başlayabilir. Semptomlarda sıklıkla (%65-75) alevlenme ve remisyonlar görülür. İlk ortaya çıkan belirtilerde sıklıkla tam remisyon olursa da sonraki ataklarda remisyon ya inkomplet olur veya hiç olmaz. Hastalığın başlıca semptomları motor, duyuşal, görsel, serebellar ve otonomik bozukluklardır. Ayrıca daha az sıklıkla ataklarda trigeminal nevralji, fasial paralizisi, fasial miyokimi, vertigo, tinnitus, işitme kaybı, dizartri, disfaji gibi kranial sinir tutuluşları, epileptik nöbetler, paroksizmal fokal bulgular, narkolepsi, paroksizmal kaşıntı atakları (en sık omuz ve boyunda) ve mental semptomlar (depresyon, öfori, demans, konfüzyon, psikotik durum, uygunsuz ağlama ve gülme atakları) görülebilir. MS'de kognitif fonksiyon bozukluklarından bellek, öğrenme, soyut düşünme ve dikkat bozuklukları da görülebilir (9).

Multipl sklerozu klinik seyrine göre 8 tipe ayırmak mümkündür,

Relapsing-remitting form MS'in klasik formudur. Tamamen veya kısmen düzelen ataklar görülür. Hastaların yaklaşık %70'i bu şekilde başlar.

Primer progresif form'da hastalık hızla ilerleyen ancak arada düzelme olmayan bir seyre sahiptir.

Sekonder progresif form: Relapsing – remitting form sıklıkla değişken bir süre sonunda ama en çok 30'lu yaşların sonunda sekonder progresif forma dönüşür.

Relapsing progresif MS: Multipl Sklerozaya ait progresif gidiş olup beraberinde tamamen düzelme izlenmeyen relapsların da olaya katıldığı bir paterndir.

Benign MS: Hastaların %20'si bu formdur. Bu paternde hastalar ilk semptomlar başladıktan 10 yıl sonra hala tam iş görübilirliğe sahiptirler.

Spinal form da başlangıç ve gidiş spinal korda ait semptom ve bulgularla olmaktadır.

Nöromyelitis Optika (Devic Sendromu) : Bu sendromda optik nöriti takip eden akut transvers myelit kliniği izlenmektedir.

Marburg Varyantı: nadir ve malign bir formdur. Progresif bilinç kaybı, ağır görme kaybı, dizartri, disfaji, solunum yetmezliği ve hızlı yıkım ile gider. Akut dissemine ensefalomiyelitten ayırt edilemez (10).

Çoğu hastada klinik akut atak ve remisyonlarla başlar. İlk ataklarda hemen hemen tama yakın düzelme olur fakat daha sonra nörolojik sekeller ortaya çıkar (1).

2. 1. 6. Multipl Sklerozda Bilişsel İşlev Bozukluğu

Multipl skleroz hastalarında biliş (kognisyon) erken dönemden itibaren etkilenir. Biliş (kognisyon) farkındalık, algı, kavrama, muhakeme ve yargılama gibi mental süreci bilmez. Tüm bu tanımlardan anlaşıldığı gibi kognisyon geniş sayıda işlevleri içerir. Tek bir işlev kognisyon olarak tanımlanamaz, tercihen çeşitli kombinasyonlar kognitif performans çalışmalarında kullanılır (11).

Multipl sklerozda bilişsel işlev bozukluklarına ilişkin farklı prevalans değerleri bildirilmiştir. Kurtzke ve arkadaşları ilk olarak %3 olarak bildirmişlerdir ancak daha sonraki çalışmalarda bu oranın %90 olduğunu söyleyenler olmuştur (12-13). Daha yeni ve geliştirilmiş nöropsikometrik testlerle bu oranın %45- %65 arasında olduğu bildirilmektedir. Bilişsel işlev bozukluklarına ilişkin oranlar hastalığın prevalansına, klinik başlangıç ve ilerlemeye, MRG'lerine, hastaların kültürel düzeylerine ve özürülük derecelerine göre değişkenlik gösterebileceği için bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (14).

Multipl skleroz hastalarındaki kognitif bozukluklar sıklıkla; hafıza, dikkat, bilgi işleme hızı, yürütücü fonksiyonlar, visuospatial algıda olur. Genel zeka, lisan, kısa süreli ve örtük bellek korunur (15).

Klinik deneyimler bazı hastalarda erken dönemde kognitif bulgular görülürken bazılarında hiç görülmediğini göstermiştir. Kognitif bozukluk derecesi ve paterni çok çeşitlidir ve sıklıkla serebral beyaz cevher lezyonlarının lokalizasyonu ile orantılıdır (15).

Bilişsel işlev bozukluğu MS hastalarının her birinde farklı zamanlarda farklı şekilde ortaya çıkar. Bazıları hiç bilişsel tutulum göstermezken bazıları çok az, bazıları da ağır tutulum gösterir, bir kısmı da bilişsel işlevlerin sadece belli alanlarında güçlük çeker. Diğer bir deyişle MS'li hastalarda bilişsel tutulum da diğer sistem tutulumlarındaki gibi hastaya ve hastalığın aşamasına özgü farklılıklar gösterir. Hastalık

tipinin etkisi tam olarak anlaşılammıştır. Hem ilerleyici, hem de ataklarla seyrederlerde bilişsel tutulum bildirilmiştir (14).

Bilişsel bozuklukların sıklığı, tipi ve hastalığın diğer özellikleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır. Beynin patolojik değişiklikleri ile bağlantı kurma çabaları özellikle son 10-15 yıl içerisinde artmıştır. Lezyon lokalizasyonu, aktif inflamasyon durumu, yıkım ve tamir süreçlerinin dengesi, lezyon gelişim hızı gibi birçok etkenin bilişsel işlevleri ne şekilde etkilediği günümüzde tam olarak aydınlanmış değildir. Son yıllarda geliştirilmiş ve standardizasyonu sağlanmış nöropsikometrik testlerle bu ayrıntılar araştırılmaya başlanmıştır (14).

Hastalığın subtiplerinde kognitif fonksiyonda heterojen patern rapor edilmiştir. Kognitif fonksiyonlar nöropsikolojik testler ile değerlendirilebilir. Fakat bu testler kişinin kooperasyonuna bağlı yöntemlerdir (15). MS hastalarının kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için, nöropsikolojik testler ile birlikte veya tek başına elektrofizyolojik bir test olan P300 potansiyelleri kullanılabilir (16). Uyarılmış potansiyeller özellikle de P300 kognitif hasarları değerlendirmede kullanılır ve nörofizyolojik bulgular nöropsikolojik testlerle orantılıdır. Objektiflik, güvenilirlik ve kolay yönetim OİP tekniğinin ana özellikleridir; fakat belirgin dikkat ve hafıza görevleri metodolojinin klinik değerinin artırılmasında gereklidir. Bundan başka OİP kayıtlaması sakatlığı olan hastalarda da kolay yapılabilir. OİP çalışmaları MS hastalarında kognitif bozukluk seyrini takipde yararlıdır. Farklı klinik formlarda sublinik defektleri bulmada ve bunların tedavisi ve rehabilitasyonu açısından önemlidir (17).

Multipl skleroz hastalarında yakın hafıza ve kavramsal sorgulama bozuklukları kognitif fonksiyon bozuklukları olarak görülebilmektedir. Sıklıkla etkilenen durum bilgi işleme hızının yavaşlamasıdır. OİP özellikle oddball paradigması nörolojik hastalarda kognitif bozukluğu göstermede uygundur. Çeşitli çalışmalarda MS hastalarında uzamış P300 latansı varlığı ve bunun nöropsikolojik testlerle uyumlu olduğu gösterilmiştir (18).

2. 1. 7. Tedavi.

İnterferon β , copolymer 1 (glatiramer asetat) ve mitoksantron tedavisi RRMS'de atakların sıklığını azaltmada önemli ajanlardır. İnterferon β ayrıca RRMS'de ve sekonder progresif MS'de sakatlık progresyonunu da azaltır, fakat primer progresif MS için bilinen etkisi yoktur. Oral düşük doz metotreksat tedavisinin sekonder progresif MS'de ve muhtemelen primer progresif MS'de sakatlık ilerlemesini yavaşlattığı düşünülmektedir. Mitoksantron, kanser ve MS tedavisinde diğer kemoterapötik

ajanlarla birlikte etkinliği kanıtlanmış başarılı bir ajandır. Malign form MS'de ilk basamakta kullanılır. Relapsing veya sekonder progresif MS'de interferon β 1a-1b veya glatiramer asetata yanıt alınmadığı durumlarda alternatif tedavi olarak kullanılır. Çok sayıda immünomodülatuar ajanın da MS'de faydalı etkileri gösterilmiştir (19).

Multipl sklerozun mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen kortikosteroidlerin MS'in immünolojisinde faydalı etkileri gösterilmiştir (20). Kısa süreli yüksek doz metilprednizolon (MP) tedavisi MS akut ataklarında sıklıkla kullanılmakta ve iyileşme süresini kısaltmaktadır. Başlangıç etkisi hızlıdır, genellikle ilk haftada başlar. Günümüzde kısa süreli yüksek doz metilprednizolon tedavisinin faydaları kesin kanıtlanmıştır (18). Yüksek doz I.V. veya oral metilprednizolon tedavisi atakların gerilemesini hızlandırmaktadır. Fakat atak tedavisi için oral steroid dozunda ikna edici standart bir doz yoktur (21).

2. 2. Steroidler.

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılu kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez sonucu oluşan aynı yapıda analoglarıdır (22). Adrenal korteksten glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve androjenler olmak üzere 3 hormon grubu salgılanır. Erişkin adrenal korteksinde 3 belirli tabaka vardır. Subkapsüler alana zona glomeruloza denilir ve mineralokortikoidlerin üretim yeridir. Bundan sonra gelen tabaka zona fasikülatadır, zona retikularis ile birlikte androjenler ve glukokortikoidleri üretir (23). Adrenal korteks hormonlarının salgılanması hipotalamus tarafından kontrol edilir. Vücut strese girdiği zaman hipotalamusta üretilen kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH–corticotropin releasing hormone) kapiller ağ yoluyla hipofiz ön lobuna doğru ilerler. Hipofizde adrenokortikotropik hormon (ACTH veya kortikotropin) üretimini ve salgılanmasını uyarır (24). ACTH hipofiz ön lobu tarafından salgılanan ve adrenal kortekste kortikosteroid hormonların sentez ve salgılanmasını kontrol eden hormondur. Dolaşımdaki glukokortikoidler CRH ve ACTH arasındaki negatif feedback ile dengelenir. Ek olarak bazı beyin bölgeleri tarafından modüle edilir (22).

2. 2. 1. Gün İçi Ritm.

Kortizolun biyosentez hızı, ona bağımlı olan bazal salgılanma hızı ve plazma düzeyi, genel gün içi bir ritme göre epizodik değişmeler gösterir. Bu durum sırasıyla CRH ve ACTH'nin bazal salgılanma hızının gün içi bir ritim göstermesine bağılıdır (22).

Normal uyku düzeyini sürdüren kimselerin günlük ritminde, sabahın erken saatlerinde, uyanmadan önce (saat 4 ve 8 arası) kortizol salgılanma hızı ve plazma düzeyi doruğa (yaklaşık 180 mg/ml'ye) çıkar; günlük salgılanmanın %70'i gece yarısı ile sabahın 9'u arasında yapılır. Salgılama öğleye kadar hızlı, daha sonra yavaş bir şekilde düşer ve gece yarısından sonra minimum düzeye (40 mg/ml) iner. Plazmadaki ACTH düzeyi, kortizolunkine paralel seyir gösterir. Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin ACTH salgısı üzerindeki negatif feedback inhibitör etki derecesi de gün içi ritm gösterir; şöyle ki ilaçlar, ACTH sentezinin en hızlı olduğu sabahın erken saatlerinde verilirse sentezi en az derecede inhibe ederler (22).

2. 2. 2. Genel Etki Mekanizmaları ve Kortikosteroid Reseptörler.

Adrenal korteks hormonlarından mineralokortikoidler -özellikle aldosteron - elektrolit dengesinin sağlanmasında rol oynar. Böbrek tübüllerine etki ederek sodyumun geri emilimini ve potasyumun atılımını uyarır.

Glukokortikoidler özellikle de kortizol glukoneogenezi uyarır, antiinflamatuvar etki yapar ve protein yıkımını artırır (24). Ayrıca kortizolün diürenal ritm doğrultusunda sinir hücresi uyarılabilirliği ve stresin kötü etkilerine karşı nörokimyasal düzenleme etkileri de vardır. Daha önceki çalışmalarda glukokortikoid eksikliğinin duyuşal iletimin integrasyon azalmasına yol açtığı gösterilirken son çalışmalarda beyin endojen glukokortikoid seviyesinin yükselmesinin tedaviye dirençli depresyon gibi patofizyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir (25). Androjen hormonlar ise özellikle sekonder seks karakterlerinin gelişmesinde önemlidir.

Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler, hedef hücrelerde hücre membranını aşp sitoplazma içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşirler. Hedef hücrelerde birbirinden ayrı mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörler vardır. Bunlara tip I ve tip II reseptörler denilir. Tip I reseptörler mineralokortikoid reseptörüdür (veya aldosteron reseptörü). Fakat glukokortikoidlere de yüksek afinite gösterirler. Bu nedenle reseptöre yarışmalı bağlanma vardır. Tip II reseptörler ise glukokortikoid reseptörleridir ve mineralokortikoidlere karşı daima düşük afinite gösterir (22).

Adrenal steroidlerin 2 tip etkisi vardır. Birinci etki hızlı etkidir, membran reseptörlerinin etkilenmesiyle oluşur. İkinci etki gen ekspresyonu sonucu olan daha uzun süreli etkidir. Beyinde her 2 tip etki için de reseptör vardır (26).

Birinci etki için hormon, membranda bulunan ve protein yapıda hormon bağlayan reseptöre bağlanır. Hormonla bağlanıp aktive edilen reseptör nükleus zarını aşarak DNA üzerinde bulunan, glukokortikoidleri tanıyan ve glukokortikoid cevap elemanları (Glucocorticoid Response Element, GRE) denilen bölgeye bağlanır. Bütün steroid reseptörleri gen transkripsiyon modülatörü olan ve DNA'ya bağlanan reseptör proteini ailesinin üyeleridir (22).

Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler hedef hücrelerde fonksiyonel önemi olan enzimleri ve diğer proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu genellikle artırır (22).

Kortikosteroid hormonların veya ilaçların reseptörlerini aktive etmelerinden sonra gen transkripsiyonunun modülasyonuna bağlı olarak hücre düzeyinde gelişen etkilere genomik etkiler adı verilir. Bu tür etkiler transkripsiyonla mRNA yapılması ve onun ribozomlarda çevirisi gibi basamaklardan geçmeyi gerektirdiğinden en az 15-20 dakikalık ve genellikle en az 1 saatlik gecikmeden sonra başlarlar. Bunlar hücre membranındaki GABA_A, glisin ve NMDA reseptörleri gibi iyon kanallı-reseptör kompleksleri üzerindeki yüksek afiniteli bağlanma yerlerine bağlanmak veya G-proteini ile kenetli membran reseptörlerini etkilemek suretiyle oluşturulur (22).

Glukokortikoidler MSS'i üzerinde genellikle hafif eksitator etki yaparlar. Beyinde konvülziyon eşiği glukokortikoidler tarafından düşürülür ve mineralokortikoidler tarafından yükseltilir (22).

Adrenal korteks yetmezliğinde beyinin eksitabilitesi azalır; bu durum nöronlarda hücre-içi/hücre-dışı Na⁺ ve K⁺ oranlarının bozulmasına bağlıdır. Adrenal korteksin gerek yetmezliği gerekse aşırı fonksiyonu halinde insanda EEG bozulur. Her iki durumda da normal alfa ritmine göre daha yavaş bir elektriksel etkinlik ortaya çıkar (22).

Glukokortikoidlerin beyindeki majör etkileri negatif etkiler olarak bilinir. Yüksek doz kortikosteroidlerin kümülatif birikimi hipokampal fonksiyonları etkilemekte, hem bellek kusurlarına, hem hipokampal atrofiye yol açmaktadır (27).

Bununla beraber glukokortikoidlerin akut etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. İnsanlarda çoğu çalışmada glukokortikoid verildikten sonraki akut ve 4-10 günlük dönemde kognisyon üzerine negatif etkiler rapor edilmiştir. Aksine çeşitli rodent çalışmalarında da öğrenme ve bellek üzerine pozitif etkiler gösterilmiştir (27).

Glukokortikoidler inflamatuvar cevabı güçlü ve nonspesifik bir şekilde inhibe eder. Bu etkilenme sonucu up veya down regülasyon gerçekleşerek çeşitli sitokin

ve/veya adezyon molekülleri salınır. Ek olarak glukokortikoidler NF-KB, AP-1, CREB veya NF-AT yoluyla direk immün yanıtı da etki eder. Bu sonuçlar glukokortikoidlerin genomik etkisi olarak bilinir. İlaça maruz kaldıktan sonraki 30 dakikada ortaya çıkarlar. Non genomik etki maruziyetten 2 dakika sonra bildirilmiştir. Sonraki etkiler glukokortikoidlerin hücre membranına direk etkileri ile hücre içi Ca iyonu azalmasıyla oluşan fizyokimyasal olaylardır (28).

Merkezi sinir sisteminin bazı bölgelerinde ki (hipokampus ve hipotalamus gibi), nöronların, mineralokortikoid (tip I) ve glukokortikoid reseptörlerinden zengin olduğu bulunmuştur. Buna dayanarak yapılan incelemeler kortikosteroid hormonların ve ilaçların çabuk gelişen genomik olmayan etkileri ile beyindeki sinapsların modülasyonuna katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Elektrofizyolojik incelemelerde, kortikosteroidlerin bazılarının GABA_A reseptörlerindeki kendilerine özgü yüksek afiniteli bağlanma yerlerine bağlanarak inhibitör GABA_Aerjik aşırımı güçlendirdikleri bulunmuştur; bunlar anksiyolitik ve antiepileptik etki yaparlar (22).

Glukokortikoidler güçlü antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı çeşitli tıbbi durumlarda (alerjik, romatolojik, nörolojik ve otoimmün hastalıklar gibi) kullanılır (26).

Kortikosteroidler MS akut alevlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte hala bu ilaçların etkinliği, ilaç tipi, optimal dozu, tedavi süresi, sıklığı, verilme şekli net değildir (29).

Yüksek doz metilprednizolonun (HDMP) faydalı etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Henüz hızlı yararlı etkinin nasıl olduğu açıklanmamıştır. HDMP çeşitli immün cevaba yol açabilir. Genellikle Ig sentezine kısa süreli inhibitör etki yapar. T hücre proliferasyon ve üretimini baskılar (18).

Kortikosteroidlerin MS'de ilk görülen etkisi kan beyin bariyeri bozulmasını önlemektir. Antiödematöz etkisi bir yana bırakıldığında kan beyin bariyeri restorasyonu, steroid hormonların direk ve hızlı membran etkileri ile oluşur (18). Steroidler otoreaktif T hücre migrasyonunu ve antijen cevabını azaltırlar, monosit ve endotelial hücrelerde adezyon molekül ekspresyonunu azaltırlar. İnflamasyon sahasında proinflamatuvar sitokinleri (interferon gama, tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 1-2) azaltır ve matriks metalloproteinazı sekrete ederler (30).

Kortikosteroid etkisi inflamasyon seviyesinin yanında demyelinizasyon ve hücre ölümü sürecinde daha belirgindir. BOS'da miyelin basic protein (MBP) seviyesi yükselmesinin demyelinizasyonun belirteci olduğu düşünülür. IV metilprednizolon

sonrası BOS'da MBP azaldığı gösterilmiştir. Aktivite T hücre apoptozisi otoimmün ensefalomyeliti düzelten mekanizmalar arasındadır. Kortikosteroidler T hücre apoptozisini artırır ve oligodendrositleri sitokinle indüklenen hücre ölümünden korur (31-32).

Hangi mekanizmanın daha belirgin olduğu net değildir. Kortikosteroidler doz bağımlı etki etmektedir. Örneğin T hücre apoptozisi yüksek doz (50 mg/kg gibi) metilprednizolon sonrası olmakta, fakat düşük dozda (1mg/kg gibi) görülmemektedir. Bu durum daha çok kan beyin bariyerinin kortikosteroidlere geçirgenliği ile ilgilidir (30).

Yüksek doz metilprednizolon (1g/gün) akut dönemde ve takip eden iki ay içinde kontrast tutan lezyon sayısında azalma yapmaktadır. Azalma tedaviden sonraki 30 gün içinde başlar, 60 gün devam eder (30).

Limbik bölgenin glukokortikoidlere kronik maruziyeti nöropsikolojik, nöroanatomik (kortikal atrofi, ventriküler genişleme, hipokampal dejenerasyon) değişiklikler ile ilişkilidir (26).

Merkezi sinir sisteminde hipokampal formasyon (HF) glukokortikoidler için önemli reseptör alanıdır. Baskın olarak Tip I reseptör bulunur. Tip II reseptörler ise beyin çeşitli bölgelerine dağılmış durumdadır. HF genellikle kognitif üs olarak tanımlanır, hafızada önemli rol oynar. Hipokampus asıl olarak deklaratif ve eksplisit hafızada önemlidir. Özellikle bilginin geri çağırılmasında önemlidir (26).

Hipokampal glukokortikoid reseptörleri normal yaşlanmayla azalır. Hem hipokampal hasarlanma hem reseptör kaybı öğrenme gücüyle ilişkilidir. Pek çok çalışma yüksek kortizol düzeyi ile hipokampal veya reseptör kaybının korele olduğunu göstermiştir (26).

High Dose Metilprednisolone'un (HDMP) fiziksel bozukluklara etkisi çalışılmış fakat kognitif bozukluklara etkisine daha az dikkat edilmiştir (22).

Glukokortikoidlere kümülatif maruziyet hipokampal nöronlarda ölüme yol açar. Bu nedenle bazal seviyelerin yükselmesi negatif feedback mekanizmasını devreye sokar. Hipokampal hasarlanma nöronal enerji mekanizmasının dağılmasından kaynaklanabilir. Çünkü glukokortikoidler hipokampusa glukoz akımını inhibe ederler. Bu durum hem ratlarda hem sağlıklı insanlarda gösterilmiştir. Stres veya glukokortikoid verilmesi hem serotonin, hem glutamat salınımı sağlar. Bunlar pre veya post sinaptik etkiyle destrüktif etkiyi desteklerler. Ratlarda yüksek doz kortikosteron BDNF (Brain

derived neurotrophic factor) mRNA seviyesini ve hipokampal NT3 (Neurotrophin 3) seviyesini azaltır. Her iki substans nöronal canlılığın devamı için gereklidir (26).

Sapolskinin glukokortikoid kaskad hipotezine göre; stres veya aşırı glukokortikoid sekresyonu hipokampal nöronlarda glukokortikoid reseptör down regülasyonuna yol açar (26). Reseptör sayısı azalınca feedback inhibisyon engellenir. Glukokortikoid hipersekresyonu feedback süreci bozar, daha fazla reseptör down regülasyonu da glukokortikoid salınımını artırır. Sonuç olarak hipokampusta kalıcı hasarlanma ve siklusta irreversibl değişiklikler olur (26).

Glukokortikoidler sıklıkla güçlü antiinflamatuvar ve immün supresif etkisinden dolayı çeşitli tıbbi durumlarda (allejik, romatolojik, nörolojik ve otoimmün hastalıklar) kullanılır. Steroid tedavisi sırasında psikoz, dikkat bozuklukları ve konsantrasyon zorluğu, hafıza kaybı gibi kognitif bozukluklar oluşabilir. Rome ve Bracelend (1952) 100 hastada yaptıkları bir çalışmada ACTH, kortizon, hidrokortizon kullanımına sekonder olarak en yaygın semptomun düşünce bozukluğu olduğunu saptamıştır (33). 1979'da Hall ve arkadaşları 14 hastada steroid kullanımına bağlı olarak kognitif ve hafıza bozuklukları ve psikotik semptomlar (affekte labilite, duyusal bulgular, görsel ve işitsel halüsinasyonlar, delüzyonlar) saptamışlardır (34). 1995 de Keenon ve arkadaşları uzun süreli (1 yıl) steroid tedavisi alan 25 hastada hipokampus bağımlı eksplisit veya deklaratif hafızada kayıp tespit etmişlerdir (35-26).

Kısa süreli kortikosteroid verilmesinden kaynaklanan yan etkiler geçici, doz ilişkilidir ve önleyici spesifik tedavilerle en aza indirilebilir. Bu yan etkiler geçici mood bozuklukları (anksiyete, depresyon ve manik epizod gibi), gastrointestinal ağrı, bulantı-kusma, baş ağrısı ve myalji olabilir. Kortikosteroid kronik kullanımı kemik dansitesinde azalma ve osteoporoz, karaciğer yağlanması, enfeksiyon ve katarakta yol açabilir. Sonuç olarak kısa veya uzun süreli kortikosteroid alan hastalarda dikkatli takip yapılmalı, hastalar hipertansiyon kardiyak durum ve diyabet açısından izlenmelidirler. Anafilaktik reaksiyon da nadir olarak bildirilmiştir (30).

2. 3. Uyarılmış Potansiyeller.

Elektrofizyolojik teknikler MSS fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Elektroensafalografi (EEG) ve uyarılmış potansiyeller uzun zamandır klinikte kullanılmasına rağmen kognitif (endojen) OİP'ler normal ve hasta popülasyonlar arasındaki farkların gösterildiği büyük çalışmalara rağmen henüz rutin değerlendirmede kullanılmamaktadır (36).

Kognitif uyarılmış potansiyeller veya endojen OİP uzun latanslı uyarılmış potansiyellerdir. Rutin uygulamada kullanılan ve ekzojen uyarıyla ortaya çıkan kısa latanslı uyarılmış potansiyellerle (UP) arasında bazı farklar vardır. Endojen OİP kısa latanslı UP'nin aksine uyarının frekans ve şiddeti gibi fiziksel parametrelerinden belirgin olarak etkilenmez. Genel olarak endojen OİP kısa latanslı UP'ye göre daha uzun latanslı, büyük amplitüdü ve daha düşük frekanslıdır. Kısa latanslı UP'ler hasta genel anestezi altında iken de uygulanabilir. Fakat endojen OİP için hastanın uyanık ve dikkatli olması gerekmektedir (37). OİP, denek uyarana (stimulus'a) seçici olarak dikkatini verdiği hedef uyarı diğer uyarılar içinden seçip ayırt ettiğinde ortaya çıkar. Onun için OİP'ler, uyarana bağımlı değil; deneğe, deneğin dikkat ve bilinç durumuna bağlıdır (38).

Endojen OİP tekrarlayan negatif ve pozitif dalgalardan oluşur. Bu dalga formları için iki çeşit isimlendirme yöntemi vardır. Negatif ve pozitif dalgalar ya sayısal olarak ya da sağlıklı bireylerde dalgaların oluştuğu ortalama latans süresine göre adlandırılır. P300 latansı en iyi bilinen endojen OİP'dir. P3 olarak da adlandırılır. P3 dalgası simetrik pozitif dalgadır. Pek çok beyin bölgesinin nöronal aktivitesinden köken alabilir. Özellikle inferior parietal lob, frontal lob, hipokampus, medial temporal lob ile birlikte limbik yapılar ve lokus cerelous ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ortalama 250-600 msn arasında oluşur. Diğer dalgalar daha erken ortaya çıkan N1, P2 ve N2 dalgalarıdır. Klinikte daha az kullanılırlar. N2 dalgasının birden fazla parçası olabilir. P3 dalgası gibi dikkatten etkilenir. N1 ve P2 dalgalarının dikkat ile ilgisi daha azdır (37).

Endojen OİP'lerin elde edilmesinde en sık oddball paradigması kullanılır. Bu yöntemde deneğe ard arda gelen iki farklı uyarı verilir. Nadir gelen uyarı sık gelen uyarıların arasına rastgele yerleştirilmiştir. Denekten nadir gelen stimulusları sayması istenir. Nadir ve sık gelen uyarıların ayrı ayrı kayıtlamaları yapılır (39).

Saçlı deriden kayıtlanan P300, bilişsel işlevleri destekleyen yüksek derecede entegre olmuş kortikal ağın senkron aktivitesinin elektrofizyolojik bir yansımasıdır ve ortaya çıkışında hipokampusun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (16).

P300 dalga latansı için geçen zamanın, beynin uyarı tanıma ve sınıflandırması için gerekli süreyi, bu dalganın amplitüdünün ise beynin karar verme yetisinin değerlendirilmesinde yol gösterilebileceği ileri sürülmektedir. Literatürde P300 dalga amplitüd değişmelerinin bilgi işleminin derecesini ya da kalitesini yansıttığı, latans

değişikliklerinin ise kognisyon yeteneği, dikkat ve anlık hafıza kapasitesi ile ilgili bilgi verdiği bildirilmiştir (16).

Bilişsel işlevlerde değişiklik oluşturan pek çok klinik bozuklukta P300 genlik ve latansında da değişimler saptanmıştır (40). Bunlar arasında demans, parkinson hastalığı veya Huntington hastalığı gibi dejeneratif hastalıklar, multipl skleroz, şizofreni, metabolik ve toksik ensefalopati, Down ve Turner sendromu gibi konjenital hastalıklar sayılabilir (37). Yaş, cinsiyet, ilaçlar, egzersiz, uyku deprivasyonu gibi çeşitli nörolojik olmayan durumda da endojen OİP etkilenebilir. Küçük çocuklarda N2 ve P3 komponenti belirgin olarak uzundur ve yaşı ilerlemesiyle birlikte latans kısalır. Cinsiyet latansa etki etmez ama kadınlarda amplitüd daha geniş saptanmıştır. İlaçlar özellikle de antipsikotik ve antidepresanlar endojen OİP de değişiklik yapar fakat terapotik dozları ile ilgili net bilgi yoktur. Egzersiz yani maksimum oksijen kullanımı özellikle yaşlı bireylerde P3 latansını kısaltır. Uyku deprivasyonu latansta uzama yapabilir (39).

Multipl sklerozda serebral tutulum sadece duyuşsal ve motor semptomlar yapmaz. Ayrıca mental tutulum da görülebilir. Kognitif disfonksiyonun subkortikal beyaz cevher tutulumundan oluşan kortikal bağlantı hasarı sonucu olduğu düşünülmektedir. P300 latansı güçlü bir şekilde demyelinize beyin lezyonu ve kognitif yetmezlik ile koreledir. Fakat expanded disability status scale (EDSS) ile korelasyonu zayıftır. Pek çok çalışmada MS hastalarındaki P300 latans uzaması subkortikal beyaz cevher lezyonu ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (41).

Son zamanlarda OİP'deki spesifik değişiklikler, santral mekanizmalara bağlanmaktadır. Saf spinal tutulumu olan hastalarda OİP anormallikleri kognitif bozukluklardan önce ortaya çıkmaktadır (42).

EDSS<3 olan erken devre hastalarda %36 oranında P3 latansı patolojisi bulunmuştur. Bu da MS hastalarının 1/3'ünde kognitif bozukluk olduğunu desteklemektedir (15).

Uzamış P3 latansı kognitif yetmezliğin şiddetiyle koreledir. Uzamış P3 latansı serebral beyaz cevher lezyonunun varlığı ve miktarı ile koreledir (43).

Uyarılmış potansiyeller MS hastalarında MSS evrelemesi için başarılı yöntemlerdir. Ayrıca sessiz lezyonları tespit etmede de yeterlidir (43).

2. 3. 1. Duyusal Kapılama.

Duyusal kapılama, insan beyninin nöronal ağında bilginin sadece küçük bir bölümünün geçirilmesi ve ilgisiz uyarıların filtrelenmesi kabiliyetidir. Bu şekilde beynin uyarı fazlalığından kaynaklanan kargaşadan korunmasında temel fizyolojik mekanizmadır. Duyusal kapılamaya genellikle işitsel uyarılmış potansiyellerin P50 komponenti ile bakılır (44). P50 komponenti işitsel uyarıdan sonra 45-75 milisaniye arasında ortaya çıkan ilk pozitif dalgadır. Bu komponent P1 komponenti olarak bilinir. Sağlıklı bireylerde 500 milisaniye aralıklarla art arda verilen uyarılarda ikinci uyarı ile oluşan P50 amplitüdü birincisine göre genellikle daha küçüktür. P50 amplitüd azalmasında günümüzdeki fizyolojik yorum normal bireylerde bilgi akışında kapılama veya perdeleme olduğu, gereksiz veya ilgisiz olduğu düşünülen bilgilerin filtrelendiğidir. P50 yanıtı asıl olarak temporal lobdan köken alır, amplitüd azalmasında yani kapılama olayında frontal lob da rol oynar (45).

Birinci stimulusa P50 yanıtı hem inhibitör hem eksitatör mekanizmalarla olur. Başlangıçtaki eksitatör yanıt inhibitör yanıtın önce oluşur. Böylece herhangi bir inhibisyon yokken nöronal sistemin kapasitesini yansıtır. İkinci stimulus azalan bir yanıttır. Çünkü inhibitör mekanizmanın ortaya çıkmasıyla ilk uyarı engellenir (44).

Duyusal kapılama çalışmaları sıklıkla başta şizofreni olmak üzere nöropsikiyatrik hastalıklarda yapılmıştır. İkinci P50 cevap amplitüdünün birinci amplitüde oranı yüzde olarak değerlendirilir. Normal bireylerde genellikle ikinci amplitüdeki süpresyon oranı %40'dan daha fazladır. Anormal P50 süpresyonu çeşitli nörolojik hastalıklar veya patolojik olmayan süreçlerle ilişkili olabilir. Örneğin erkeklerde kadınlara göre daha düşük P50 süpresyonu olur. Nikotin kullanımı da P50 süpresyonunu değiştirir. Migren hastalarında da atak sırasında düşük P50 süpresyonu gösterilmiştir. Şizofrenik bireyler ve birinci derece yakınlarında P50 süpresyon oranı %50'den daha azdır (44).

P50 inhibisyon mekanizması komplekstir. Fakat $\alpha 7$ nikotinik asetil kolin reseptörler yoluyla inhibitör internöronun kolinerjik stimilasyonunun önemli olduğu düşünülmektedir. Şizofreniklerde inhibisyon kaybının bu reseptörü taşıyan gendeki bozukluğa bağlı olduğu düşünülür (44). Hipokampus, beyin sapı ve temporal korteks P50 süpresyonunda önemli olduğu düşünülen merkezlerdir. Genellikle süpresyonun azalması inhibisyon defisitine bağlanılır. Bu da aşırı uyarı akışına, filtreleme kapasitesinin azalmasına yol açar. P50 süpresyonunun nörokimyasal temeli henüz net olarak bilinmemektedir. Fakat kolinerjik, GABAerjik ve monoaminerjik sistemin etkili

olduğu düşünölmektedir. Ayrıca son zamanlarda P50 süpresyon bozukluğunda adenzinin sorumlu olduğu düşünölmektedir (46).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Kasım 2006-Şubat 2007 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Nöroloji kliniği Nörofizyoloji Laboratuvarında yapıldı. Çalışma T. C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 09/01/2007 tarihli karar ile onaylanmıştır. Çalışmaya denek grubu olarak akut atak sırasındaki 20 RR MS'li hasta alındı. Tüm olgular çalışmanın yapıış şekli, amacı hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı Denek grubunun 5 günlük 1000 mg/gün IV metilprednizolon uygulamasının bir gün öncesi ve tedavi bitiminin 2 gün sonrasında P300 ve P50 değerlerinin kayıtlaması yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

1. Klinik olarak kesin MS tanısı konmuş hastalar,
2. Klinik olarak akut atak olması,
3. Relapsing remitting MS alt tipine dahil olması,
4. Beraberinde psikiyatrik hastalık öyküsü olmaması

İncelemenin yapıldığı oda iyi havalandırılmış, az ışıklandırılmış ve 25°C sabit sıcaklıkta idi. Kayıtlama süresince olguların rahat ancak uyanık olmaları, gözleri açık sabit bir noktaya bakmaları istendi. P50 kayıtlamasında Nörofizyoloji Laboratuvarının standart protokolü uygulandı (47). Bu protokole göre Kulaklık ve işitsel stimülatör yardımıyla her iki kulağa eş zamanlı olarak çift klik sesi verildi. Her bireyin duyma eşiği ayrı ayrı belirlendi ve bunun üzerine 60 dB (Ortalama 85±5 dB) klik sesi verildi. 2 klik arasındaki süre (inter klik interval) 500 milisaniye, intertrial interval 10 saniye olarak belirlendi. 60 çift klik verildi. Test ortalama 15 dakika sürdü. Bu sırada kulaklarına gelen çift klik seslerini saymaları istenildi. Test sonrasında verilen klik sayısı ile deneğin saydığı klik sayısının uyumlu olmasına dikkat edildi. Saydığı klik

sayısı ile verilen klik sayısı arasında %10'un üzerinde tutarsızlık olan çekimler çalışma dışı bırakıldı.

Elektrot yerleştirilmeden önce elektrot yerleştirilecek bölgeler temizlendi. Elektrotlar orta hatta (Fz), vertekse (Cz), sağ kulak memesine (A2) yerleştirildi. Sağ göz çevresi epikantus üzerinden eş zamanlı olarak elektro-okulografik (EOG) aktivite kayıtlaması yapıldı, EOG aktivitede, kas artefaktı 40 μ V'dan yüksekse dalgalar kayıt dışı bırakıldı. Toprak elektrot olarak el sırtı kullanıldı.

Tüm P300 kayıtları kliniğimiz elektromyografi (EMG) laboratuvarında Nihon Kohden Neuropack 8 model bir EMG/UP cihazı kullanılarak sessiz bir ortamda yapıldı. Kişi yatar pozisyonda iken, Ag/AgCl disk yapısındaki aktif elektrot CZ'ye, referans elektrot sağ kulak memesine yerleştirildi. Elektrotların impedansları 5 ohm'un altında olacak şekilde ayarlandı. Uyarının frekansı 1 Hz, amplifikasyon 50 mv/birim ve analiz zamanı 100 msn/birim olmak üzere toplam 1000 msn olacak şekilde düzenlendi. Stümulasyon yöntemi; standart odd ball paradigması olup %80 sıklıkla tekrarlayan kalın (1kHz) tondaki seslerin arasında, %20 sıklıkla ortaya çıkan ince (2kHz) tondaki ve daha nadir seslerin ayırt edilmesi şeklindeydi. Duyma eşliğine 80 dB eklenip elde edilen şiddetteki stimulus her 2 saniyede bir düzenli olarak iki kulağa birden verildi. Nadir tekrarlayan situmuluslar sık tekrarlayanlar arasına rastgele olarak dağıtılmıştı. Hastadan bu situmulusları sayması istendi. Hem latans hem de amplitütleri değerlendirmek için CZ noktası aktif kayıtlama noktası olarak alındı. Elde edilen trasede P300 latansı ve amplitüdü belirlendi.

P50 dalgasının ilk komponenti (S1) birinci klik sonrasında 40-80 milisaniye arasında pik yapan pozitif dalga olarak alındı. P50 dalgasının ikinci komponenti (S2) 500±10 milisaniye sonra oluşan pozitif dalga olarak alındı. Kayıtlama sonrasında ana dalga iki eşit parçaya ayrılarak S1 ve S2 dalgaları genişletildi. S1 ve S2 dalgaları bilgisayar ekranı üzerinde üst üste getirilerek konfigürasyonlarının, latanslarının ve amplitüdlerinin daha net bir şekilde saptanılması sağlandı. Pozitif pik (p) ve negatif pik (n) latansları ve amplitüdüleri S1 ve S2 dalgaları için ayrı ayrı ölçüldü. P50 kapılama oranı $[1-(S2 \text{ amplitüd} / S1 \text{ amplitüd})]*100$ formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel analizler için bilgisayar ortamında Windows 98 uyumlu SPSS 11. 5 istatistik paket programı kullanıldı. Gruplardaki parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk yöntemi ile test edildi. Grup içi değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, gruplar arası sürekli değişkenlerin ortalama

değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR

Çalışmaya denek grubu olarak akut atak sırasındaki 20 (18 Kadın 2 Erkek) RR MS'li hasta alındı. Denek grubunun yaş ortalaması 30.8 ± 7.0 (18-47), hastalık süresi 42.9 ± 33.0 (6-120) ay, EDSS skoru 1.95 ± 0.6 (1-3), atak sayısı 3.1 ± 1.6 (1-7) olarak saptandı. Hastaların 11 tanesi profilaktik tedavi kullanmamaktaydı, 5 tanesi interferon, 2 tanesi imuran, 2 tanesinde copaxon tedavisi kullanılmaktaydı. Deneklerin demografik verileri tablo 4. 1'de gösterilmiştir.

tablo 4. 1. Denek Grup Ortalamaları

	ORTALAMA(SM)	MIN-MAX
YAŞ (YIL)	30.8 (7.0)	18-47
SÜRE (AY)	42.9 (33.0)	6-120
EDSS SKORU	1.95 (0.6)	1-3
ATAK SAYISI	3.1 (1.6)	1-7

Denek grubuna 1000 mg metilprednizolon 150 ml SF solüsyonu içinde intravenöz 2 saatte 5 gün boyunca sabah saatlerinde uygulandı. Metilprednizolon uygulamasından bir gün önce ve tedavi bitiminden 2 gün sonra deneklerin P50 ve P300 kayıtlaması yapıldı. P50 dalgasının S1 ve S2 latansları, negatif (n) ve pozitif (p) pikleri, amplitüdüleri bulundu. S1 ilk uyarıdan sonra 40-80 msn arasında çıkan ilk pozitif dalga, S2 ikinci uyarıdan (500 msn arayla) sonra 540-580 msn arasında çıkan ilk pozitif dalga olarak alındı. Örnek P50 kayıtlaması Ek 1 şekil'de olduğu gibidir. P50 süpresyon oranı $[1 - (S2 \text{ amplitüd} / S1 \text{ amplitüd})] * 100$ formülü ile yüzde olarak hesaplandı. 4 hastada P50 dalgası oluşmadığı için çalışmadan çıkarıldılar. Tüm hastaların P50 kayıtlama sonuçları Ek 2 tablo'da, P50 latans ve amplitüd ortalamaları Ek 3 tablo'da gösterilmiştir.

S1 ve S2 dalgalarının latansları, amplitüdüleri, P50 kapılama oranları tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi P50 süpresyon oranının tedavi sonrasında azaldığı fakat istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı.

P300 dalgasının N100, N200, P200 ve P300 latansları, negatif(n) ve pozitif(p) pikleri ve amplitüdüleri bulundu. P300 dalgası 265-600 msn arasındaki pozitif dalga olarak alındı. Amplitüd ölçümleri mikrovolt olarak pikten pike yapıldı. P300 amplitüdü N200 ve P300 pikler arası mesafe olarak ölçüldü. Örnek P300 kayıtlaması Ek 6 Şekilde olduğu gibidir. Örnek P300 kayıtlaması Ek 4 şekil'de, tüm hastaların P300 kayıtlama sonuçları Ek 4 tablo'da, P300 latans ve amplitüd ortalamaları Ek 6 tablo'da gösterilmiştir.

Tedaviden bir gün önce ve tedavi bitiminden iki gün sonra kaydedilen P300 latans değerleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası P300 latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5- TARTIŞMA

Multipl Skleroz MSS'in immün aracılı, kronik demyelinizan hastalığıdır. Lezyonlar MSS de farklı yerlerde bulunduğu için heterojen klinik yansımaları vardır. Görüntüleme, patolojik bulgular ve tedavi yanıtı da her hastada aynı değildir (48).

Tipik olarak başlangıçta relapsing remitting seyir vardır. Fakat sonuçta hastalar sekonder progresif forma döner. Bazı hastalarda relaps ve remisyonlar olmadan primer progresif seyir görülebilir (8). Tanı klinik olarak konulmaktadır fakat MRG MS hastalarının yönetiminde çok değerli tanısal ve prognostik bilgiler sağlamaktadır. Tanı için klinik bilgiler eşliğinde MSS lezyonlarının zamanda ve mekanda dağılımı gerekmektedir (21).

Multipl sklerozun nedeni bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar ve viral enfeksiyonların demyelinizasyonda patogenetik bir rol oynadığı düşünülmektedir (1).

Günümüzdeki tedavi yaklaşımları ile özellikle hastalığın inflamatuvar komponentine etki edilmektedir. Bu şekilde atak sayısı azaltılmakta ve hastalığın ilerlemesi geciktirilmektedir. Dejenerasyon hastalığın erken evrelerinde görülmektedir. Aksonal hasar ve kayıp geri dönüşümsüzdür, uzun dönem sakatlıklardan sorumludur ve dejenerasyonun ana elementlerinden biridir (48).

Multipl sklerozda fiziksel etkilenmenin yanında kognitif bozuklukların varlığı da bilinmektedir. Kognisyon MS hastalarında %65'e varan oranlarda etkilenmektedir (49). Yaygın olarak görülen kognitif bozukluklar; dikkat zorluğu, hafıza ve yürütücü fonksiyonlardadır. Hastalığın erken dönemlerinde entelektüel kayıp ile nörolojik defisitler arasındaki ilişki yoktur fakat motor bozukluklarının aksine kognitif bozukluk şiddetinin hastalığın süresiyle ilişkili olarak arttığı düşünülmektedir. Özellikle frontal

lezyonların varlığı ile yürütücü fonksiyonlardaki bozukluk arasındaki ilişki bilinmektedir. Bunun yanı sıra global beyin lezyonunda da benzer bozukluklar bulunmuştur (49).

Multipl skleroz hastalarında nörolojik muayene her zaman kognitif profili ortaya koyacak şekilde nöropsikolojik testler ile yapılmamaktadır. ERP gibi nörofizyolojik testler ile de çeşitli patolojik durumlardaki kognitif değişkenler değerlendirilebilir. Uyarılmış potansiyeller MS hastalarında MSS'nin fonksiyonel durumunu göstermede objektif, güvenilir yöntemlerdir. Uyarılmış potansiyeller ile herhangi bir bulgu vermeyen sessiz plakların varlığı da tespit edilebilir (43). MS'de kognitif fonksiyonları değerlendirmek için yapılan ERP çalışmalarında özellikle oddball paradigması ile kaydedilen P300 dalgası kullanılmaktadır. P300 çalışmalarında P300 dalga latansının bilginin işlenmesi ile, amplitüdün ise dikkat ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Casanova ve ark.'ları 26 MS'li hastada yaptıkları ERP çalışmasında sağlıklı kontrol grubuna göre MS'li hastalarda P300 amplitüd ve latansında kontrollere göre belirgin fark bulmuşlardır. Uzun süreli hastalığı olanlarda fark daha da belirgindir. Sonuç olarak P300 dalgasının MS hastalarında kognitif durumu değerlendirmede ucuz ve kolay uygulanan değerli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (50).

Beyaz cevher lezyonları ile ERP anormallikleri özellikle P300 dalga latansında uzama arasında ilişki gösterilmiştir. Entelektüel performansın P300 latansı ile korele olduğu ve entelektüel kayıpla latans uzaması arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir (49). Fakat P300 latans uzaması nöropsikolojik testlerle korele bulunmamıştır (51).

Beyin kortikosteroidler için major hedef organdır. 40 yıldan daha uzun zamandır ACTH veya kortizon verilmesi sonrasında emosyonel ve davranış değişikliklerinin olduğu bilinmektedir (26).

Kortikosteroidlerin tetiklediği immünomodulator, immünsüpresif ve antiinflamatuvar mekanizma MS'li hastalardaki yavaş progresyonlu beyin atrofisine katkıda bulunmaktadır (52). Steroid tedavisinin yan etkileri muhtemelen steroidin indüklediği protein katabolizması mekanizmasıyla olur. Yüksek doz kortikosteroidlerin indüklediği reversibl kısa süreli beyin volüm değişiklikleri intraselüler sıvı kaybına ve vasküler geçirgenlik azalmasına bağlı olabilir. Bu durum aksonal hasar olmadan olur. Diğer apoptotik ve selektif inhibitör mekanizmaların kortikosteroidlerin indüklediği beyin volüm değişikliklerini açıkladığı ileri sürülmektedir. Uzun süreli yüksek doz IV metilprednizolon kullanan MS'li hastalarda beyin atrofisinin progresyonu çeşitli immünolojik mekanizmalar ile sınırlandırılabilir. Bu mekanizmalar endotel hücrelerde

adezyon molekül ekspresyonunun down regülasyonu, sitokin ve matriks metalloproteinaz sekresyon azalması, oto reaktif T hücre aracılıklı inflamasyon ve T hücre apoptozis azalması, kan beyin bariyerinin kapanması, demyelinizasyonun inhibisyonu ve remiyelinizasyonun teşvikidir (53).

Klinik olarak akut ataklarda kullanılan kısa süreli kortikosteroidlerin etkileri ham atak süresi hem de daha sonraki süreçte değerlendirilmiştir. Kısa süreli değerlendirmede kortikosteroidlerin akut kötüleşmelerde EDSS ile ölçülen sakatlık iyileşme oranını arttırdığı bulunmuştur. Miller ve arkadaşları hem yüksek doz (≥ 500 mg/gün, 3 gün) hem de düşük doz (≤ 48 mg/gün) kortikosteroid etkilerini MS akut atakta araştırmışlardır. Plasebo ile karşılaştırıldığında yüksek doz metilprednizolonda daha güçlü etki bulunmuş, bu etki düşük dozda bulunmamıştır (54-55-56).

Pek çok çalışmada steroidlerin kısa dönemdeki etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmış fakat uzun dönemde ortaya çıkan etkiler hakkında bilgi elde edilmemiştir. Brusoferra ve arkadaşları RRMS'li hastalarda hem kortikosteroid hem de ACTH ile hızlı belirgin klinik düzelme ve görme keskinliğinde düzelme göstermişlerdir. Benzer bulgular takip eden 30 günde de görülmüştür, fakat 6-36 ay sonrası ile ilgili kanıt yoktur. Ayrıca kortikosteroid tedavisi ile klinik atak sayısında da azalma izlenmemektedir (57).

Kulakowska ve ark. yüksek doz metilprednizolon (1 gr/gün, 5 gün) alan akut ataktaki RRMS'li hastalarda emosyonel fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kognitif bozukluğu olan hastalarda emosyonel labilite izlenmiş fakat metilprednizolon tedavisinin bunda bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır (58).

Multipl skleroz akut atakları sırasında kullanılan yüksek doz steroidlerin uyarılmış potansiyeller üzerine olan etkileri pek çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Smith ve ark. kesin MS'li 8 hastada akut atak sırasında verilen yüksek doz metilprednizolon tedavisinin görsel, beyin sapı ve somatosensoryal uyarılmış potansiyeller üzerine etkisini araştırmıştır. Yüksek doz steroid tedavisinin klinik düzelme yaptığı fakat uyarılmış potansiyel parametrelerinde değişiklik yapmadığını saptamışlardır (59). Yine Van Dongen ve ark. yüksek doz steroid tedavisinin etkilerini görsel uyarılmış potansiyeller ile araştırmışlardır. Steroid sonrası anormal VEP bulgularında sadece %21 oranında düzelme göstermişlerdir (60). Yüksek doz steroidlerin P300 dalgası üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda steroidlerin P3 latansında kısalma yaptığı fakat P3 dalgasından daha erken ortaya çıkan erken pik latanslarına (N1, N2) etki etmedikleri gösterilmiştir (61).

Sağa ve ark. RRMS ve sekonder progresif MS'li hastalarda akut atak sırasında kullanılan yüksek doz metilprednizolonun kognitif fonksiyonlara etkisini P300 ile araştırmışlardır. Akut atak sırasındaki 44 MS'li hastayı rastgele iki gruba ayırmışlardır. 1. gruba 5 gün 1000 mg/gün metilprednizolon verilmiş 2.gruba plasebo olarak 5 gün normal SF solüsyonu verilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası P300 kayıtlamaları yapılmış ve iki grup karşılaştırılmıştır. Her iki grubun tedavi öncesi P300 latansları arasında fark saptanmamış, metilprednizolon alan grupta steroid sonrası P300 latanslarında öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı kısalma saptanmış, plasebo grupta fark saptanmamıştır. Araştırmacılar bu sonucun steroidlerin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerini desteklediğini belirtmişlerdir (43).

Biz ise RR MS'li 20 hastamızda akut atakları sırasında uygulanan 5 gün süreli 1000 mg/gün IV metilprednizolon tedavisinin bir gün öncesi P300 değerleri ile tedavi bitiminden iki gün sonraki P300 değerlerini karşılaştırdık.

Tedavi öncesi ve hemen tedaviden sonraki N100, N200, P200 ve P300 dalga latansları ve amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Sağa'nın çalışmasının bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar vermesi onların çalışmasındaki MS hasta grubunun hem RR hem de sekonder progresif formda olmasına, hastalık süreleri ve şiddetindeki farklılığa bağlanabilir. P300 latansı ile EDSS, yaş ve hastalığın süresi arasında yüksek korelasyon olduğu bilinmektedir. Hastalık süresi ilerledikçe ve EDSS skoru arttıkça kognitif bozukluklar ve paralel olarak P3 latansındaki uzama belirgin olmaktadır (62). Ellger ve ark.'larının çalışmasında da EDSS<3 olan MS hastalarında P3 latansı patolojisi sadece %36 oranında saptanmıştır. Yine aynı çalışmada RRMS'li grupta EDSS derecesi ile ERP anormalliklerinin yüksek oranda korele olduğu bulunmuştur. Sekonder progresif MS'li hastalarda P3 latansı uzamasının RRMS'den daha fazla olduğu saptanmıştır (15).

Gonzalez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise RRMS'li ve benign MS'li olguların ERP ve EEG bulguları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. MS'li her iki grubun kontrol grubuna göre P300 ve N1 latanslarının uzadığı N1 frontal amplitüdünde artma olduğu saptanmıştır. Bundan başka benign MS grubunda latans uzaması ve amplitüd artışının RRMS'den kıyaslanabilir oranda fazla olduğu bulunmuştur. Benign MS grubunda kognitif yetmezlik RRMS 'den daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç benign MS grubunda ilaç veya nöropsikolojik tedavi gerektirmeyen kognitif bozuklukların daha sık olduğunu desteklemektedir (63).

Duyusal kapılama çalışmaları sıklıkla başta şizofreni olmak üzere nöropsikiyatrik hastalıklarda yapılmıştır. Boutros ve ark. 1991 ve 1999 yıllarında şizofrenik hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarda P50 duyusal kapılamayı normal bireylere göre karşılaştırmışlardır. Şizofrenik hastalarda normal bireylere göre ikinci uyaran ile oluşan P50 amplitüdünde azalma olmadığı ve duyusal kapılamada bozukluk olduğunu saptamışlardır (64-65).

Cancelli ve ark. duyusal kapılamayı Alzheimer hastalarında çalışmışlardır. Alzheimer hastalarında aynı yaş grubundaki normal bireylere göre duyusal kapılamada bozulma olduğunu saptamışlar fakat bu bozulmanın hastalığa eşlik eden psikiyatrik semptomlarla ilişkisini gösterememişlerdir (66).

Maxwell ve ark.'ları farelerde kronik kortikosteronun işitsel uyarılmış potansiyellere etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmada düşük doz kortikosteronun (5mg/kg/gün) işitsel uyarılmış potansiyellerin amplitüdünü artırdığı, kapılamayı düzelttiği yüksek doz kortikosteronun (15-30 mg/kg/gün) amplitüdü azalttığı ve kapılamada bozulma yaptığı bulunmuştur. Amplitüd düşüklüğü dolaşımdaki yüksek kortikosteron seviyeleri ile korele bulunmuştur. Bu bulgular şizofreni veya depresyon gibi bilgi işleme süreçlerinde problem olan hastalarda serum glukokortikoid düzeylerinin değerlendirilmesi gerektiğini destekler şeklinde yorumlanmıştır (67).

Biz de çalışmamızda bu bulgudan yola çıkarak MS hastalarında akut atak sırasında kullanılan yüksek doz metilprednizolonun P50 dalgasına ve duyusal kapılamaya etkisini araştırdık. Metilprednizolon tedavisi öncesi ve sonrası P50 dalga latansları, amplitüdüleri ve P50 süpresyon oranı değerlerini karşılaştırdık. Deneklerin tedavi öncesi ve sonrası P50 süpresyon oranı karşılaştırıldığında tedavi sonrasında P50 süpresyon oranında azalma saptadık. Fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç dolaşımdaki yüksek doz kortikosteroidlerin duyusal kapılama üzerine olumsuz etkileri olduğu görüşünü desteklememektedir.

Yalnızca RRMS'li ve hastalıklarının görece erken dönemindeki, özürüllük puanları yüksek olmayan hasta grubunda yaptığımız bu çalışma bilişsel bilgi işleme süreçlerinin erken dönemi, duysal kapılamayı değerlendiren P50 testinde ve daha çok dikkat süreçlerini değerlendiren P300 testinde yüksek doz metilprednisolon tedavisinin bir etkide bulunmadığını göstermektedir. Çalışmamız MS hastalarında bu testler ile gösterilebilir bir bozukluk olup olmadığını araştırmayı içermediği için, hastalarımızın sonuçlarını normal kontrol grubu ile karşılaştırmadık. Yine etik olmadığını düşündüğümüz için MS grubundaki bir grup hastaya da plasebo vererek sonuçları

karşılaştırmadık. Bunlar bizim çalışmamızın sınırlılıkları idi. Bu çalışma MSS tutulumu olmayan ve başka hastalıklar nedeni ile yüksek doz metilprednisolon tedavisi alan gruplar ile karşılaştırılarak yapılabilir ve böyle bir çalışma ile bizim sonuçlarımız karşılaştırılabilir.

6- SONUÇ VE ÖNERİLER

Multipl skleroz MSS'nin kronik, inflamatuvar, demyelinizan hastalığıdır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte epidemiyolojik, histopatolojik, immünolojik ve genetik çalışmalarda sinir hücrelerinin miyelin kılıfına karşı antijen hasarı olduğu gösterilmiştir. En sık 20-40 yaşlarda pik yapar. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla bulunur.

Lezyonlar MSS'de serebral korteksten medula spinalise kadar pek çok yerde bulunabilir. Bu nedenle semptomlar oldukça değişkendir. Duyusal, motor, görsel, mental semptomlar, sfinkter anormallikleri görülebilir. Kognitif fonksiyonlar da sıklıkla etkilenir. Etkilenme özellikle hafıza, dikkat, bilgi işleme hızı ve yürütücü fonksiyonlarda olur.

Tedavi atak tedavisi, profilaktik tedavi ve semptomatik tedavi olarak üçe ayrılabilir. Steroidler özellikle güçlü antiinflamatuvar etkilerinden dolayı MS akut ataklarında sıklıkla kullanılmakta ve fiziksel sakatlıkta belirgin, hızlı düzelme sağlamaktadır. Ayrıca steroidlerin kısa ve uzun süreli etkileri nedeni ile de mental durum ve kognitif fonksiyonlar üzerine çeşitli olumlu ve olumsuz etkileri vardır.

Kognitif fonksiyonları değerlendirmede P300 OİP sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle hayvan çalışmalarında yüksek doz steroid uygulaması duyusal kapılama olarak adlandırılan beynin bilgi işleme sürecinde gereksiz uyarıların filtrelenmesi kabiliyetini bozduğu bildirilmiştir. Duyusal kapılamayı değerlendirmede en sık P50 OİP kullanılır.

Bu çalışmada MS akut atakları sırasında kullanılan 5 gün süre ile 1000 mg/gün IV metilprednizolon tedavisinin kognitif fonksiyonlara ve duyusal kapılamaya etkisini P300 ve P50 OİP ile araştırdık.

Çalışma Kasım 2006-Şubat 2007 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Nöroloji Kliniği Nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya denek grubu olarak akut atak sırasındaki 20 RRMS'li hasta alındı. Denek grubunda IV metilprednizolon verilmeden 1 gün önceki ve 5 günlük tedavi bitiminden 2 gün sonraki P300 ve P50 kayıtlamaları yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası P300 dalgası latansında değişiklik saptanmadı. P50 süpresyon oranında ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma saptandı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

7- ÖZET

Multipl Skleroz MSS'nin kronik inflamatuvar demyelinizan hastalığıdır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık zemininde çevresel etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalık daha çok atak ve remisyonlarla seyreder. Lezyonlar MSS'inde buldukları bölgelere göre çeşitli semptom ve bulgu verirler. En sık motor, duyuşal, görsel, mental semptomlar ve sfinkter anormallikleri görülür. Kognitif süreç de özellikle dikkat, hafıza ve bilgi işleme hızı sıklıkla etkilenmektedir. Ayrıca MS akut ataklar sırasında kullanılan yüksek doz metilprednizolon tedavisinin de kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu veya olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kognitif fonksiyonlar en iyi P300 OİP ile değerlendirilir.

Duyusal kapılama bilgi işleme sürecinde dikkat öncesi dönemde ilgisiz uyarıların filtrelenmesi ve beynin uyarı kargaşasından korunması kabiliyetidir. En iyi P50 OİP ile değerlendirilir.

Bu çalışmada "MS akut ataklarında kullanılan 5 gün süreyle 1000 mg/gün IV metilprednizolon tedavisinin kognitif sürece etkisi var mı?" sorusundan yola çıkılarak yüksek doz metilprednizolonun kognitif fonksiyonlara etkisi P300 ve P50 OİP'ler ile değerlendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma Kasım 2006-Şubat 2007 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Nöroloji Kliniği Nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya denek grubu olarak akut atak sırasındaki 20 RRMS'li hasta alındı. Denek grubunda IV metilprednizolon verilmeden 1 gün önceki ve 5 günlük tedavi bitiminden 2 gün sonraki P300 ve P50 kayıtlamaları yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası P300 dalgası latansında değişiklik saptanmadı. P50 süpresyon oranında ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalma saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çalışmamızda yüksek doz steroidlerin bilişsel fonksiyonlara akut dönemde etki etmediğini saptadık.

8- SUMMARY

Multiple Sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the Central Nervous System. Although its etiology remains unknown, it is believed that environmental factors play a considerable role within the background of the genetic factors. MS is characterized by exacerbations and remissions. The lesions can cause a variety of signs and symptoms depending on their location in CNS, frequently including motor, sensory, cerebellar, visual, mental and sphincter problems. Cognitive impairments are common; especially attention, memory and data processing speed are affected. Also the high doses of methylprednisolone used during the MS acute attack has positive and negative effects. Cognitive functions are best evaluated by P300 Event Related Potential (ERP).

Sensory gating is the brain's ability of filtering irrelevant stimuli, protecting itself against stimuli chaos during information developing process. It is best evaluated by P50 ERP.

Based on the question if 1000 mg/day IV methylprednisolone for 5 days has an effect on cognitive process, the objective of this study was evaluating the effect of high doses of methylprednisolone on cognitive functions by P300&P50 ERP.

The study was performed in the Neurophysiology Laboratory of the department of Neurology at İnönü University between November 2006 - February 2007. The treatment group consisted of 20 patients having Relapsing Remitting MS. P300&P50 recordings were performed 1 day before and 2 day after the 5 days IV methylprednisolone treatment. No difference was demonstrated before and after P300 recordings. P50 suppression decrease was observed after the treatment but these findings are not statistically significant.

In this study, we demonstrated that high doses of steroids have no effect on cognitive functions at acute phase.

9-KAYNAKLAR

1. Rowland LP. Meritt's neurology. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins 1999.
2. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H. McAlpine's multiple sclerosis. Fourth edition. Churchill Livingstone 2006.
3. Geoffrey D, Hatice A, Akalin T. Middleton L and Kyriallis K. Multiple sclerosis in the Turkish- and Greek-speaking communities of Cyprus. Journal of the neurological sciences 1997.
4. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's principles of neurology. McGraw Hill, 8th Edition. 2005.
5. Ođul E. Klinik Nöroloji. Nobel&Güneş, Bursa 2002.
6. İdiman E. MSS miyelin hastalıkları in Ođul E. Klinik nöroloji, Nobel&Güneş yayın evi, Bursa 2002.
7. Turan ÖF. Multipl skleroz in Ođul E. Klinik nöroloji, Nobel&Güneş yayın evi, Bursa 2002.
8. Weaver B. Neurology 4: Multipl sclerosis. Pender M. P. Medical journal of Australia 2000.
9. Yaltkaya K, Balkan S, Ođuz Y. Nöroloji ders kitabı. Palme yayıncılık, Ankara 2000.
10. Gilroy J. Basic neurology. Çev. Karabudak R. Güneş kitap evi, Ankara 2002.
11. Achiron A, Barak Y. Cognitive changes in early MS: A call for a common framework. Journal of neurological sciences 2006.
12. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D. Anterograde and retrograde amnesia in patients with multiple sclerosis, Arch. Neurol. 1988.

13. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *Jneural neurosurgery psychiatry* 1984.
14. Ünal A, Sütlaş N, Kuşçu DY, Kırbaş D. Relationship between cognitive impairment and disease duration in multipl sclerosis. *Journal of neurological sciences* 2000.
15. Ellger T, Bethke F, Frese A, Luettmann RJ, Buchheister A, Ringelstein EB and Evers S. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Journal of the neurological sciences* 2002.
16. Berilgen MS, Kansız F, Bulut S, Müngen B. İnterferon beta-1a'nın multipl skleroz hastalarında kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin P300 ile değerlendirilmesi. *Fırat tıp dergisi* 2005.
17. Magnano I, Aiello I, Piras MR. Kognitif impairment and neurophysiological correlates MS. *Journal of neurological sciences* 2006.
18. Filipovi SR, Drulovi J, Stojsavljevi N and Zvonimir Z. The Effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 1997.
19. Morissay SP, Le Page E, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Int MS J.* 2005.
20. Kinkel RP. Methylprednisolone. In Rudick RA, Goodkin DE. *Multipl sclerosis therapeutics.* Martin Dunitz London UK 1999.
21. Pender MP. Recent progress in the diagnosis and treatment of multipl sclerosis. *Journal of clinical neurosciences* 1999.
22. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji Cilt III. Feryal matbaacılık 1993.
23. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Harper's biochemistry.* Çev. Menteş G, Ersöz B. Barış kitapevi, İstanbul 1993.
24. Champe PC, Harvey RA. *Lipincott's biyokimya.* Çev. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Nobel tıp kitap evi, İstanbul 1997.
25. Lupien SJ, Bruce S, Mcewen C. The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain research reviews* 1997.
26. Belanoffa JK, Grossb K, Yagera A, Schatzberga A. Corticosteroids and cognition. *Journal of psychiatric research* 2001.

27. Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Menard C, Ng Ying Kin NMK, Nair NPV. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human population. *Psychoneuroendocrinology* 2002.
28. Franchin G, Diomand B. Pulse steroids: How much is enough? *Autoimmunity reviews* 2006.
29. Filippini G, Brusafferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews* 2007.
30. Pozzilli C, Marinelli F, Romano S, Bagnato F. Corticosteroids treatment. *Journal of neurological sciences* 2004.
31. Barkhof F, Frequin ST, Hommes OR, Lamers K, Scheltens P, Van Geel WJ, et. al. A Correlative triad of gadolinium-DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Neurology* 1992.
32. Frequin ST, Barkhof F, Lamers KJ, Hommes OR. The effects of highdose methylprednisolone on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid measurements in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1992.
33. Rome HP, Braceland FJ. The Psychological response to ACTH, cortisone, hydrocortisone and related steroid substances. *Am J Psychiatry* 1952.
34. Hall RCW, Popkin MK, Stickney SK, Gardner ER. Presentation of the steroid psychosis. *J Nerv ment dis.* 1979.
35. Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, Newcomer JW. Commonly used therapeutic doses of glucocorticoids impair explicit memory. *Ann NY acad sci.* 1995.
36. Polich J, Herbst KL. P300 As a clinical assay: Rationale, valuation and findings. *Int J psychophysiol.* 2000.
37. Oken BS. Endogenous event related potentials in Chiappa KH. *Evoked potentials in clinical medicine.* Lippincott- raven publishers 1997.
38. Yaltkaya K. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik nörofizyoloji. EEG-EMG Derneği yayınları No:2.*
39. Goodwin DS. Event related potentials in Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in clinical neurology.* Third Edition. Churchill livingstone inc. 1992, 1986, 1980.
40. Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik nörofizyoloji. EEG-EMG Derneği yayınları No:2.*

41. Honig LS, Ramsay RE, Sheremata WA. Event-related potential P300 in multiple sclerosis. relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. *Arch neurol.* 1992.
42. Pelosi L, Geesken LM, Holly M, Hayward M, Blumdarth LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997.
43. Filipović SR, Drulović J, Stojsavljević N, Lević Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis, *Journal of the neurological sciences* 1997.
44. Adler LE, Olincy A, Cawthra EM, Mcrae KA, Harris JG, Nagamoto HT, Waldo MC, Hall MH, Bowles A, Woodward L, Ross RG, Freedman R, Varied effects of a typical neuroleptics on p50 auditory gating in schizophrenia patients. *Am J psychiatry* 2004.
45. Korzyukov O, Pflieger ME, Wagner M, Bowyer SM, Rosburg T, Sundaresan K, Elger CE, Boutros NN. Generators of the intracranial P50 response in auditory sensory gating, *Neuroimage* 2007.
46. Ghisolfi ES, Heldt E, Zanardo AP, Strimitzer IM Jr, Prokopiuk AS, Becker J, Cordioli AV, Manfro GG, Lara DR. P50 Sensory gating in panic disorder, *J psychiatr res.* 2006.
47. Kızılgın S, Karlıdağ R, Özcan C, Özışık H. Reduced P50 Auditory sensory gating response in professional musicians, *Brain and cognition* 2006.
48. Siva A, The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clinical neurology and neurosurgery* 2006.
49. Amaducci L, Amato MP. Cognitive impairment in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Electroencephalogr clin neurophysiol suppl.* 1999.
50. Casanova-Gonzalez MF, Cabrera-Gomez JA, Aquino-Cias J, Aneiros-Rivas R, Fernandez-Bermudez R. Neurophysiological assessment in patients with clinically defined multiple sclerosis with special reference to p300 wave study. *Rev neurol.* 1999.
51. Nagels G, D'hooghe MB, Vleugels L, Kos D, Despontin M, De Deyn PP. P300 and treatment effect of modafinil on fatigue in multiple sclerosis. *J clin neurosci.* 2007.

52. Pato-Pato A, Prieto JM, Lema M, Dapena-Bolano D, Abella-Corral J, Pumar JM. Cerebral atrophy in multiple sclerosis patients treated periodically with boluses of methylprednisolone. *Rev neurol.* 2003.
53. Zivadinov R. Steroids and brain atrophy in multiple sclerosis. *J neurol sci.* 2005.
54. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983.
55. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone recovery for multiple sclerosis exacerbations. *Mult. scler.* 2000.
56. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002.
57. Brusaferrri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Acta neurol.* 2000.
58. Kulakowska A, Drozdowski W, Halicka D, Kochanowicz J, Braszko JJ. Effect of methylprednisolone on emotional functioning of patients with multiple sclerosis. *Pol merkur lekarski.* 2002.
59. Smith T, Zieberg I, Sjö O. Evoked potentials in multiple sclerosis before and after high dose methylprednisolone infusion. *Eur neurol.* 1986.
60. Van Dongen M, Bertelsmann FW, Polman CH. Sensitivity of eye movement registration and visual evoked potentials in evaluation of therapy in patients with multiple sclerosis. *J. neuro. sci.* 1991.
61. Filipović S, Nikolić J, Stojsavljević N, Lević Z. P300 in multiple sclerosis. *Neurologija* 1991.
62. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Arch neurol.* 2001.
63. Gonzalez-Rosa JJ, Vasquez-Marrufo M, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gamero MA, Gomez CM, Izquierdo G. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC neurosciences* 2006.
64. Boutros NN, Zouridakis G, Overall J. Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. *Clin electroencephalogr.* 1991.
65. Nashaat N, Boutros U, Belger A, Campbell D, D'Souza C, Krystal J. Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: A preliminary report. *Psychiatry research* 1999.

66. Cancelli I, Cadore IP, Merlino G, Valentinis L, Moratti U, Bergonzi P, Gigli GL, Valente M. Sensory gating deficit assessed by P50/Pb middle latency event related potential in Alzheimer's disease. *J clin neurophysiol*. 2006.
67. Maxwell CR, Ehrlichman RS, Liang Y, Gettes DR, Evans DL, Kanen SJ, Abel T, Karp J, Siegel SJ. Corticosterone modulates auditory gating in mouse, *Neuropsychopharmacology*. 2006.

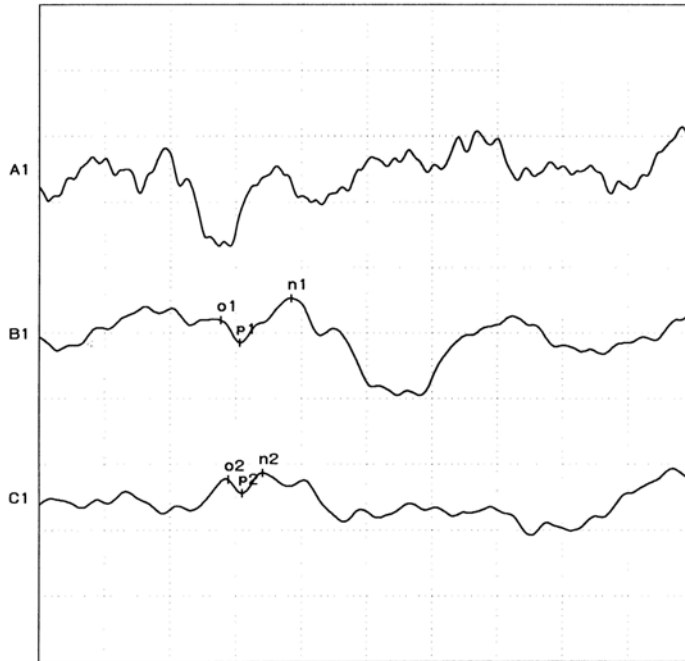
10- EKLER

Ek 1 Şekil: Örnek P50 Kayıtlaması

MLR [p50
 Date: 2. MAY '07 Patient: DK ID: Sex:
 Birth Date: Age 18 Height Weight:
 Doctor: Examiner:
 Note:

NO	ELECTRD	SENS /DIV	LO-F Hz	HI-F Hz	ANLY /DIV	DELAY	COUNT	RATE Hz	DLY ms	SITE	PHAS	INT dB	MASK dB	DUR ms	FREQ Hz	PLAT ms	R/F ms
A1	Cz -A1	50µV	1 *100	0.1 s	-1 d	60	0.1	0	BOTH	ALT	80	-40	0.1				
B1	Cz -A1	50µV	1 *100	* 50ms	-100ms	60	0.1	0	BOTH	ALT	80	-40	0.1				
C1	Cz -A1	50µV	1 *100	* 50ms	398ms	60	0.1	0	BOTH	ALT	80	-40	0.1				

NO	LATENCY (ms)						INTERVAL							
	o1	p1	n1	o2	p2	n2	AMP	B1	o1	-p1	p1	-p1	p1	-n1
B1	38	53	92				AMP	B1	1.7µV			-1.1µV		3.4µV
C1				542	553	568	AMP	C1	1.1µV			2.0µV		1.6µV



V_RANG (div)
 A1 : 5µV
 B1 : 5µV
 C1 : 5µV

Ek 2 Tablo: Denek Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasında P50 Test Değerleri.

Sıra No	Ad Soyad	Cinsiyet	Yaş	MS Süre (Ay)	Atak Sayısı	EDSS	TEDAVİ ÖNCESİ						TEDAVİ SONRASI					
							1. Uyarı (S1)		2. Uyarı (S2)		P50 Gate	P50 Fark	1. Uyarı (S1)		2. Uyarı (S2)		P50 Gate (µV)	P50 Fark (µV)
							Latans msn	Amplitüd (µV)	Latans msn	Amplitüd (µV)			Latans msn	Amplitüd (µV)	Latans msn	Amplitüd (µV)		
1	BP	Bayan	32	24	2	1	64	7	60	7.1	-1.43	-0.1	56	3.5	58	2.2	37.14	1.3
2	MA	Erkek	35	12	2	2	54	3.2	43	2.7	15.63	0.5	46	1.4	44	1.3	7.14	0.1
3	DŞ	Bayan	23	24	2	2	55	0.2	58	0.9	-350.00	-0.7	41	0.9	41	0.7	22.22	0.2
4	CT	Bayan	47	36	6	1	40	4.1	40	2.3	43.90	1.8	49	1.1	33	1	9.09	0.1
5	ŞE	Bayan	35	48	2	2	41	0.5	57	0.3	40.00	0.2	47	2.6	36	1.6	38.46	1
6	HA	Erkek	25	24	2	2.5	61	4.2	62	2.3	45.24	1.9	58	0.6	56	1.2	-100.00	-0.6
7	ZE	Bayan	28	24	2	2	53	4.1	60	1.8	56.10	2.3	62	5	49	8.6	-72.00	-3.6
8	NN	Bayan	36	84	7	3	77	5.4	59	1.6	70.37	3.8	45	0.8	46	2.3	-187.50	-1.5
9	SP	Bayan	22	18	4	2.5	65	0.3	64	0.1	66.67	0.2	72	3.5	70	2.8	20.00	0.7
10	DK	Bayan	18	24	3	2	59	0.8	59	0.8	0.00	0	54	1.7	53	1.1	35.29	0.6
11	SÇ	Bayan	32	96	6	2.5	69	2.3	55	1.5	34.78	0.8	61	0.6	60	1	-66.67	-0.4
12	YA	Bayan	25	6	1	2	56	0.2	66	0.3	-50.00	-0.1	60	0.3	62	0.3	0.00	0
13	İT	Bayan	39	120	4	2.5	62	4.7	62	3.5	25.53	1.2	54	1.8	55	4.6	-155.56	-2.8
14	ZD	Bayan	35	60	3	3	60	10.9	61	3.5	67.89	7.4	70	5.4	61	5	7.41	0.4
15	FT	Bayan	34	96	4	1	63	6	67	3	50.00	3	74	2.9	64	3.5	-20.69	-0.6
16	ŞK	Bayan	28	48	3	2	37	2.3	38	1.3	43.48	1	43	3	41	0.5	83.33	2.5

Ek 3 Tablo: Denek Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasında P50 Latans, Amplitüd, Kapılama Ortalamaları.

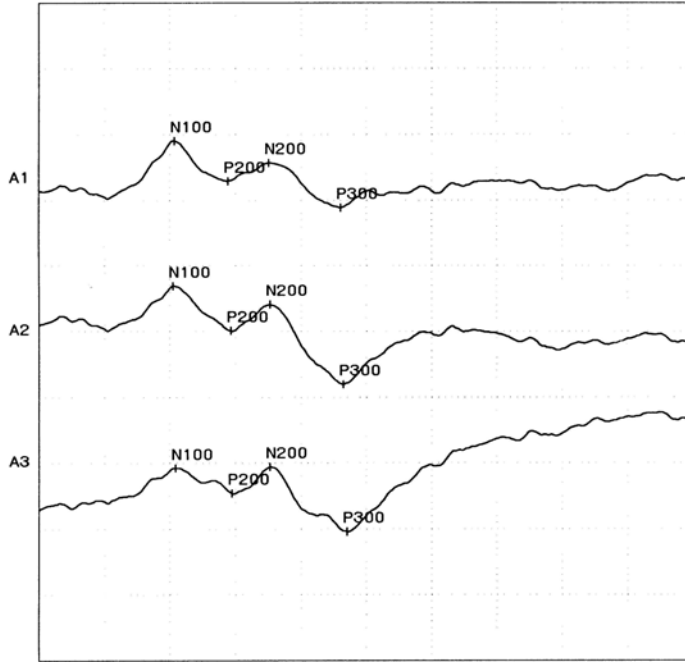
	TEDAVİ ÖNCESİ Ortalama (Standart Sapma)	TEDAVİ SONRASI Ortalama (Standart Sapma)	P
S1 Lat.(msn)	56.12 ± 11.74	53.82 ± 11.06	0.909
S2 Lat.(msn)	55.12 ± 9.78	49.58 ± 11.09	0.024
S1 Amp. (µV)	3.80 ± 2.83	2.36 ± 1.45	0.069
S2 Amp. (µV)	2.25 ± 1.69	2.34 ± 2.08	0.670
Gate Amp. (µV)	37.30± 24.4	17.33 ± 23.33	0.061

Ek 4 Şekil: Örnek P300 Kayıtlaması

P300 []
 Date: 2. MAY'07 Patient: MA ID: Sex: e
 Birth Date: 1966 Age: 40 Height: Weight:
 Doctor: noroloji Examiner:
 Note:

NO	ELECTRD	SENS	LO_F	HI_F	ANALY	DELAY	COUNT	RATE	OCC	STM1	STM2	FREQ	LOCATN	SIZE	PATTN
		/DIV	Hz	Hz	/DIV			Hz	%	mA	mA	Hz			
A11	Fz -A1	100µV	0.1 * 50	0.1 s	-1 d	30	0.5	20	0	0	0	2k			
A21	Cz -A1	100µV	0.1 * 50	0.1 s	-1 d	30	0.5	20	0	0	0	2k			
A31	Pz -A1	100µV	0.1 * 50	0.1 s	-1 d	30	0.5	20	0	0	0	2k			

NO	LATENCY (ms)				INTERVAL			
	N100	N200	P200	P300	AMP	N100-P200	P200-N200	N200-P300
A11	106	250	188	360	AMP	12µV	6µV	14µV
A21	104	252	192	364	AMP	14µV	8µV	24µV
A31	108	252	194	370	AMP	8µV	8µV	19µV



V_RANG (/div)
 A11: 20µV
 A21: 20µV
 A31: 20µV

Ek 5 Tablo: Denek Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasında P300 Test Değerleri.

Sıra No	Ad Soyad	Cinsiyet	Yaş	MS Süre (Ay)	Atak Sayısı	EDSS	TEDAVİ ÖNCESİ						TEDAVİ SONRASI					
							N100 Lat. (msn)	P200 Lat. (msn)	N200 Lat. (msn)	P300 Lat. (msn)	N200 Amp. (µV)	P300 Amp. (µV)	N100 Lat. (msn)	P200 Lat. (msn)	N200 Lat. (msn)	P300 Lat. (msn)	N200 Amp. (µV)	P300 Amp. (µV)
1	ZK	Bayan	29	9	2	1	112	174	232	342	14.1	12.6	114	170	240	369	19	36
2	BP	Bayan	32	24	2	1	120	176	216	281	6.2	4	106	232	170	313	11.5	9.9
3	MA	Erkek	35	12	2	2	104	192	252	364	14	24	98	189	258	326	20	8
4	TŞ	Bayan	40	48	2	1	134	170	228	253	5.5	2.3	103	181	148	296	4.5	8.4
5	DŞ	Bayan	23	24	2	2	112	202	236	278	12.9	5.4	96	153	181	279	5.3	5.4
6	CT	Bayan	47	36	6	1	91	186	236	318	14.3	7.6	98	176	244	283	19.1	3.2
7	ŞE	Bayan	35	48	2	2	106	176	244	356	7.3	17.3	107	163	223	359	4.7	11.8
8	HA	Erkek	25	24	2	2.5	122	175	208	372	0.3	29.3	106	172	226	394	4.3	26
9	ZE	Bayan	28	24	2	2	132	182	220	357	11	17	106	186	218	327	8	15
10	NN	Bayan	36	84	7	3	142	184	234	330	11.2	10.7	124	189	227	308	13.7	7.4
11	SP	Bayan	22	18	4	2.5	135	200	224	370	9.7	5.1	129	191	234	315	14	7.8
12	DK	Bayan	18	24	3	2	100	150	180	294	2	29	97	125	211	302	2	10.8
13	SÇ	Bayan	32	96	6	2.5	112	178	232	304	10.7	7.6	110	209	240	359	6.5	14
14	YA	Bayan	25	6	1	2	115	167	221	305	7.5	7.6	104	180	220	355	4.9	15.5
15	HÖ	Bayan	26	48	3	2	130	192	244	370	5.2	16.8	98	178	224	342	4	22
16	SB	Bayan	27	9	2	2	108	194	241	346	13	13	124	191	232	355	11.4	18.4
17	İT	Bayan	39	120	4	2.5	114	172	236	300	8	12	70	156	108	224	5.3	12.3
18	ZD	Bayan	35	60	3	3	95	188	212	312	11.4	7.5	145	184	226	334	7.3	18.3
19	FT	Bayan	34	96	4	1	82	112	196	301	1.3	13.6	108	190	173	308	15	15
20	ŞK	Bayan	28	48	3	2	109	160	222	301	18.6	6.2	109	192	244	329	20.5	7.7

**Ek 6 Tablo: Denek Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasında P300 Latans,
Amplitüd Ortalamaları.**

	TEDAVİ ÖNCESİ Ortalama (Standart Sapma)	TEDAVİ SONRASI Ortalama (Standart Sapma)	P
N100 Lat. (msn)	113.75 ± 15.64	107.6 ± 15.26	0.107
P200 Lat. (msn)	176.5 ± 19.99	180.35 ± 21.82	0.985
N200 Lat. (msn)	225.7 ± 17.32	212.35 ± 37.52	0.370
P300 Lat. (msn)	322.7 ± 35.19	323.85 ± 38.00	0.765
P300 Amp (µV)	12.43 ± 7.85	13.64 ± 7.76	0.334