

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA AKSONAL KAYBIN
OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE MAGNETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ İLE
ARAŞTIRILMASI

Dr. Yasemin Çiğdem ÖZERDEM

(Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi)

Tez danışmanı
Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Sezer KOMSUOĞLU

2010

ETİK KURUL ONAY
2007/96 İAEK 14/1

İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
1. Kısaltmalar	1
2. Tablolar Dizini	3
3. Şekiller Dizini	5
4. Amaç ve Kapsam	6
5. Genel Bilgiler	8
MS Tanım	8
MS İnsidans ve Epidemiyolojisi	8
MS Etiyoloji ve Patogenez	9
MS ve Genetik yatkınlık	9
MS ve İmmünoloji	10
MS' de Akson Kaybı	11
MS ve Enfeksiyonlar	12
MS ve diğer faktörler	12
MS Patolojisi	13
MS' de Klinik Gidiş	15
MS' de Semptom ve Bulgular	16
Tanı	20
MS ve Magnetik Rezonans Spektroskopi	29
Optik koherans tomografi (OKT)	30
MS ve OKT	33
6. Gereç ve Yöntem	34
İstatistiksel Analiz	38
7. Bulgular	40
8. Tartışma	60
9. Sonuçlar ve Öneriler	72
10. Özet	74
11. Abstract	76
12. Kaynaklar	78

1. KISALTMALAR

(MS)	Multipl skleroz
(ON)	Optik nörüt
(RSLT)	Retina sinir lifi tabakası
(VEP)	Görsel uyarılmış potansiyel
(UP)	Uyarılmış potansiyel
(MRG)	Magnetik rezonans görüntüleme
(MRS)	Magnetik rezonans spektroskopi
(DTG)	Diffüzyon tensor görüntüleme
(MTO)	Magnetizasyon transfer oranı
(OKT)	Optik koherans tomografi
(USG)	Ultrasonografi
(NAA)	N-Asetil aspartikasit
(Cho)	Kolin
(Cr)	Kreatin
(MI)	Miyoinozitol
(EDSS)	Expanded disability status scale
(SSS)	Santral sinir sistemi
(OSB)	Optik sinir başı
(HLA)	Human leukocyte antigens
(BOS)	Beyin omurilik sıvısı
(MMP)	Matrix metalloproteinaz
(KBB)	Kan beyin bariyeri
(MHC)	Majör histocompatibility complex
(RPE)	Retina pigment epiteli
(EAE)	Experimental autoimmune encephalomyelitis
(OG)	Oligodendrosit
(NGBC)	Normal görünümlü beyaz cevher
(MAG)	Myelin associated glycoprotein
(PPMS)	Primer progresif multipl skleroz
(SPMS)	Sekonder progresif multipl skleroz

(RRMS)	Relapsing remitting multipl skleroz
(OKB)	Oligoklonal band
(INO)	İnternükleer oftalmopleji
(CDMS)	Klinik açıdan kesin multipl skleroz
(ONTT)	Optik nörit tedavi çalışması
(SE)	Spin echo
(FSE)	Fast spin echo
(PD)	Proton density
(FLAIR)	Fluid attenuated inversion recovery

2. TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Schumacher kriterleri	20
Tablo 2: Poser tanı kriterleri	21
Tablo 3: MS tanısı için uluslararası panel kriterleri	24
Tablo 4: Alansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri	25
Tablo 5: Zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri	26
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı	40
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması	40
Tablo 8: Hasta grubunda hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS ortalamaları	41
Tablo 9: OKT ile elde edilen OSB parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	42
Tablo 10: Ortalama RSLT değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	43
Tablo 11: Kadranlara göre RSLT değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	44
Tablo 12: Ortalama RSLT ölçümü ile yaş, hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS arasındaki korelasyon	48
Tablo 13: OKT ile elde edilen saat pozisyonlarına göre RSLT ölçümleri	49
Tablo 14: OKT ile elde edilen makula kalınlık ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması	52
Tablo 15: OKT ile elde edilen makula kalınlık ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması	53
Tablo 16: OKT total maküler volüm ile ortalama ve kadranlara göre RSLT ölçümü arasındaki korelasyon	54
Tablo 17: MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranlarının MS ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	56
Tablo 18: MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranlarının MS tipine göre karşılaştırılması	56
Tablo 19: MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranlarının gruplar arası karşılaştırılması	57

	Sayfa
Tablo 20: OKT ortalama RSLT ölçümü ile NAA/Cr ve kolin/Cr oranları arasındaki korelasyon	57
Tablo 21: VEP latans ve amplitüdlerin gruplar arası karşılaştırması	58
Tablo 22: OKT ortalama RSLT ölçümü ile VEP latans ve amplitüdlere arasındaki korelasyon	59

3. ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: OKT alıŐma prensibi	31
Şekil 2: OKT' de RSLT görünümü	32
Şekil 3: OKT' de makulanın görünümü	32
Şekil 4: MS hastasına ait MRS voksel işaretleme rneği	35
Şekil 5: Sağlıklı bireyde OKT ile elde edilen RSLT kalınlık taraması sonucu	36
Şekil 6: Sağlıklı bireyde OKT ile OSB tarama sonucu	37
Şekil 7: Gruplar arası ortalama RSLT lm dağılımı	43
Şekil 8: Gruplar arası nazal RSLT lm dağılımı	46
Şekil 9: Gruplar arası superior RSLT lm dağılımı	46
Şekil 10: Gruplar arası inferior RSLT lm dağılımı	47
Şekil 11: Gruplar arası temporal RSLT lm dağılımı	47
Şekil 12: MRS ile elde edilen NAA, kreatin ve kolin metabolitlerin görünümü	55

4. AMAÇ ve KAPSAM

Multipl Skleroz (MS) genç erişkinleri etkileme eğilimi olan, santral sinir sisteminde (SSS) aksonal kayıp ile seyreden kronik bir hastalıktır. MS ataklar halinde gelen ve/veya ilerleyici özellikte olabilen, SSS' e ait çeşitli bulgu ve belirtilerle şekillenen histopatolojik olarak dağınık yerleşimli enflamatuvar ve demyelinizan karakterde lezyonlarla seyreden bir hastalıktır. Yakın zamana kadar MS'de ilerleyici özürülüğün ana nedeni olarak kabul edilen akson kaybının demyelinizasyona sekonder olduğu düşünülmekteydi. Son zamanlarda immünohistokimyasal ve patolojik çalışmalarda akson kaybının hastalığın erken evrelerinde de ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Optik nörit (ON) MS'in en sık görülen göz bulgusudur ve hastaları yaklaşık %25' inde başlangıç belirtisi bir optik nörit atağıdır. ON, aksonal kayba neden olup retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığında incelmeye ve görsel uyarılmış potansiyellerde (VEP) anormalliklere neden olabilmektedir. Yine MS hastalarında beyaz cevher kaybı MRS (magnetik rezonans spektroskopisi) incelemesi ile takip edilebilmektedir. N asetil aspartat ve kreatin oranları akut ve kronik MS lezyonlarının göstergesi olarak kabul edilmektedir. VEP ve MR spektroskopisi, MS tanısı ve takibinde değerli veriler sunmakta ve hastalık dizabilitesi ile koreli bulgular vermektedir.

Optik koherens tomografi (OKT) ise gelecekte başta retina patolojileri olmak üzere pek çok oftalmik patolojinin tanısı ve takibinde önemli bir yere sahip olacak bir tanısı aracıdır. OKT, retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayabilen yeni bir görüntüleme yöntemidir. Kırmızı ötesine yakın 840 nm'lik bir diod lazer ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retinanın iç yapısı hakkında yüksek çözünürlümlü ve derinlemesine bilgiler sağlar. MS hastalarında OKT cihazı ile RSLT kalınlık ölçümleri aksonal kaybın ölçümü için güvenilir ve kolay bir yöntem olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Özellikle subklinik ON hastalarında VEP gibi diğer yardımcı yöntemlerle birlikte hastalığın tanısı ve takibinde etkin bir yöntem olabilir. Yüksek çözünürlümlü, kolay uygulanabilen ve hasta uyumunun iyi olduğu bir görüntüleme tekniği olarak, OKT gelecekte multipl skleroz tanısı, takibinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir yere

sahipolabilir

Bu çalışmada; aksonal etkilenmenin MRS ve OKT ile tesbiti ve bu bulguların birbirleriyle ve klinik bulgular ile korelasyonunun araştırılması ve bundan yola çıkarak bu yöntemlerin MS' de aksonal etkilenimin göstergesi olarak kullanılabilirliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

5.GENEL BİLGİLER

5.1 MS Tanım

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle relaps ve remisyonlarla seyreden, santral sinir sisteminin (SSS) özellikle beyaz cevherini etkileyen, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, otoimmün, inflamatuvar, demyelinizan ve nörodejeneratif kronik bir hastalıktır.

5.2 MS İnsidans ve Epidemiyolojisi

MS semptomları hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında başlar (1). Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra görülmesi daha seyrektr. Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerinkinin hemen hemen iki katıdır (2,3).

MS, beyaz ırkta daha fazla görülür. Asya kökenlilerde ve siyah ırkta risk daha düşüktür. Eskimolarda, Japonya, Çin ve Kore'de de nadir olarak görülmektedir (1). MS, coğrafik varyasyon gösteren bir hastalıktır. Dünyanın her yöresinde eşit sıklıkta görülmez. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika'nın kuzeyi, Kanada, Avustralya'nın güneyi, Yeni Zelanda ve İsrail'dir. Bu bölgelerdeki prevalans 30/100.000'den fazladır (4). Orta derecedeki riskli bölgeler; Avrupa'nın güneyi, güney Amerika, Avustralya'nın kuzeyi, güney Akdeniz bölgesi ve Güney Afrika (beyazlar) dır. Bu ülkelerdeki prevalans 5-29/100.000'dir. Düşük riskli bölgeler ise; Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır. Prevalans 5/100.000'den daha düşüktür (5).

Epidemiyolojik çalışmalardan da görüldüğü gibi MS sıklıkla kuzey Avrupa ülkeleri, kuzey Amerika ve Kanada'da görülmektedir. MS'de göç toplulukları üzerinde oldukça fazla epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere riskin düşük olduğu bölgelere göç edenlerde eğer göç yaşı 15'in altında ise prevalans göç edilen ülkeye uymaktadır. Onbeş yaşından sonraki göçlerde ise prevalans terkedilen ülkeninki ile uyum göstermektedir (4, 5).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar MS'nin sosyokültürel düzeyi daha yüksek kişilerde görüldüğünü yönündedir (6). Düşük sosyo-ekonomik ve hijyenik koşullara

sahip insanlarda birtakım enfeksiyonlarla daha küçük yaşlarda karşılaşmakta ve bağışıklık kazanılmaktadır. MS'nin bilinen çocukluk enfeksiyonlarının daha geç dönemde geçirilmesine karşı gelişen bir immün cevap sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğunu savunan teori, bu çalışmalarla geçerlilik kazanmıştır (7).

5.3.MS Etiyoloji ve Patogenez

5.3.1 MS ve Genetik Yatkınlık

MS etyolojisini sadece çevresel faktörlerle açıklanamaz. MS ve genetik ilişkisini inceleyen çalışmalar içerisinde ikiz çalışmalarının ayrı bir önemi bulunmaktadır. Popülasyon tabanlı pek çok çalışmada monozigot ikizlerde konkordans %26, dizigotiklerde ise %2.4 olarak saptanmıştır (8). Konkordans oranlarının mono ve dizigotik ikizlerde farklı olması bu hastalıkta birden fazla genin rolünün olduğunu yani MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. MS'li hastaların kardeşlerinde risk %2.6 (dizigotik ikizlerdeki ile hemen hemen aynı), ebeveynlerinde %1.8, çocuklarda %1.5'tir. MS'lilerin birinci, ikinci ve hatta üçüncü derece akrabalarında da risk bulunmaktadır. Hastaların %15-20'sinde aile öyküsü vardır (8, 9).

MS'de genetik yatkınlığı destekleyen bir diğer kanıt bazı HLA antijenlerinin MS'lilerde kontrol gruba göre daha sık görülmesidir. En önemli ilişki 6. kromozomun kısa kolundaki DR, DQ lokusundadır. HLADR2, DR3, A3, B7, DR15, DQ6, DW2, MS'den sorumlu gen için belirleyicidirler (9).

MS, farklı popülasyonlarda farklı HLA antijenleriyle ilişki göstermektedir. Kuzey Avrupa'da DR2, A3, B7 bağlantısı gösterilmiştir. Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'da yaşayan kuzey Avrupa kökenli göçmenlerde de yine aynı bağlantı görülmektedir. Türkiye'de çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ülkemizdeki çalışmalarda DR2- DR4 ve DQ2- DR14 ilişkileri saptanmıştır (10,11).

5.3.2 MS ve İmmünoloji

MS, predominant olarak T hücre aracılıklı inflamatuvar bir hastalıktır. Bu yönde görüş birliği olmasına rağmen, oto reaktif T hücrelerinin nasıl reaktif olduğu ve inflamasyonun zaman içinde niçin tekrar ettiği bilinmeyen bir konudur. CD4 T hücrelerinin SSS içinde inflamasyonla sonlanan immün cevabın düzenlenmesi ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir. CD8 T hücrelerinin sayısı MS' li hastaların beyin dokusunda CD4 T hücrelerinden yüksek bulunmuştur. MS hastalarının beyin dokusunda ve BOS'larında oligoklonal çoğalma gösterdikleri bildirilmiş ve MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. CD8 T hücreleri tarafından tanınan epitop yada antijenlerin ne olduğu henüz bilinmesede bu hücrelerin oligodendrositleri (OG) ve nöronal hücreleri öldürebildiklerine ilişkin bulgular mevcuttur. Son yıllarsa reglatuvar CD8 T hücreleri SSS' e karşı gelişen bozulmuş immün cevabı dengelemede, hedef organda ortaya çıkan destrüktif immün aktiviteye karşı koymada yada SSS hasarının tamir edilmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir (12).

Humoral immüitenin MS patogenezindeki rolüne dair bulgular bu hücre grubunun önemini göstermektedir. MS' li hastaların SSS dokusunda ve BOS'larında B hücreleri, plazma hücreleri, antikorlar ve immunglobulinlerin varlığını ortaya koymuştur. B hücrelerinin antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demyelinizasyon, doku hasarı ve remyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceği düşünülmektedir (13).

Serafini ve ark. MS'li hastaların meningeal dokusunda histokimyasal yöntemler kullanarak, ektopik lenfoid foliküller ve pseudogerminal merkezlerin varlığını ortaya koydular. Bu yapıların prolifer CD 20+B hücreleri, T hücreleri, plazma hücreleri ve CXCL13-pozitif foliküler dendritik hücreler içerdikleri gösterildi. MS' li hastalarda SSS içinde gözlenen ektopik lenfoid folikül yapısının humoral immün cevap ve hastalığın ekzeserbasyonunda kritik rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu dokularda latent Epstein Barr virus enfeksiyonuna ait belirteçler saptandığı bildirilmiş olup, aynı belirteçler akut ve kronik demyelinize lezyonlarda da gösterilmiştir (14 ,15).

SSS enfeksiyonları yada otoimmün atak gibi durumlarda kan beyin bariyeri (KBB) yıkımına yol açan ve beyin parankimi içine çok sayıda aktive lökosit girişini sağlayan inflamatuvar kaskadı başlatabilirler. Lökositlerin SSS'e girişleri KBB yoluyla perivasküler aralığa geçiş, koroid pleksustan beyin omurilik sıvısı içine ve pial yüzde bulunan post kapiller venüller yoluyla subaraknoid ve Virchow Robin alanlarına geçiş şeklinde olabilir. Lökositlerin bu geçişlerinde ilk basamak olarak endoteliumla selektinler aracılığı ile bağlantı kurmaları yer alır. Ardından lökositin endotelium üzerinde yuvarlanması (rolling) gerçekleşir. Bunu lökositlerin adhezyonu ve endotelial bazal membranı geçerek perivasküler bölgeye ve beyindeki inflamasyon alanına göç takip eder. Kemokinler inflamasyon alanına göçte santral role sahiptir. SSS'e migrasyon sırasında matrix metalloproteinazlar (MMP) tarafından subendotelial bazal membran degradasyonu oluşur. T hücreleri ve makrofajların MMP-2 ve MMP-9 salgıladıkları gösterilmiştir. BOS' da MMP-9 seviyesinin hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Dendritik hücreler SSS'e giren T lenfositlere antijen sunumunda rol alırlar. İmmun hücrelerin lezyona girişine paralel olarak lezyondan kaynaklanan antijenler periferde geçerler. Dendritik hücreler antijenik peptidleri, yüzeylerinde bulunan MHC class I veya MHC class II moleküllerine bağlayarak T hücrelerine sunarlar. CD8 T hücreleri MHC class I ile sunulan peptid antijenleri, CD4 T hücreleri ise MHC class II moleküllerine bağlanan antijenleri tanırlar. B hücre cevaplarında dendritik hücreler tarafından lenf nodüllerinde başlatılır. Aktive B hücreleri, KBB'yi geçerek perivasküler alanlar ve meninkslere infiltre olurlar (16).

MS relapslarının tetiklenmesindeki anahtar olay, hedef organ dışında oluşan hücrel aktivasyondur. Periferde aktive olan hücreler KBB'yi geçerler ve SSS içinde reaktif olurlar. MS' in deneysel modeli olan EAE'den edinilen izlenimler MS hastalığının başlangıcının SSS'ne yönelmiş otoagresif T hücrelerinin periferde aktive olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (17).

5.3.3 MS' de Akson Kaybı

Akut akson hasarlanmasının aktif demyelinizasyon sırasında olduğu hastalığın progresyonunda rol oynadığı, ve hastalığın çok erken dönemlerinde

gözlendiği artık bilinmektedir (18). MRS tekniği ile yapılan incelemelerde MS lezyonlarında ve hatta normal görünümlü beyaz cevherde de N-Asetil aspartatın (NAA) ve NAA/kreatin oranlarında azalmanın olduğu ve bunun da aksonal kayıp ile ilişkili olduğu bilinmektedir (19,20). MS' de akson kaybının; direkt immün aracılı olarak demiyelinizasyona bağlı oligodendrositlerin trofik etkilerinin kaybıyla, demiyelinizasyonun indüklediği iletim bloğuyla ve indirekt olarak da demiyelinize alanlarda aksonun zararlı ajanlara maruz kalması ile olabileceği düşünülmektedir (21).

5.3.4 MS ve Enfeksiyonlar

MS, uzun yıllar bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği bir hastalık olarak düşünülmüştür, fakat hastalardan şimdiye kadar herhangi bir spesifik virüs izole edilememiştir. MS'lilerde kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, herpes simpleks, parainfluenza, Epstein-barr gibi bazı virüslere karşı antikor düzeyleri kontrollerden daha yüksek bulunmuşsa da bunun nedeninin hastaların immün-genetik yapılarındaki özellikten ötürü olacağı kanısına varılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, kızamık, kabakulak, suçiçeği gibi çocukluk dönemi viral enfeksiyonlarını erişkin dönemde geçirenlerde MS ortaya çıkma olasılığının, bu enfeksiyonlarla çocukluk döneminde karşılaşanlardan daha fazla olduğunu göstermektedir (22). Araştırmaların çoğu retrospektif bilgilere dayandığından enfeksiyöz ajanların MS başlangıcı ve relapslardaki payını objektif olarak saptayabilmek kolay değildir. Çalışmalar herhangi bir enfektif hastalıktan sonra MS başlama oranını % 10 olarak göstermektedir (22).

5.3.5 MS ve diğer faktörler

MS prevalansının yüksek olduğu bölgelerde özellikle çocukluk döneminde hayvansal yağ, et, tütülenmiş ve nitrat içeren et ürünlerinin tüketilmesinin ileride MS gelişimi açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir (23). Omega-6 yağ asidinin relaps ciddiyetini azalttığı, diyetle Omega-3 yağ asidinin eklenmesinin bu olumlu etkiyi daha da artırdığı gösterilmiştir (24). Fiziksel travma, aşılarda, gebelik, cerrahi,

anestezi MS' i tetikleyen faktörler arasında gösterilmiş ancak destekleyen çalışmalar elde edilememiştir.

5.4 MS Patolojisi

Beyin gros olarak normaldir, fakat kesitler alındığında beyin ve spinal korda özellikle beyaz maddede, dağınık vaziyette, pembe-gri renkte, büyüklükleri milimetreden, bir kaç santimetreye kadar ulaşan demiyelinize plaklar dikkati çeker. Lezyonlar karakteristik olarak periventriküler yerleşimlidir. Diğer yerleşim alanları; optik sinir, kiyazma (nadiren optik traktus) ve spinal kordur (28). Beyin sapı ve serebellar pedinküllerde de sıklıkla plaklara rastlanır. Patolojik olarak üç tip MS lezyonu görülür (26).

- 1-Akut MS plağı
- 2-Kronik aktif MS plağı
- 3-Kronik sessiz MS plağı

Akut MS plağı, venüller çevresinde gelişir. Plak etrafında lenfosit, makrofaj, plazma hücreleri ve immünoglobülinin varlığıyla birlikte ödem dikkati çeker. Akut MS lezyonu klinikle korele olarak akut demiyelinizasyon ve yoğun inflamatuvar cevapla karakterizedir. İnflamasyon myelin tabakalarının yanı sıra bazı aksonları da tahrip eder. Daha sonra oligodendroglial proliferasyon ve remiyelinizasyon gelişir. Akut MS plağı, akut bir MS atağı ile birlikte (26).

Kronik Aktif MS plağında merkezi bölgede geçirilmiş olaylara ilişkin eski bulgular vardır. Kenarlarda aktif demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon görülür. Bu farklı bulgular lezyonunun farklı yaşlarda olduğunun göstergesidir (26).

Kronik sessiz MS plağı, Bu plaklarda demiyelinizasyona ait bulgu yoktur. Ciddi fibriler gliozis ve demiyelinize aksonlar görülür. Astrositik proliferasyon mevcuttur. Lezyon içinde immünokompetan hücreler azdır (26).

Akut plak gelişiminden sonra ödem ve inflamasyonun giderek azalması sonucu düzelme (remisyon) dönemi başlar, bunda remiyelinizasyonun da payı

bulunmaktadır. MS' de akson kaybının olduğu da bilinmektedir. Akson kaybına işaret eden en önemli bulgu MRG'de kortikal atrofinin görülmesi ve Magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile N-asetil aspartat (NAA) düzeyinin MS plaklarında ve normal görünümlü beyaz cevherde (NGBC) düşük olarak gösterilmesidir (46).

MS Lezyonlarında Patolojik Heterojenite

İmmüнопатolojik incelemeler aktif MS lezyonlarında 4 patolojik patern varlığını göstermiştir (25).

Patern I (Makrofaj aracılı): Burada T hücre aracılı inflamasyon, makrofaj, mikroglia aktivasyonu, makrofaj toksinlerine bağlı demiyelinizasyon görülür. Lezyonlar, merkezinde küçük ven veya venülün bulunduğu perivenöz dağılımlı, IgG, kompleman depolanmasının olmadığı, OG'lerin canlı, T hücre ve makrofajların hakim olduğu iltihabi infiltrasyona sahiptir. Keskin sınırlara sahip olan bu lezyonlarda hızlı ve hemen hemen tam remiyelinizasyon görülür. Bu patern akut, erken dönem MS ve MS şüphesi olanların bir kısmında görülür (20).

Patern II (Antikor aracılı): Miyeline karşı toksik etkiler ve kompleman aracılı lizis ile demiyelinizasyon meydana gelir. Patern I'e benzer, ilave olarak miyelin yıkım alanlarında Ig ve kompleman birikiminin olduğu lezyonlar görülür (20).

Patern III (Distal oligodendropati): T hücre aracılı küçük damar vaskülitini ve buna ikincil gelişen iskemik beyaz cevher hasarı sonucunda oluşur. Lezyon patolojisinde IgG ve kompleman birikimi yokken, T hücre, makrofaj aracılı inflamasyon, küçük damar vaskülitini düşündüren tromboze damarlar, distal OG uzantılarının dejenerasyonu, akson zedelenmesi, OG apoptozu ve demiyelinizasyon bulunur. ADEM, Balo'nun konsantrik sklerozu, viral nedenli beyaz cevher hastalıklarında bu paternde lezyonlar görülebilir (20).

Patern IV (Primer OG yıkımı ve ikincil demiyelinizasyon): T hücre aracılı iltihap, metabolik olarak hasarlı OG'lerde makrofajların etkisiyle oluşan lezyonlarda; apoptotik hücre ölümü, makrofaj ve T hücre infiltrasyonu, OG'lerin total kaybı ve plak çevresinde primer OG dejenerasyonu görülür. Selektif MAG kaybı olmaz, bu paterndeki OG ölümünden öncelikle glutamat sorumlu tutulmaktadır. PPMS' de bu tip patern görülür (20).

5.5 MS' de Klinik Gidiş

MS karakteristik olarak akut veya subakut başlangıçlıdır. Klinik disfonksiyon günler ve haftalar içinde zirve yapar. Belirti ve bulgular kısmen yada tam olarak düzelerek remisyon ile sonuçlanan relapslar şeklindedir. Genel olarak ataklar hastalığın ilk yıllarında daha fazladır, ilerleyen yıllarda azalmaktadır. Hastalığın paternini belirlemek için farklı kategorilerde tanımlanan klinik şekilleri mevcuttur (26).

1. Relapsing- Remitting MS: En sık rastlanan formudur (%85). Tamamen veya kısmen düzelen atakla başlar. Ataklar sonrasında özürülük giderek artar. Akut ataklar ve bunları izleyen tam veya tama yakın düzelme dönemleri ve ataklar arasında hastalığın stabil kalması ile karakterize formdur. Atak sıklığı hastaya göre değişir. Hastaların %50' sinde 10 yıl içinde, %90' ında 25 yıl içinde sekonder progresif MS gelişir (26).

2. Primer progresif MS: Hastaların %10' unda klinik seyir başlangıçtan itibaren sürekli olarak ilerleyici ve arada düzelme olmayan klinikle seyreder. Klinikte sıklıkla kronik asimetrik spastik paraparezi görülür. Tedaviye cevabın az olduğu bu formda MRG bulgularında da zaman içinde çok az değişiklik olur (26).

3. Sekonder Progresif MS: Relapsing- Remitting formdan sonra oluşan ve arada iyileşme olmaksızın ilerleme gösteren formdur (26).

4. Progresif Relapsing MS: Hastaların %5' inde izlenir. Başlangıçtan itibaren giderek ilerleyen ve arada sonrasında tam düzelme izlenmeyen ataklarında katıldığı bir formdur (27).

5. Benign MS: İki atak arasında 15 yıl ve daha fazla ve EDSS skoru 3 ve altı olan olgular bu formda kabul edilmektedir. Olgular bu süre içerisinde tam ambulatuvar olmakla birlikte yorgunluk, ağrı, depresyon veya kognitif bozukluklar olabilir (27).

5.6 MS' de Semptom ve Bulgular:

MS' in başlangıç belirtileri oldukça değişkendir. Hemen her türden nörolojik belirti ve bulgularla başlayabilir. Hiçbir klinik belirti MS için özgül değildir (27).

5.6.1 Duyusal Belirtiler

Hastalık seyri boyunca %50-70 oranında en sık görülen klinik belirtidir. Tek başına veya diğer belirtilerle birlikte olabilir. Hastalar tarafından günler veya haftalar içinde tanımlanan hiperestezi ve pareteziler söz konusudur. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda, ağrı, ısı ve dokunma duyusunda bozulma olur. Ağrı trigeminal nevralsi, ekstremitelerde ağrılı tonik spazmlar, pseudo radiküler ağrı , eklem kontraktürü ve osteoporozla bağlı kas ve eklem ağrısı şeklinde olabilir (26).

5.6.2 Lhermitte bulgusu

Lhermitte belirtisi başın öne fleksiyonu ile birlikte elektriklenme hissi, ağrı şeklinde tanımlanan klinik sendromdur. MS'e spesifik değildir ancak klinik olarak kesin MS tanısı almış hastalarda %38 oranında saptanmıştır (28).

5.6.3 Motor Belirtiler

İlk atakta %32-41 oranında hastalar genellikle alt ekstremiteden başlayan motor bulgu ile gelebilir. Sıklıkla ekstremitelerde paralizisi yada pleji durumu izlenir. Tutulum genellikle asimetriktir. Ciddi spastik paraparezi geliştğinde taban cildi dorsallığı, derin tendon refleksi artışı ve klonus gelişir (29). Hastaların %90' ında farklı derecelerde spastisite görülür. Alt ekstremitede daha belirgindir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde düşme ile sonuçlanan ağrının eşlik ettiği fleksör tonus artışı görülür (28).

5.6.4 Görsel Belirtiler

MS'de görsel belirtiler sıklıkla optik nörit olarak izlenir. Tipik olarak unilateraldir. Retrobulber ve ağrılıdır. Zaman içinde yakınmalarda kısmi düzelme beklenir. İzole optik nörit sonrasında MS tanısına götüren ataklar genellikle gelişir. Optik nörit, olguların % 8-33'ünde ilk MS atağı, % 24-41'inde multifokal ilk atağın bir parçasıdır ve tüm MS olgularının % 27-66'ında gelişir. İzole optik nörit sonrası MS gelişme riski % 12-85 olarak bildirilmiştir. Optik nörit sonrası MS gelişme riski ilk 2-5 yılda belirgin artarken sonra bu risk azalarak devam eder. Optik nöritte MS'e dönüşümü artıran ve azaltan bazı faktörler rol oynar. Optik nörit sonrası MS gelişme risk faktörleri; genç yaş (26-40 yaş), rekürren optik nörit, kadın cinsiyet, minör nörolojik semptom öyküsü, beyin MRG lezyonları ve BOS'da oligoklonal band (OKB) veya intratekal IgG üretimidir. 10 yaşından küçük olma, makuler yıldız veya eksudalar, retinal veya disk hemorajileri, ağır disk ödemi varlığı, beyin MRG lezyonlarının yokluğu ve normal BOS ise azalmış risk ile ilişkili bulgulardır (30, 31).

5.6.5 Serebellar Belirtiler

MS hastalarında vermix ve serebellar hemisfer lezyonlarının sonucu olarak ortaya çıkar. MS için tipik başlangıç bulgusu değildir, hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar. Motor zaaf, spastisite, duyuşsal defisit ve vertigo nedeni ile oluşacak klinik belirtiler ile serebellar bulgular karışabileceğinden sıklığını saptamak güçtür. Ataksi, dismetri, tremor bulguları gözlenebilir (28,29).

5.6.6 Beyin sapı Belirtileri

Disfaji, dizartri, pseudobulber palsi, fasiyal kas güçsüzlüğü, izole 3., 4. ve 6. sinir tutulumları, INO, vertigo, nistagmus, işitme kaybı ve trigeminal duyuşsal nöropati görülebilir (1).

5.6.7 Kognitif Bozukluklar

MS hastalarının %40-60' ında kognitif fonksiyon bozukluğu görülmektedir. MS' de görülen kognitif bozuklukların subkortikal beyaz maddede oluşan demyelinize plaklardan kaynaklanan kortikal bir diskonneksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Aksonal dejenerasyonun patofizyolojide rol oynadığı bilinmektedir (20). Bu bozukluklar bellek, öğrenme, dikkat, bilgi işlem hızı, yürütücü işlevler, konuşma, görsel ve uzaysal işlevler alanlarında yoğunlaşmaktadır. Nöropsikolojik zayıflama ile total lezyon volümü, korpus kallozum çapı, ventriküler dilatasyon, atrofi arasında korelasyon bulunmaktadır (33).

5.6.8 Psikiyatrik Bozukluklar

MS hastalarında depresyon prevalansı %50 olarak belirtilmektedir. Depresyonun gelişimi kısmen hastalığın varlığına bir reaksiyon olarak ortaya çıkar. Suisit oranı normal topluma göre 7 kat daha fazladır, ölümlerin %15' inin nedeni olarak gösterilen çalışmalar mevcuttur (34).

5.6.9 Seksüel fonksiyon Bozuklukları

Seksüel bozukluklar MS hastalarında yaygın bir şekilde görülmektedir. Erkeklerde en sık erektil disfonksiyon ve libido azalması görülürken, kadınlarda libido azalması ve kuruluk önemli bir problemdir (34).

5.6.10 Barsak fonksiyon Bozuklukları

MS' deki barsak disfonksiyonu prevalansı genel toplumdan daha yüksektir. Doğrudan sorulduğunda, MS hastalarının %39-73'ü konstipasyon ve/veya fekal inkontinans bildirilmektedir. Barsak disfonksiyonu ciddi psikososyal engellilik kaynağıdır. Barsak fonksiyonu pelvik taban kası fonksiyonu, anorektal duyu, gastrokolik refleks azalması, su içiminin azalması, motilite azlığı, karın kaslarında güçsüzlük, barsak kontrolünü sürdürmek için olan motivasyon ve tuvalate gidebilme

yeteneğine bağlıdır. Kötü fiziksel durumlar ve kullanılan ilaçlar (antikolinergikler, antidepresanlar, kalsiyum, antispasitite ilaçları, narkotikler) barsak disfonksiyonu gelişimine neden olabilir (35).

5.6.11 Mesane Fonksiyon Bozuklukları

MS hastalarının %75' i hastalıklarının bazı dönemlerinde üriner semptomlar geliştirebilir. Sık idrara çıkma ve inkontinans özellikle kadın hastalarda detrusor hiperrefleksisi sonucu ortaya çıkar. İlk gelişte, MS hastalarının %14 kadarı üriner semptomlara sahiptir. En sık şikayet %24-86 oranında işemede aciliyet hissidir. %17-65 idrara sık çıkma, %34-72 sıkışma inkontinansı gözlenir (35).

5.6.12 Yorgunluk

Sürekli yorgunluk, fiziksel aktiviteye bağlı kolay yorulma veya minör mental çaba sonrası yorulma olarak ortaya çıkabilir. Yaşla ve fiziksel engelliliğin miktarıyla ilgili değildir (1).

5.6.13 Paroksizmal Bozukluklar

Diplopi, epizotik ataksi, epizotik dizartri, tonik spazmlar, trigeminal nevralsi tanımlanmıştır (34).

5.6.14 Ekstrapiramidal Belirtiler

Kore, atetoz, fokal distoni, hemifasiyal spazm, myokimi veya myoklonus az sıklıkla görülebilir (28).

5.7 TANI

MS tanısı için spesifik olan bir test bulunmamaktadır. Tanı klinik bulguların laboratuvar verileri ile desteklenmesine dayanmaktadır. Tanıya ulaşabilmek için, klinik parametreler, MRG, BOS ve uyarılmış potansiyel (UP) incelemelerinin sonuçları değerlendirilmelidir.

5.7.1 Tanı Kriterleri

MS' de tanı ve takip amaçlı Poser ve MRG değerlendirmelerinde ise Paty, McDonalds tanı kriterleri kullanılmaktadır.

Schumacher kriterleri 1965 yılında öne sürülmüş olup, klinik açıdan kesin olan MS (CDMS) tanımlamasını yapmaktadır (29).

Tablo 1: Schumacher kriterleri

Başlangıç yaş: 10-50 yaş arasında
Nörolojik muayenede objektif bulguların olması
SSS' de beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular
Zaman içinde dağılım
≥ 2 atak; en az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan
≥ 6 aydan beri devam etmekte olan, progresyon gösteren klinik seyir
Alan içerisinde dağılım, multifokal lezyonlar
≥ 2 lezyon ile açıklanan semptom ve muayene bulguları
Tanı açısından MS' den daha iyi bir açıklamanın olmaması

1983 yılında Poser kriterleri tanımlandı. Poser kriterlerinde BOS, elektrofizyoloji ve görüntüleme tanı kriterlerine dahil edildi. Bu kriterler, klinik ve laboratuvar destekli olarak iki alt grup halinde multipl sklerozu kesin ve olası olarak temel iki katogoride sunmaktadır. Kriterlerde uyarılmış potansiyeller ve görüntüleme teknikleri lezyonların paraklinik verileri olarak kullanılmaktadır. BOS' ta pozitif oligoklonal band (OKB) ise MS için tipik bir bulgu olarak kabul edilmektedir (36).

Tablo 2: Poser tanı kriterleri

Kategori	Atak	Klinik Bulgu	Paraklinik Bulgu	BOS
A. Klinik Kesin MS				
A1	2	2		
A2	2	1	ve 1	
B. Laboratuvar Destekli Kesin MS				
B1	2	1	veya 1	+
B2	1	2		+
B3	1	1	ve 1	+
C. Klinik Olası MS				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1	ve 1	
D. Laboratuvar Destekli Olası MS				
D1	2			+

1998 yılında Paty kriterleri MRG destekli MS' i tanımlamıştır. MS için spesifik bulgular; 6mm' den büyük lezyonların varlığı, dört yada daha fazla beyaz cevher lezyonunun varlığı, infratentoriyal ve/veya korpus kallozum boyunca yerleşim gösteren en az bir lezyon varlığı ve lezyonun uzun aksına ait şeklin lateral ventrikül tabanına dik yerleşimli olmasıdır (42).

2001 yılında McDonald önderliğindeki konsensus grubu tarafından MS tanı kriterleri güncelleme yapıldı (43). MS tanısının ana prensibi olarak zamanda ve mekanda yayılma kanıtı olarak 2 klinik atak ve 2 veya daha fazla objektif klinik bulgunun gösterilmesi temeldir. 2 veya daha fazla klinik atak ve 2 veya daha fazla lezyona ait klinik bulguların gösterilmesi durumunda yardımcı tanı incelemelerindeki bulguların normal ve başka hastalıklar için anlamlı olmaması gerekmektedir.

2005 yılında yapılan revizyon çalışmalarına göre (44) :

MR'da alan içinde dağılım kriterleri, aşağıdaki kriterlerden 3 tanesinin bulunması ile açıklanır.

- 1- 1 adet gadolinium tutan lezyon veya 9 adet T2 ağırlıklı kesitte hiperintens lezyon
 - 2- En az 1 adet infratentorial lezyon
 - 3- En az 1 adet jukstakortikal lezyon
 - 4- En az 3 adet periventriküler lezyon
- 1 adet spinal kord lezyonu 1 adet beyin lezyonu yerine geçmektedir.

MR' da zaman içinde dağılım kriterleri ise:

- 1- İlk klinik tablonun başlangıcından en az 3 ay sonra kontrast tutulumunun olması
- 2- İlk klinik tablonun başlangıcından en az 30 gün sonra yapılan referans bir inceleme ile karşılaştırıldığında herhangi bir zamanda yeni bir T2 lezyonunun saptanmasıdır (44).

McDonald kriterlerinde 24 saat yada daha uzun süreli yakınmalar atak olarak kabul edilir. Tek paroksizmal epizotlar atak olarak kabul edilmeyip, 24 saat içinde ortaya çıkan ve kısa süren nörolojik rahatsızlıklar tek atak olarak kabul edilir. Yine ataklar arasında en az 30 gün olmalıdır. Yardımcı tetkikler içinde en değerlisi MRG incelemesidir. Yine BOS bulguları ve VEP incelemesinde tanıda yer almaktadır (44).

Spinal kord incelemesinde T2 ağırlıklı kesitlerde 3mm den büyük ve 2 vertebral segmentten az olan lezyonlar anlamlı olarak kabul edilmekte, bir spinal kord lezyonu bir beyin lezyonuna eş değer kabul edilmektedir (44).

2006 yılında Swanton ve ark. tarafından daha duyarlı olduğu ileri sürülerek McDonald kriterleri modifiye edilmiş, 2007 yılında yine bu alandaki otörlerin katıldığı çok merkezli çalışmada 2001, 2005 McDonald kriterleri ve yeni kriterler geniş kohort klinik izole sendromlu olgularda karşılaştırılmıştır. Her üçüde yüksek spesiflikte bulunurken, yeni kriterler daha duyarlı bulunmuştur. Swanton ve ark. tarafından yapılan bu çalışmalarda 2 veya daha fazla karakteristik lokalizasyonda

(periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord) en az bir lezyonun, alansal dağılım kriterlerini bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonunun ise , zamansal dağılım kriterlerini karşıladığı öne sürülmektedir (53).

Tablo 3: MS tanısı için Uluslararası Panel kriterleri

Klinik Bulgu	MS tanısı için ek bilgi
≥ 2 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile) VEYA MRG' de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VEYA Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile) VEYA İkinci klinik atağı bekle
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç)	Alanda yayılım (MRG ile) VEYA MRG' de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VE Zamanda yayılım (MRG ile) VEYA İkinci klinik atağı bekle

Tablo 4: Alansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve Swanton kriterleri)

<p>McDonald 2001</p> <p>Aşağıdakilerin en az üçü:</p> <ul style="list-style-type: none">≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon ;≥ 3 periventriküler lezyon;≥ 1 jukstakortikal lezyon;≥ 1 infratentorial lezyon <p>1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu olarak sayılabilir</p>
<p>McDonald 2005</p> <p>Aşağıdakilerin en az üçü:</p> <ul style="list-style-type: none">≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon ;≥ 3 periventriküler lezyon;≥ 1 jukstakortikal lezyon;≥ 1 infratentorial lezyon <p>Spinal kord lezyon/lezyonları infratentoriyal lezyon yerine geçebilir</p> <p>Spinal kord lezyonları total lezyon sayısına dahildir</p> <p>Spinal kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine kabul edilir</p>
<p>Swanton 2007</p> <ul style="list-style-type: none">≥ 2 karakteristik lokalizasyonda ≥ 1 lezyon <p>Periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord</p> <p>Beyin sapı ve spinal kord sendromundakiler hariç semptomatik bölgedeki tüm lezyonlar</p>

Tablo 5: Zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve Swanton kriterleri)

McDonald 2001
İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG’de kontrast tutan lezyon yeterli yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG’de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması
McDonald 2005
İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG’de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse) veya ilk klinik olayda çekilen referans MRG’den en az 30 gün sonra çekilen MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi
Swanton 2007
Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG’de yeni T2 Lezyonu

5.7.2 Kraniyal MR

Manyetik rezonans görüntüleme hastalığın tanı ve takibinde kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir. MRG ile desteklenmiş tanı kriterlerinin kullanılması hastalar için belirsizlik süresini azaltırken, erken dönem tedavi başlanabilmesi ve tedavi etkinliğinin takibi potansiyelini taşır. İleri MRG teknikleri hastalığın patogenezi anlamamıza yardımcıdır. Bu yöntemler: magnetizasyon transfer oranı (MTO), diffüzyon tensor görüntüleme (DTG), single- voxel ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) olarak özetlenebilir (37).

MS lezyonları sıklıkla periventriküler beyaz cevher, internal kapsül, korpus kallozum ve pons yerleşimlidir. İnfratentoriyal lezyonlar serebellum beyaz cevheri, pedinküller ve 4. ventrikül çevresindedir. Lezyonlar myelinize beyaz cevherde

olmakla birlikte gri cevherdede gözlenebilir. Lezyon çapları 0,5 ile 3 cm arasındadır. Korpus kallozum tutulumu %55 oranında bildirilmiştir. Korpus kallozum sagittal T1 A görüntülerde, fokal lezyonlara bağlı korpus kallozum inferior kısmında incelmeye gözlenebilir (38).

Plaklar T2A görüntülerde BOS intensitesinde yüksek sinyal özelliği gösterdiğinden dolayı periventriküler lezyonları saptamak için proton ve flair görüntüler kullanılır. İnflamatuvar hücrelerin perivenüller kolleksiyonu "dawson parmakları" olarak tanımlanır (38). Lateral ventrikül komşuluğunda dikey yerleşmiş lineer veya ovoid şekilli lezyonlardır. Bu lezyonlar küçük subkallozal striasyonlara karşılık gelmektedir. MRG' de izlenen periventriküler ependimal irregularite ve sinyal artışları ile arada kalan ependimal hipointensite "Dot-Dash" işareti olarak adlandırılır (39).

Akut dönemde T2A görüntülerde izlenen hiperintens lezyonların tamamı, lezyon etrafında ödem olduğundan demyelinizasyonu yansıtmaz. Akut inflamasyonda intravenöz gadolinyum verilmesi bilgi verici olur. Akut dönemde kontrast tutulmasının nedeni KBB' nin bozulmasıdır. Hastalığın aktivitesinin saptanmasında kontrastlı MRG bulguları klinik değerlendirmeden daha duyarlıdır. Kontrast tutulumu 4-8 hafta sürer. Kontrastlama homojen, ring veya nodüler olabilir. Lezyonların T1A görüntülerde hipointens görülmesi patolojik olarak artmış demyelinizasyon ve akson kaybını yansıtmaktadır. Lezyonların T1A görüntülerde BOS sinyal özelliğine ulaşması "black holes" olarak adlandırılır ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Akut lezyonu izleyen 5-6 ay içinde belirginleşir (39).

Hastalığın ilerlemesi ile kronik dönemde atrofi ile birlikte geniş demyelinizasyon alanları izlenir. Kronik dönemde bazal gangliyon, talamus, korteks ve subkortikal beyaz cevherde demir depolanmasına bağlı T2A görüntülerde sinyal azalması mevcuttur (38).

Spinal görüntülemeye lezyonların saptanmasında en duyarlı görüntüleme yöntemi MRG' dir. Lezyonlar sıklıkla servikal bölgededir. T2A görüntülerde yuvarlak hiperintens lezyonlar şeklindedir. Spesifik beyin lezyonları ile birlikte spinal lezyonlarında bulunması klinik tanıyı kuvvetlendirir (38).

MRG' de yeni lezyonların ortaya çıkışı, kaybolan lezyonun yeniden ortaya çıkması veya reaktivasyonu, eski lezyonların genişlemesi, lezyon çapında artış olsun

veya olmasının bir lezyonun kontrast tutması hastalık aktivasyonunu gösteren belirtilerdir (38).

5.7.3 Beyin omurilik sıvısı incelemeleri

MS erken tanı ve tedavisi için beyin omurilik sıvısında kronik inflamasyon varlığının gösterilmesi önemlidir. Kronik inflamatuvar reaksiyon oligoklonal band (OKB) ve/veya yüksek IgG indeksi ile gösterilir. Diğer tanı olasılıkları dışlanmalıdır. BOS' da MS açısından patognomonik bir belirteç yoktur. BOS' da hücre sayısı %50-60 hastada $5-35 \times 10^6/L$ ' dir. Hücre hakimiyeti %90 oranında lenfositlerdir. Glukoz ve laktat genellikle normaldir. BOS incelemesinde MS hastalarının %50' sinde total protein hafif yükselmiştir (50-70 mg/dl). MS' de tek ve en sabit laboratuvar bulgusu BOS' da artmış oligoklonal IgG' dir. İlk demiyelinizan olayda intratekal IgG artışının saptanmasının progresyonun habercisi olabileceği ve kötü prognozla eşlik edeceği öne sürülmüştür. İntratekal IgG sentezi kalitatif yöntem olan oligoklonal bant ve kantitatif yöntem olan IgG indeksi ile belirlenir. OKB hastalığın şiddeti, süresi ve aktivitesi ile ilişkili değildir. Diğer birçok kronik inflamatuvar hastalıkta gözlenebilir. IgG indeksi MS hastalarının %70' inde yüksektir. IgG indeksinin 0,7' nin üzerinde olması anlamlıdır (40).

5.7.4 Uyandırılmış Potansiyeller

Uyandırılmış Potansiyeller, MS' in tanı ve takibinde sık kullanılan elektrofizyolojik incelemelerdir. UP yanıtlarının anormal kabul edildiği durumlar cevapların yokluğu, latansların uzaması ve amplitüd düşüklüğüdür. Latansların uzaması iletim hızında yavaşlamanın belirtisidir ve en sık demiyelinizasyon nedeniyle oluşur. Demiyelinizasyonun nedenleri MS başta olmak üzere iskemi, travma ve diğer dejeneratif hastalıklardır (41).

Görsel uyandırılmış potansiyel (VEP) kayıtlarında elde edilen potansiyellerden en sabit ve değerlendirilebilir olanı P100 dalgasıdır. Yanıt alınamaması, P100 dalgasının latans ve amplitüd değerleri, şekli değerlendirme

ölçütüdür. Vizüel sisteme ait patoloji olmaksızın VEP patolojik olması SSS etkilenimine işaret edebilir. MS hastalarında görme yollarının en sık etkilenen parçası optik sinir ve maküler liflerdir. MS yada izole optik nöritli hastalarda patolojinin temel göstergesi P100 dalgasındaki latans uzamasıdır. Klinik olarak kesin MS olan olgularda optik nörit atağı olmaksızın VEP patolojisi saptanması subklinik olguların tesbitinde anlamlıdır. Akson hasarının elektrofizyolojik bulgusu olan amplitüd patolojileri uyandırılmış potansiyel çalışmaları ile incelenmiş ve klinik özürülük dereceleri ile karşılaştırılmıştır (41).

5.8 MS ve Magnetik Rezonans Spektroskopi

Manyetik rezonans spektroskopi tekniği 1940' larda geliştirilmiş olup, MRG incelemelerinde altta yatan patolojilerin biyokimyasal yapısını saptamak amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. Çözünür veya canlı dokudaki bilinmeyen bir örneğin kimyasal bileşenlerinin kantitatif analizini sağlar. Non- invaziv ve non-destrüktif bir yöntemdir (45). Klinik kullanımı tümör, inme, apse, demyelinizan hastalıklar, metabolik hastalıklar gibi intrakraniyal patolojilerde izlenen metabolit değişiklikleri saptama ve ayırıcı tanıları yapmaktır. Tümör evresini belirleme, tedavi planlama, tedaviye yanıt ve progresyonu izlemede de kullanılır. MS'li hastalarda normal görülen beyaz cevherde (NGBC), MRS bulguları birçok çalışmada kontrol gruplarından farklı bulunmuştur. Akut MS lezyonlarında kolin (Cho) ve laktat artmıştır. Bu artış inflamatuvar hücrel infiltrasyonu yansıtır. Kısa eko zamanlı spektroskopik incelemede lipid ve miyoinozitol (MI) artışı izlenebilir. Cho ve MI artışı fibriler gliosis ile uyumludur. Geniş akut demyelinizan lezyonlarda Cho azalmış görülebilir. Akut lezyonlarda akson hasarının henüz gelişmediğinin göstergesi olarak NAA normal olabilir. Akut dönemi takiben günler- haftalar içinde artmış laktat ve kreatin (Cr) rezonanslarında progresif azalma izlenebilir. Yapılan çalışmalarda NGBC' de ve kronik plaklarda NAA' da azalma izlenir. NAA' daki bu azalma geçirilmiş demyelinizasyondan sonra gelişen sekonder nöronal kayba bağlı irreversibl hasarı göstermektedir (46). Günümüzde NAA ölçümü aksonal kaybın en spesifik ölçütüdür. Lokal etkilere olduğu gibi Wallerian dejenerasyona bağlı uzak değişikliklere de duyarlıdır (45).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akson kaybının hastalığın başlangıcından itibaren geliştiği, fakat beyindeki kompensatuvar mekanizmalar nedeni ile klinik olarak sessiz kaldığı ve bu zedelenmenin lezyonlara uzak olan NGBC' de olabileceği bildirilmiştir (47). MRS çalışmalarında, MS lezyonlarında ve hatta NGBC' de NAA veya NAA/Cr oranlarında azalma gösterilerek, akson zedelenmesi veya kaybı olduğu bunun da hastalığın patolojik süreci ile ilintili olduğu gösterilmiştir. MS' de lezyonlara oranla normal görünümlü beyaz cevherin daha geniş yer kapladığı buradaki hafif bir patolojinin bile klinik gidişi anlamlı etkileyebileceği düşünülmektedir (48).

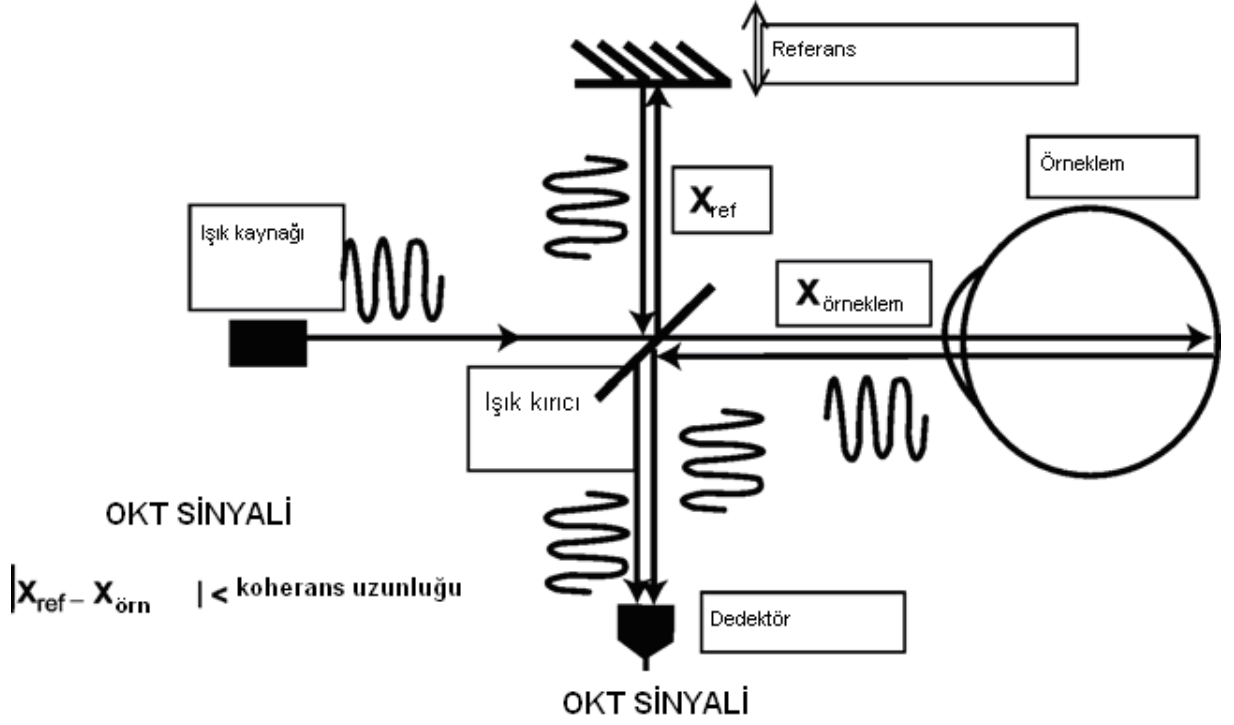
5.9 Optik koherens tomografi (OKT)

OKT, retina ve optik sinir başı hastalıklarının tanısında kullanılan oftalmolojik görüntüleme sistemidir. Bilinen ultrasonik sistemle benzerlik gösterir, ancak ses yerine ışık dalgası kullanır. Ayrıca USG (ultrasonografi) gibi göze direkt temas gerektirmeden minimal hasta rahatsızlığı ile arka segmentin tomografik tetkikine izin verir. USG 100 mikron çözünürlükle çalışırken, OKT 10 mikron çözünürlükle çalışır (49).

İlk kez 1991' de Huang ve ark. tarafından tanımlanan sistemin, yeni versiyonlarının geliştirilmesi ile kullanımı daha da yaygınlaşmıştır (49). OKT, düşük uyumlu interferometri prensibiyle dokunun çapraz-kesitsel görüntüsünü elde eder. İnfrarede yakın 820 nm dalga boyunda diod ışını kullanarak retinanın katmanlarından yansıyan ışın miktarına göre yüksek çözünürlükle imaj oluşturur (50).

Bir ışık kaynağından fundusa gönderilen ışık, ışık ayırıcı tarafından referans ışık ve ölçüm ışığı olarak iki parçaya bölünür. Ölçüm ışığı direkt olarak göze gönderilir ve retinal yapıların kalınlığına ve yansıtıcı özelliğine göre kırılarak geri yansır. Referans ışık ise devamlı pozisyon değiştiren referans aynadan yansıtılır. Yansıyan ışık ve referans ışık fotodedektör içinden geçirilerek karşılaştırılır. Elde edilen A-mod görüntüler birleştirilerek B-mod görüntü oluşturulur. Retinanın iki boyutlu haritası çıkarılır. Aynı zamanda retinadan yansıyan ışığın miktarına göre renk skalası oluşturulur. Yansıtıcı özelliği yüksek olan yapılar kırmızı-beyaz, düşük

olan yapılar mavi-siyah renk ile gösterilir. OKT'nin temel prensipleri şekil 1'de gösterilmiştir (51).

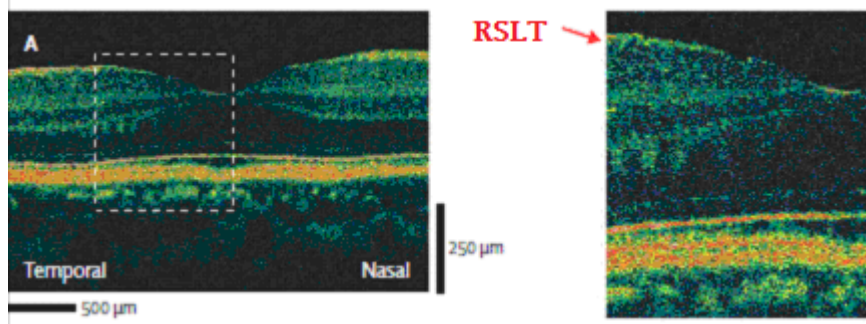


Şekil 1: OKT çalışma prensibi (51)

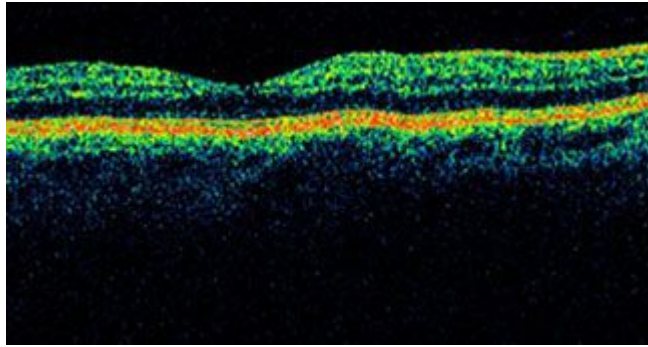
OKT teknolojisinin klinik kullanıma sunulan yeni modellerinde aksiyel çözünürlüğü 8-10 μm iken, transvers çözünürlüğü 20 μm ' dir. Bu yüksek çözünürlük sayesinde, parapapiller RSTL ve makuladaki retina kalınlığı analiz edilebilir ve 7-8 retina tabakası ayrıntılı olarak görüntülenebilir. OKT 3 ile 6 ayrı ölçümün ortalaması alınmaktadır. OKT 3, transvers yönde kesitlerle uzunlamasına ardışık tarama yaparak dokunun iki boyutlu görüntüsünü elde eder. Bu cihaz ile 128-768 adet aksiyel kesit alınabilir. Her bir aksiyel kesit, A-mod analogudur ve 2mm derinlikte 1024 noktasal veri içerir. Bilgisayar donanımlı sistem verileri otomatik olarak kaydeder ve seçilen

analiz yöntemi ile çözümler. Alınan imajlar arşivlenebilir ve renkli olarak yazdırılabilir. OKT 3' de pupilin 3 mm olması ölçüm için yeterlidir (51).

OKT tarama protokolleri, makula ve optik disk gibi özel retina bölgeleri hakkında güvenilir bilgi verirken, RSLT kalınlığını kantitatif olarak ölçer. RSLT, optik siniri oluşturmak üzere retinanın her yerinden optik diske uzanan ortalama 1 milyon adet gangliyon hücre aksonlarından oluşur. Retinada myelinsiz olan lifler, optik diskten geçtikten sonra myelinize olduğundan optik sinir çapı genişler. Sinir lifi tabakası diskin superotemporal ve inferotemporal kısımlarında en kalındır. OKT' de yüksek yansıtıcı özelliğe sahip olan RSLT, vitreoretinal ara yüzeyde kırmızı tabaka olarak görülür (şekil 2). OKT 3 yazılımı, retinal kalınlığı vitreoretinal ara yüzey ile retina pigment epitelinin üzerindeki fotoreseptörlerin iç ve dış segmentleri arasındaki mesafe olarak ölçer (şekil 3).



Şekil 2: OKT' de RSLT görünümü



Şekil 3: OKT' de makula görünümü

OKT 3, optik sinir başı sınırını, retina pigment epiteli (RPE) ve koryokapillarisin bittiği yerden ölçer. OKT 3 ile optik sinir başı taramasında, RPE' nin 150 µm önünde otomatik olarak çizilen paralel çizginin altındaki yapı disk çukurluğu olarak kabul edilirken , üstündeki yapı nöroretinal rim olarak kabul edilir

(51). Yapılan çalışmalarda OKT verileri ile histopatolojik bulgular arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir (52). Ayrıca OKT' nin tekrarlanan ölçümlerde aynı hastalarda farklı oftalmologlar tarafından yapılan retinal kalınlık ölçümlerinin benzer olduğu bilinmektedir (51).

Referans düzleme ihtiyaç göstermemesi, yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olması, gözün refraktif durumu, aksiyel uzunluğu ve nükleer skleroz gibi opasitelerden etkilenmemesi OKT 3' ün avantajlarıdır. OKT bugüne kadar çoğunlukla RSLT kalınlığında azalma, lokalize retinal kusurlar gösteren glokom hastalarında kullanılmıştır (53).

OKT ölçümünde hata kaynakları gözün tıbbi durumudur. Oküler ortamdaki opasite, katarakt, korneal haze, vitröz hemoroji, inflamatuvar reaksiyonlar verilerin yorumlanmasını etkileyebilir. Optik sinir anomalisi, glokom, retina hastalıkları, peripapiller retinal ödemde sonucu etkiler (53).

5.9.1 MS ve OKT

Görme sistemi genellikle MS'den etkilenir ve retina SSS' nin bir parçası olduğundan, gözler bize SSS'nin miyelinsiz aksonlarını doğrudan görselleştirme olanağı verir. Optik koherens tomografisi retina üzerine ON ve MS'nin etkisini retina sinir lif tabakası kalınlığını ölçerek değerlendirmede yeni, invaziv olmayan bir tanı aracı olarak ortaya çıkmaktadır (51).

Akson kaybı MS hastalığının seyrinde gözlenen önemli bir patolojidir. Optik nörit sonrası optik sinirde aksonal kaybın gerçekleştiği düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında optik sinir transeksiyonunun axonal azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yine histolojik olarak bu axonal kayıp ile OKT ölçümleri arasında yakın ilişki tesbit eden çalışmalar mevcuttur. OKT son yıllarda güncel olarak MS hastalarındaki axonal dejenerasyonun bir göstergesi olarak çalışılmaktadır (55). MS hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, optik nörit atağı geçirmiş gözlerde, diğer gözler ve kontrol gözlerle kıyasla elde edilen genel ortalama RSLT değerlerinde anlamlı azalma tesbit edilmiştir (56, 57). Bu çalışmalarda çıkan ortak sonuç, OKT' nin ON ve MS' de akson kaybını ölçmede ve tedavi etkinliğini izlemede etkin bir araç olarak işlev görebileceği şeklindedir.

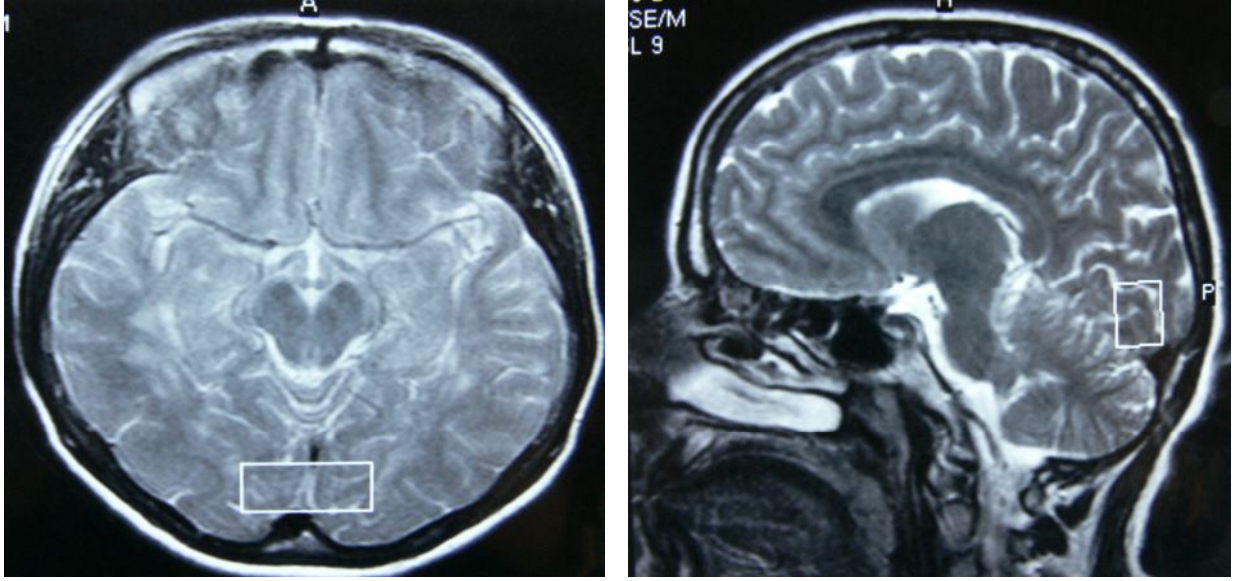
6. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Multipl Skleroz polikliniği tarafından Poser ölçütlerine ve Mc Donalds kriterlerine göre relapsing remiting ve sekonder progressif MS tanısı ile takipli 20-55 yaş arası 44 kadın, 17 erkek toplam 61 hasta ve 21 kadın, 4 erkek toplam 25 sağlıklı kontrol alındı. Klinik tiplerine göre alt gruplara ayrıldığında 42 hasta relapsing remiting ve 19 hasta sekonder progresif MS grubunda yer alıyordu. Hastalarda EDSS skoru 6 ve altında olması, hastaların ON dışı patolojilerinin olmaması (glokom, hipertansiyon, diabetes mellitus, travma, geçirilmiş operasyon) şartı arandı.

Çalışmaya alınan bütün hastalara ve sağlıklı gönüllülere, çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (2007/96 İAEK 14/1).

MS hastalarına ve sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna kraniyal MRG, P-MRS ve birbirini takip eden günler içerisinde OKT ve VEP incelemeleri yapıldı. Bütün hastaların hastalık süreleri, atak sayıları ve klinik özürllükleri EDSS değerleri ile belirlendi.

Hastalarda ve kontrol grubunda, kraniyal MRG ve single voxel P-MRS incelemeleri eş zamanlı olarak yapıldı. Kraniyal MRG, 1,5 T scanner (Philips Intera) kullanılarak, sagittal SE (spin echo) T1 ağırlıklı, tranverse SE T1 ağırlıklı ve FSE (fast spin echo), PD (proton density)-T2 ağırlıklı, koronal FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) görüntüleri alındı. Yağ baskılı transverse SE T1 ve koronal SE T1 görüntüleri intravenöz 0,1 mmol/kg gadopontetate dimeglumine verilmesinden sonra alındı. Single voxel P-MRS çalışmaları aynı ekipman kullanılarak yapıldı. Üç boyutlu TSE T2 kesitleri lezyon bulunmayan her iki oksipital lobu içeren beyaz ve gri cevher parankime voxel yerleştirilerek elde edildi (Şekil 4). Ortalama voxel alanı yaklaşık 8 cm³ olarak hesaplandı. TE değerleri 31, 136, 272 ms olarak seçildi. Ham verilerin makinada değerlendirilmesinden sonra, spektra kalitatif ve kantitatif olarak hesaplandı. NAA/Cr ve kolin/Cr değerleri, pik yapan bölgelerin oranları kullanılarak ölçüldü. Sağlıklı kontrol grubunun normal beyaz maddesi içinde aynı protokol uygulandı.



Şekil 4: MS hastasına ait MRS voksel işaretleme örneği

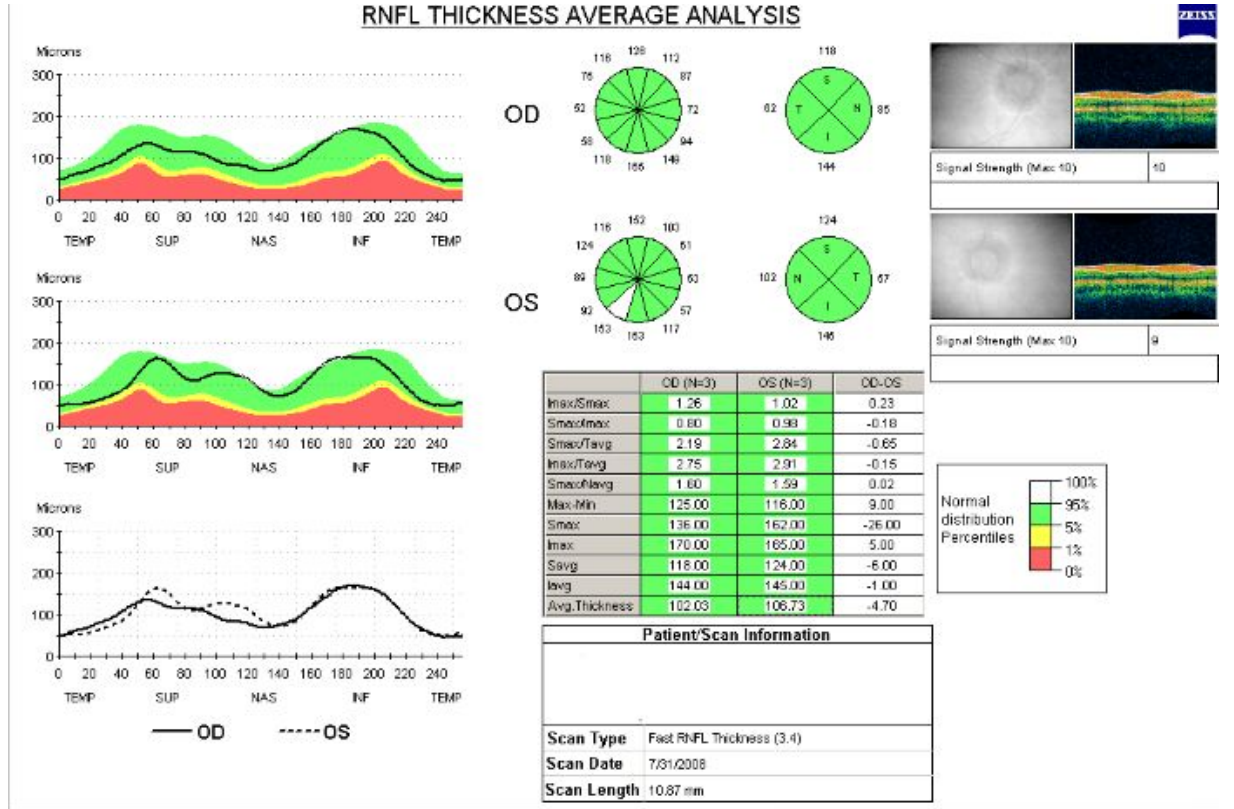
Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllülerin göz muayeneleri yapıldı. Ayrıntılı göz muayenesinin ardından her olgunun, Optik Koherens Tomografi (OKT model 3000, Carl Zeiss Meditec version 3.0 Dublin, CA, USA) ile RSLT, optik disk ve makula ölçümleri yapıldı. Görüntülerin sağlıklı elde edilebilmesi için pupil çapının 5mm ve üzeri olması tercih edildi. Pupilla genişletilmesi için % 2,5 fenilefrin ve % 0,5 tropikamid damlaları kullanıldı. Gözler, tetkik sırasında genişletilmiş pupilden gönderilmiş yeşil ışığa baktırılarak fikse edildi.

Çalışmada, parapapiller retina sinir lifi tabakası, hızlı RSLT kalınlık testi ile değerlendirildi. Her gözde, optik diskin etrafında 3,4 mm çapındaki halkada arka arkaya 3 dairesel tarama yapıldı. OKT 3 yazılımı tarafından görüntülerin ortalaması alınarak analiz için tek bir görüntü oluşturuldu. İlgili analiz protokolü seçilerek görüntü analiz edildi ve RSLT kalınlık parametreleri elde edildi. RSLT taramasında, RSLT kalınlık ortalaması dışında 4 ana kadrana ait ölçümlerin ortalaması (üst, nazal, temporal, alt) ve 12 saat kadrandaki ölçümlerin ortalaması tekerlek benzeri çizim ile ifade edilmiştir. OKT ile elde edilen RSLT kalınlık taramasının örneği şekil 4 'de gösterilmiştir.

RSLT parametreleri olarak; ortalama kalınlık (360° ölçüm), üst kadran kalınlığı (46-135 derece), nazal kadran kalınlığı (136-225 derece), alt kadran kalınlığı (226-315 derece), temporal kadran kalınlığı (316-45 derece) ve her bir 12

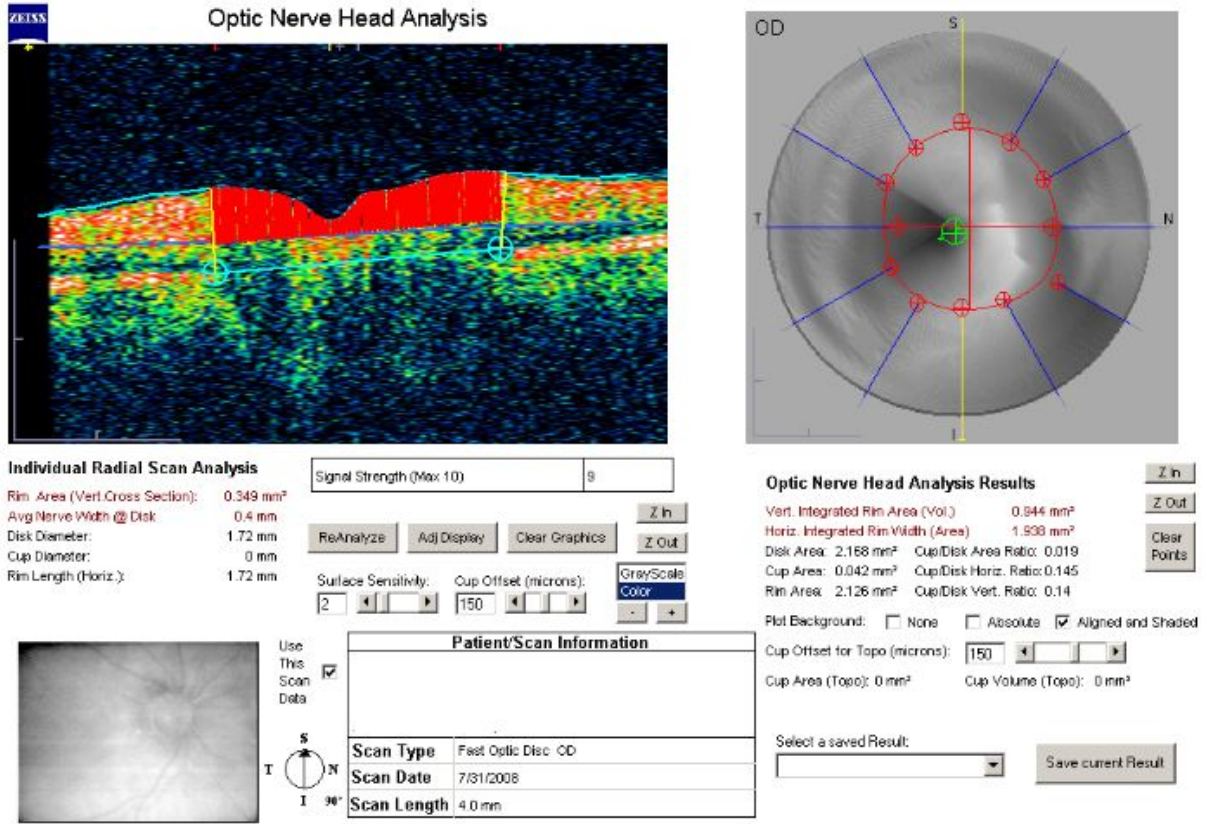
saat kadranındaki sinir lifi kalınlığı kullanıldı. Her iki gözün saat kadranındaki veriler; saat 3: nazal, saat 6: alt, saat 9: temporal, saat 12: üst kadran olacak şekilde girildi. Bu düzeni sağlamak için sağ gözün verileri saat yönünde girilirken, sol gözün verileri saatin ters yönünde girildi.

Şekil 5: Sağlıklı bireyde OKT ile elde edilen RSLT kalınlık taraması sonucu



Optik sinir başı ölçümü için, 6 adet radial taramadan oluşan, hızlı mod optik sinir başı (OSB) tarama (fast optic disk) kullanıldı. OKT ile yapılan optik sinir başı analizinde, elde edilen kesitlerde, retina pigment epitelinin bittiği yer otomatik olarak diskin sınırının bittiği yer olarak kabul edildi. Çalışmada kullanılan parametreler: disk alanı, çukurluk alanı, rim alanı, çukurluk/disk alanı, çukurluk/disk yatay ve dikey oranlarıdır.

Şekil 6: Sağlıklı bireyde OKT ile OSB tarama sonucu



Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrollerde makulayı değerlendirmek için hızlı mod maküler kalınlık (fast macular thickness) ölçümü kullanıldı. Merkezi foveadan geçmek üzere her biri arasında 30 derece açı olan 6 radial tarama uygulandı. Ölçümler analiz edilerek maküler kalınlık analizi çıkarıldı. OKT maküler haritasında makula, iç içe geçmiş 3 halka ile 3' e bölünmüştür. Haritadaki merkez 1mm. lik alan foveal alan olarak, hemen dışındaki 3mm çaplı halka iç makulayı, en dıştaki 6mm. çaplı halka ise dış makulayı gösterir. İç ve dış halkalar iki diagonal çizgi ile bölünerek, iç ve dış halkalarda 8 alan, santral halka ile toplam 9 maküler alan değerlendirilir. Çalışmada kullanılan parametreler: foveal kalınlık, temporal iç maküler kalınlık, üst iç maküler kalınlık, nazal iç maküler kalınlık, alt iç maküler kalınlık, temporal dış maküler kalınlık, üst dış maküler kalınlık, nazal dış maküler kalınlık, alt dış maküler kalınlık, fovea hacmi, temporal iç maküla hacmi, üst iç maküla hacmi, nazal iç maküla hacmi, alt iç maküla hacmi, temporal dış maküla

hacmi, üst dış maküla hacmi, nazal dış maküla hacmi, alt iç maküla hacmi ve total maküla hacmi idi.

MS' de özürllük durumu genişletilmiş özürllük durum ölçeği (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ile değerlendirilir. EDSS her basamağında artışla işlevlerdeki kötüleşmeyi gösteren 10 basamaklı bir ölçektir. Puan her altı sistemdeki puanlarla ifade edilen, yürüyebilirlik ve çalışma yeteneğinin ölçülmesine dayanır. 0 nörolojik muayenenin normal olduğunu gösterir. 1-3 hafif özürllük ve ona hiç bulgu eşlik etmemesi ya da yürümede minimal bozulmayı ifade eder. Bu puanlar işlevsel sistemlere dayanır. Piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşal, görşel, barsak ve mesane ve mental olmak üzere 7 işlevsel sistem vardır. 4.0-8.0 puanlar arası ambulasyon durumunu gösterir. 3.5-5.5 orta derecede bir özürllüğü gösterir ve yürümede belirgin bozulma mevcuttur. EDSS puanı 6.0 ise 100 m yürümek için bastona ihtiyaç duyar. 6.5 ise hasta çift taraflı desteğe ihtiyaç duyar. 8.0 puan tekerlekli sandelyeye bağımlılığı gösterir (82).

6.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda 61 MS hastasının 122 gözünün ve 25 sağlıklı bireyin 50 gözünün istatistiksel analizi SPSS 13.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Tüm olguların yaşları, MS hastalarının hastalık süreleri, atak sayıları ve EDSS değerleri, OKT ile yapılan RSLT, optik sinir, makula ölçümleri ve MRS ile elde edilen NAA/Cr, kolin/Cr oranları, VEP ile elde edilen latans ve amplütüd ölçümleri “ ortalama ± standart sapma” şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet karşılaştırılması ve gruplar arasında NAA/Cr, kolin/Cr ve VEP ile elde edilen latans ve amplütüd ölçümlerinin karşılaştırılması student t testi ile yapıldı. Sonuçlar. $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. OKT ile elde edilen RSLT, optik disk ve makula ölçümlerinin gruplar arası farklılığını değerlendirmede oneway –ANOVA varyans analizi kullanıldı. Farklılığı yaratan grubu belirlemek için Tukey Post Hoc testi kullanıldı. RSLT ölçümlerinin MS hastalarının yaş, hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS değerleri arasındaki korelasyon, RSLT ölçümlerinin MRS ile elde edilen NAA/Cr, kolin/Cr oranları ve VEP ile elde edilen latans, amplütüd ölçümleri arasındaki korelasyon ve total makuler volüm ile kadranlara göre RSLT ölçümü

arasındaki korelasyon Pearson korelasyon kat sayısı testi ile değerlendirildi. Korelasyon kat sayısı; $r=0.000-0.240$ arasında ise zayıf, $r=0.250-0.490$ arasında ise orta, $r=0.500-0.740$ arasında ise g¼çlü, $r=0.750-1.000$ arasında ise çok g¼çlü korelasyon olarak kabul edildi.

7. BULGULAR

Çalışmaya Mc Donald kriterlerine göre kesin multipl skleroz tanısı alan 44 kadın, 17 erkek toplam 61 hasta ve 21 kadın, 4 erkek toplam 25 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 86 hasta dahil edildi. 58 ON atağı geçirmeyen, 38 ON atağı geçiren, 26 diğer, 50 kontrol göz olmak üzere toplam 172 göz çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması ($36,81 \pm 8,48$ yıl), sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ($35,72 \pm 6,34$ yıl) idi (Tablo 7). Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). 42 hasta relapsing remitting form, 19 hasta sekonder progresif formdu. Ortalama hastalık süresi ON atağı olan multipl skleroz hastalarında ($7,34 \pm 4,52$ yıl), ON atağı olmayan multipl skleroz hastalarında ($4,82 \pm 3,38$ yıl) idi (Tablo 8). ON atağı olan MS hastalarında EDSS skoru ortalama ($2,39 \pm 1,63$), ON atağı olmayan MS hastalarında ($1,41 \pm 1,53$) idi (Tablo 8). ON atağı olan MS hastalarında atak sayısı ortalama ($3,93 \pm 1,80$), ON atağı olmayan MS hastalarında ($3,06 \pm 0,80$) idi (Tablo 8).

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubu Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Hasta (n= 61)	Kontrol (n= 25)
Kadın	44	21
Erkek	17	4

$p>0,05$

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Grubu Yaş Ortalaması

	Yaş ortalaması (yıl)
Hasta (n=61)	$36,81 \pm 8,48$
Kontrol (n=25)	$35,72 \pm 6,34$

$p>0,05$

Tablo 8: Hasta grubunda hastalık süresi, atak sayısı, EDSS Ortalamaları

MS hastası	Hastalık süresi	EDSS	Atak sayısı
ON atağı olan (n=32)	7,34 ± 4,52	2,39 ± 1,63	3,93 ± 1,80
ON atağı olmayan (n=29)	4,82 ± 3,38	1,41 ± 1,53	3,06 ± 0,80
Toplam (n=61)	6,14 ± 4,19	1,92 ± 1,65	3,52 ± 1,47

MS hastalarında ON atağı olan gözlerde ortalama disk alanı ($2,49 \pm 0,54$) mm², ON atağı olmayan gözlerde ($2,55 \pm 0,44$) mm², diğer gözlerde ($2,49 \pm 0,76$) mm² iken, kontrol grubunda ($2,67 \pm 0,48$) mm² olarak bulundu. OSB çukurluk alanı; ON atağı olan gözlerde ($0,88 \pm 0,54$) mm², ON atağı olmayan gözlerde ($0,90 \pm 0,69$) mm², diğer gözlerde ($0,87 \pm 0,60$) mm² iken, kontrol grubunda ($0,69 \pm 0,51$) mm² olarak bulundu. Rim alanı; ON atağı olan gözlerde ($1,60 \pm 0,59$) mm², ON atağı olmayan gözlerde ($1,66 \pm 0,60$) mm², diğer gözlerde ($1,61 \pm 0,61$) mm² iken, kontrol grubunda ($1,95 \pm 0,64$) mm² olarak bulundu. Çukurluk/disk oranı; ON atağı olan gözlerde ($0,35 \pm 0,19$) mm², ON atağı olmayan gözlerde ($0,33 \pm 0,22$) mm², diğer gözlerde ($0,34 \pm 0,19$) mm² iken, kontrol grubunda ($0,25 \pm 0,20$) mm² olarak bulundu. Çukurluk/disk yatay oranı; ON atağı olan gözlerde ($0,60 \pm 0,16$) mm², ON atağı olmayan gözlerde ($0,56 \pm 0,18$) mm², diğer gözlerde ($0,58 \pm 0,22$) mm² iken, kontrol grubunda ($0,51 \pm 0,20$) mm² olarak bulundu. Çukurluk/disk dikey oranı; ON atağı olan gözlerde ($0,54 \pm 0,17$) mm², ON atağı olmayan gözlerde ($0,52 \pm 0,19$) mm², diğer gözlerde ($0,50 \pm 0,20$) mm² iken, kontrol grubunda ($0,43 \pm 0,18$) mm² olarak saptandı.

Gruplar arasında ortalama disk alanı, OSB çukurluk alanı, çukurluk/disk alanı, çukurluk/disk yatay oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9). Çukurluk/disk dikey oranı, MS hastalarının ON atağı geçiren ve ON atağı olmayan gözlerinde kontrol grubuna göre daha geniş bulunurken ($p<0,05$),

rim alanı ON atağı olan MS hasta grubunda kontrol grubuna göre daha dar olarak bulundu ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: OKT ile elde edilen OSB parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	ON (+) gözler	ON (-) gözler	Diğer gözler	Kontrol	P değeri
Disk alanı(mm ²)	2,49 ± 0,54	2,55 ± 0,44	2,49 ± 0,76	2,67 ± 0,48	>0,05
Çukurluk alanı(mm ²)	0,88 ± 0,54	0,90 ± 0,69	0,87 ± 0,60	0,69 ± 0,51	>0,05
Rim alanı(mm ²)	1,60 ± 0,59	1,66 ± 0,60	1,61 ± 0,61	1,95 ± 0,64	0,041*
c/d alan oranı	0,35 ± 0,19	0,33 ± 0,22	0,34 ± 0,19	0,25 ± 0,20	>0,05
c/d yatay oranı	0,60 ± 0,16	0,56 ± 0,18	0,58 ± 0,22	0,51 ± 0,20	>0,05
c/d dikey oranı	0,54 ± 0,17	0,52 ± 0,19	0,50 ± 0,20	0,43 ± 0,18	0,019* 0,035****

c/d: çukurluk/disk

* kontrol ve ON atağı olan gözler arasındaki ilişki

**** kontrol ve ON atağı olmayan gözler arasındaki ilişki

MS hastalarında ON atağı olan gözlerde RSLT ($81,55 \pm 15,80$) μ (mikron), ON atağı olmayan gözlerde ($95,82 \pm 16,79$) μ , diğer gözlerde ($89,23 \pm 16,49$) μ iken, kontrol grubunda ($104,11 \pm 9,00$) μ idi. MS hastalarında ortalama RSLT ölçümlerinde, kontrol grubuna göre incelmeye saptanmış olup, bu incelmeye istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer gözlerde ortalama RSLT ölçümünde azalma olmakla birlikte ON atağı olan ve ON atağı olmayan gözlerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p<0,05$).

Tablo 10: Ortalama RSLT değerlerinin grupları arasında karşılaştırılması

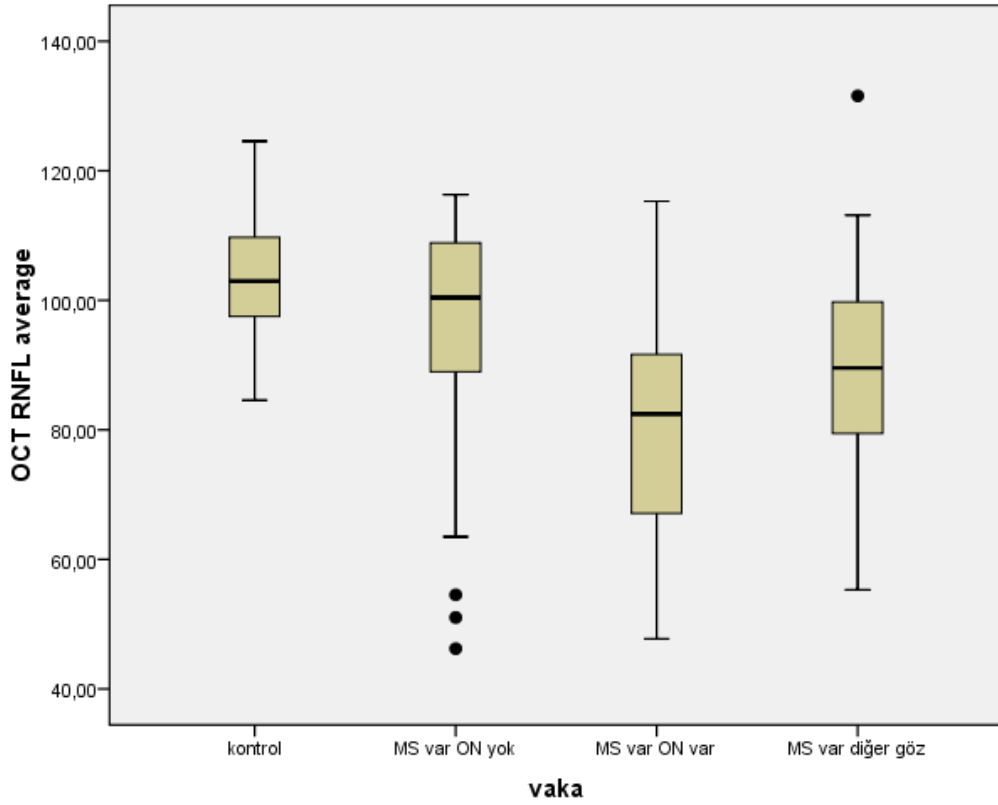
Kalınlık (μ)	ON (+) gözler	ON (-) gözler	Diğer gözler	Kontrol	P değeri
Ort. RSLT	81,55 ± 95,82	95,82 ± 16,79	89,23 ± 16,49	104,11 ± 9,00	0,000* 0,000** 0,000*** 0,020****

* kontrol ve ON atağı olan gözler arasındaki ilişki

** kontrol ve diğer gözler arasındaki ilişki

*** ON atağı olan ve ON atağı olmayan gözler arasındaki ilişki

**** kontrol ve ON atağı olmayan gözler arasındaki ilişki

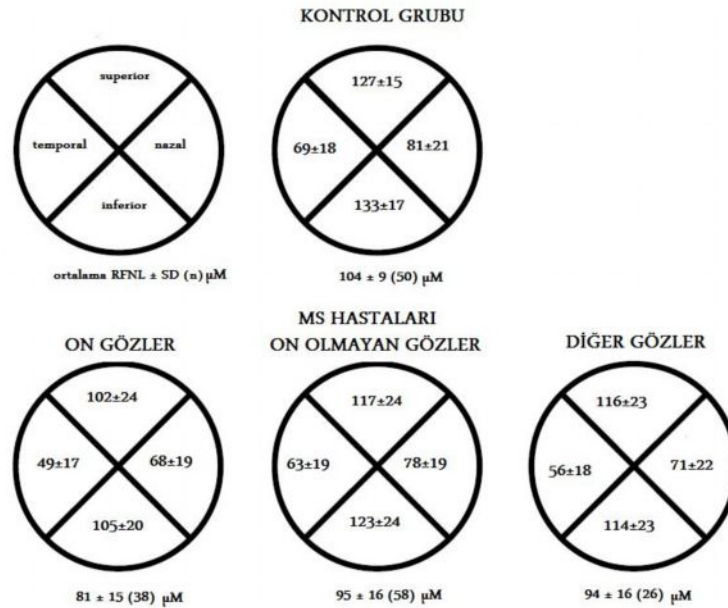


Şekil 7: Gruplar arasında ortalama RSLT ölçümü dağılımı

ON atağı olan gözlerde; üst kadran RSLT ($102,16 \pm 24,56$) μ , nazal kadran ($68,73 \pm 19,84$) μ , alt kadran ($105,55 \pm 20,64$) μ , temporal kadran ise ($49,57 \pm 17,63$) μ , ON atağı olmayan gözlerde; üst kadran RSLT ($117,08 \pm 24,00$) μ , nazal kadran ($78,94 \pm 19,45$) μ , alt kadran ($123,00 \pm 24,00$) μ , temporal kadran ise ($63,59 \pm 19,52$) μ , diğer gözlerde; üst kadran RSLT ($116,03 \pm 23,11$) μ , nazal kadran ($71,53 \pm 22,10$) μ , alt kadran ($114,76 \pm 23,96$) μ , temporal kadran ise ($56,84 \pm 18,19$) olarak ölçüldü. Kontrol grubunda üst kadran RSLT ($127,82 \pm 15,31$) μ , nazal kadran ($81,50 \pm 21,41$) μ , alt kadran ($133,00 \pm 17,75$) μ , temporal kadran ise ($69,50 \pm 18,21$) olarak saptandı.

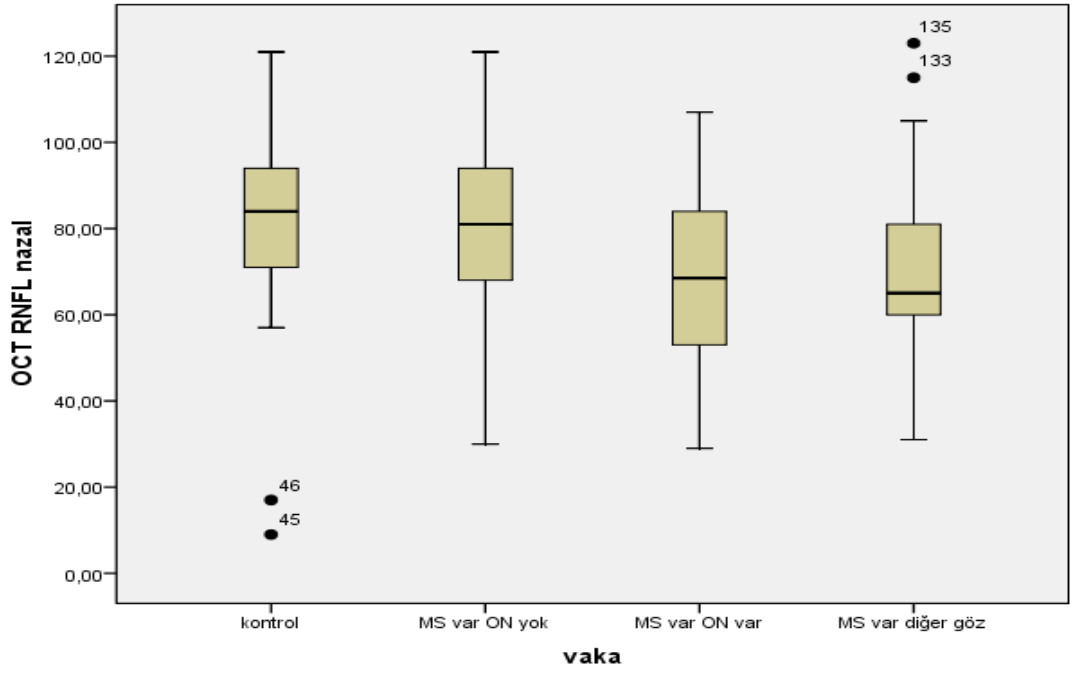
MS hastalarında RSLT ölçümlerinde tüm kadranlarda kontrol grubuna göre incelmeye saptanmış olup, bu incelmenin ON atağı olan gözlerde tüm kadranlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$). RSLT kalınlığında ki incelmeye, inferior ve temporal kadranlarda diğer gözler, kontrol grubuna göre ve superior, inferior ve temporal kadranlarda ON atağı olan gözler, ON atağı olmayan gözlerle göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 11: Kadranlara göre RSLT değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

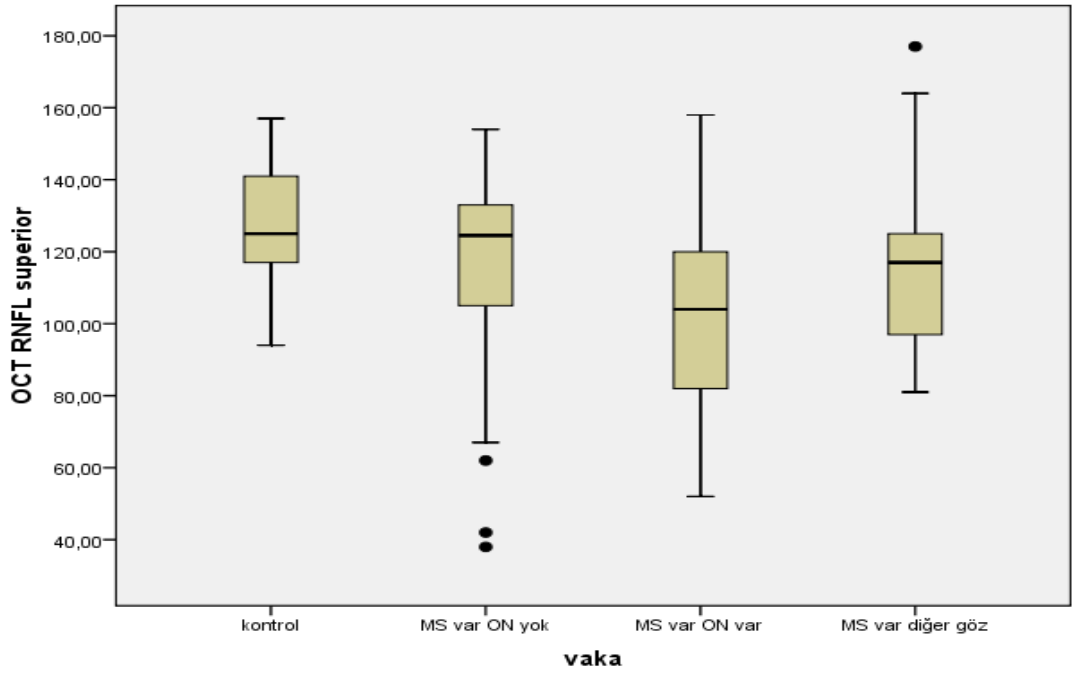


ON atağı olmayan gözlerde OKT ile elde edilen ortalama RSLT ölçümü ile yaş, hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS skoru arasında anlamlı zayıf negatif korelasyon (sırası ile; $r=-0,456$, $p=0,00$; $r=-0,429$, $p=0,01$; $r=-0,396$, $p=0,02$; $r=-0,402$, $p=0,02$) olduğu saptandı. Kontrol gözler, ON atağı olan ve diğer gözlerde ortalama RSLT ölçümü ile yaş, hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS skoru arasında bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

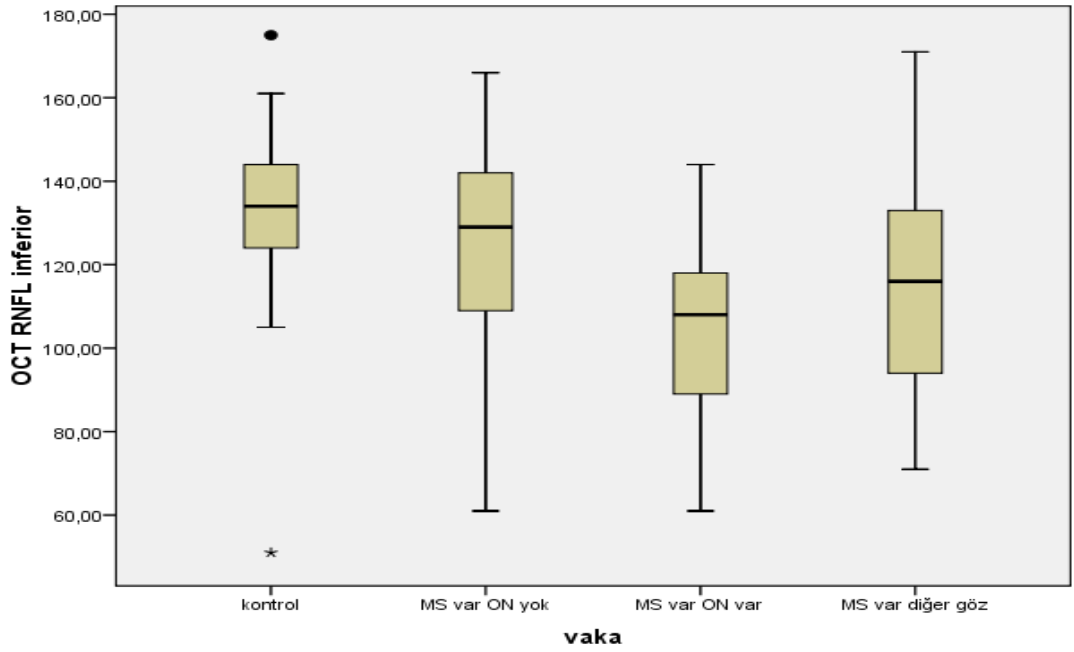
Saat kadranlarının MS hastaları ve kontrol grubuna göre durumu incelendiğinde; tüm saat kadranlarındaki RSLT ölçümlerinin MS hastalarında kontrol grubuna göre ince olduğu tesbit edildi. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12. saat kadranlarındaki RSLT ölçümlerindeki azalma ON atağı geçiren gözlerde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). 6, 7, 9 ve 11. saat kadranlarında diğer gözlerdeki RSLT ölçümlerindeki azalma kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi. Saat 12 kadranında ON atağı geçiren ve ON atağı geçirmeyen gözlerde, kontrol grubuna göre RSLT ölçümlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).



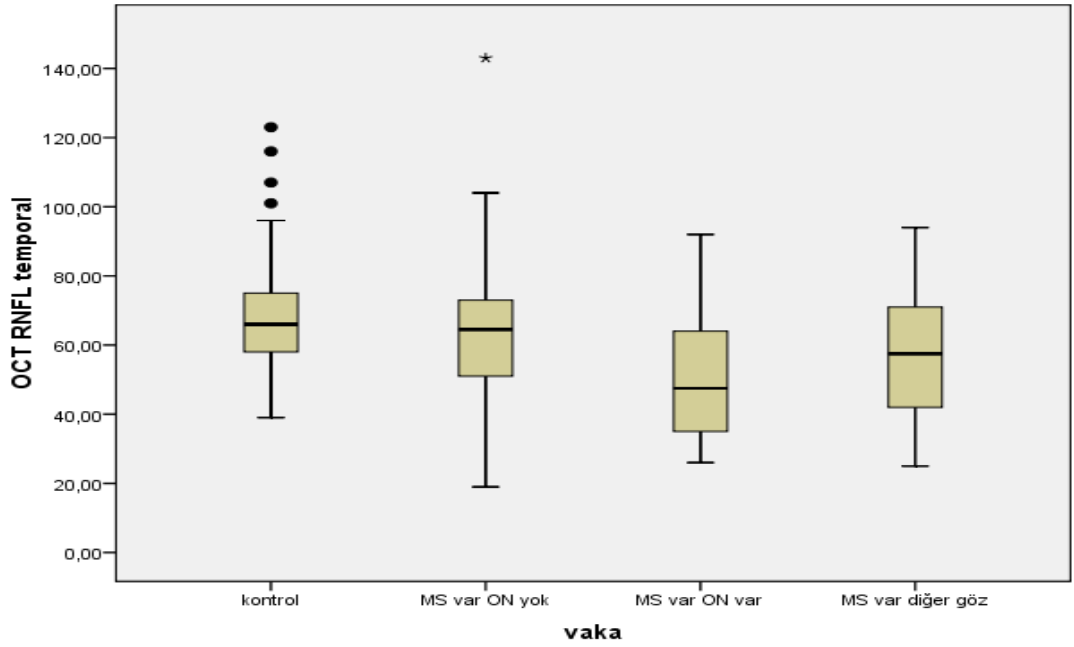
Şekil 8: Gruplar arası nazal RSLT ölçümü dağılımı



Şekil 9: Gruplar arası superior RSLT ölçümü dağılımı



Şekil 10: Gruplar arası inferior RSLT ölçümü dağılımı



Şekil 11: Gruplar arası temporal RSLT ölçümü dağılımı

Tablo 12: Ortalama RSLT ölçümü ile yaş, hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS arasındaki korelasyon

	Yaş	Hastalık süresi	Atak sayısı	EDSS
ON (-) gözler				
r	-0,456*	-0,429*	-0,396*	-0,402*
p	0,00	0,01	0,02	0,02
n	58	58	58	58
ON (+) gözler				
R	-0,138	-0,247	0,188	-,159
P	0,410	0,134	0,258	,339
n	38	38	38	38
Diğer gözler				
r	-0,228	-0,045	0,144	-0,220
P	0,263	0,812	0,483	0,281
n	26	26	26	26

*Zayıf korelasyon

Tablo 13: OKT ile elde edilen saat pozisyonlarına göre RSLT ölçümleri

RSLT saat kadranı	ON (+) gözler	ON (-) gözler	Diğer gözler	Kontrol	P değeri
12 (superior)	109,89 ± 30,96	117,89 ± 31,93	122,92 ± 27,58	132,42 ± 22,04	0,002* 0,044****
11	99,23 ± 30,20	120,08 ± 30,47	110,46 ± 27,98	129,46 ± 24,05	0,000* 0,031** 0,003***
10	58,44 ± 23,28	73,17 ± 22,36	66,19 ± 23,30	80,48 ± 22,67	0,000* 0,012***
9 (temporal)	39,89 ± 14,62	47,63 ± 13,51	42,88 ± 13,07	53,06 ± 14,30	0,000* 0,015** 0,042***
8	50,68 ± 19,81	67,36 ± 19,62	61,42 ± 25,19	74,88 ± 22,10	0,000* 0,048** 0,001***
7	100,92 ± 32,62	128,20 ± 24,25	111,19 ± 27,55	139,74 ± 28,50	0,000* 0,000** 0,000***
6 (inferior)	117,13 ± 23,81	135,55 ± 31,89	125,84 ± 29,56	146,98 ± 19,48	0,000* 0,007** 0,006***
5	98,50 ± 27,14	111,13 ± 30,96	105,96 ± 30,88	118,14 ± 22,88	0,007*
4	68,78 ± 22,90	78,32 ± 22,88	73,38 ± 20,91	84,64 ± 23,82	0,008*
3 (nazal)	55,55 ± 18,19	61,62 ± 18,58	55,57 ± 23,01	64,50 ± 17,95	>0,05
2	83,71 ± 27,07	94,96 ± 23,28	85,53 ± 27,60	95,40 ± 28,00	>0,05
1	97,55 ± 29,02	113,39 ± 25,92	107,88 ± 25,54	121,58 ± 27,33	0,000* 0,028***

* kontrol ve ON atağı olan gözler arasındaki ilişki

** kontrol ve diğer gözler arasındaki ilişki

*** ON atağı olan ve ON atağı olmayan gözler arasındaki ilişki

**** kontrol ve ON atağı olmayan gözler arasındaki ilişki

Makula kalınlık ölçümleri MS hastalarının gözlerinde kontrol grubuna göre ince bulunurken MS hastalarında da ON atağı olan ve diğer gözlerde ON atağı olmayan gözlere göre daha ince ölçüldü. Gruplar arasında makula kalınlık ölçümleri varyans analizi ile karşılaştırıldığında (Oneway-ANOVA) (Tablo 14); temporal iç makula, superior iç makula, nazal iç makula ve inferior iç makula, temporal dış makula, superior dış makula, nazal dış makula ve inferior dış makula kalınlığı kontrol gözler ile on atağı olan gözler ve diğer gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Temporal iç makula, superior iç makula, inferior iç makula, temporal dış makula, superior dış makula, nazal dış makula ve inferior dış makula kalınlığı ON atağı olan ve ON atağı olmayan gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Nazal iç makula, superior dış makula ve nazal dış makula kalınlığı kontrol ve ON atağı olmayan gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Foveal kalınlık ölçümü; Kontrol grubu ile ON atağı olan ve diğer gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi ($p<0.05$).

Makula volüm ölçümleri, MS hastalarının gözlerinde kontrol grubuna göre azalma bulunurken MS hastalarında da ON atağı olan ve diğer gözlerde ON atağı olmayan gözlere göre değerler daha az ölçüldü. Gruplar arasında makula hacim ölçümleri varyans analizi ile karşılaştırıldığında (Oneway-ANOVA) (Tablo 15); temporal iç makula, superior iç makula, nazal iç makula ve inferior iç makula, superior dış makula, nazal dış makula ve inferior dış makula volümü kontrol gözler ile ON atağı olan gözler ve diğer gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Temporal dış makula ise kontrol ve ON atağı olan gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Inferior dış makula hariç diğer tüm makula volüm ölçümlerinde ON atağı olan ve ON atağı olmayan gözler arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Total maküler hacim ölçümünde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Fovea hacmi ölçümünde ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

MS hastalarının gözlerinde OKT ile elde edilen total maküler volüm ölçümü ile ortalama RSLT ölçümü arasında anlamlı iyi derecede korelasyon bulundu. Kadranlara göre korelasyon değerlendirildiğinde, ON atağı olmayan gözlerde; total

maküler volüm ölçümü ile tüm kadran RSLT ölçümleri arasında anlamlı iyi derecede korelasyon (sırası ile; $r=0,604$, $p=0,00$; $r=0,569$, $p=0,00$; $r=0,674$, $p=0,00$; $r=0,382$, $p=0,00$) olduğu bulundu. ON atağı olan gözlerde total maküler volüm ölçümü ile superior, inferior ve temporal RSLT ölçümleri arasında (sırası ile; $r=0,520$, $p=0,00$; $r=0,660$, $p=0,00$; $r=0,705$, $p=0,00$) ve diğer gözlerde; total maküler volüm ölçümü ile inferior ve temporal RSLT ölçümleri arasında (sırası ile; $r=0,676$, $p=0,00$; $r=0,712$, $p=0,00$) anlamlı iyi derecede korelasyon saptandı (Tablo 16).

Tablo 14: OKT ile elde edilen makula kalınlık ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Ölçüm	ON (+) gözler	ON (-) gözler	Diğer gözler	Kontrol	P değeri
Kalınlık (µM)					
Fovea	202,71 ± 26,20	211,47 ± 20,15	203,53 ± 24,30	220,18 ± 25,05	0.004* 0.021**
Temporal iç makula	229,02 ± 18,02	247,17 ± 18,44	237,42 ± 21,89	253,48 ± 17,21	0.000* 0.003** 0.000***
Superior iç makula	243,26 ± 22,85	259,81 ± 20,28	253,15 ± 26,03	270,98 ± 17,97	0.000* 0.004** 0.035***
Nazal iç makula	241,10 ± 22,91	258,10 ± 19,50	247,69 ± 27,60	268,74 ± 17,98	0.000* 0.004** 0.001****
İnferior iç makula	226,10 ± 21,75	242,55 ± 18,47	232,65 ± 26,00	248,38 ± 18,99	0.000* 0.010** 0.001***
Temporal dış makula	206,34 ± 17,40	215,62 ± 14,08	212,26 ± 17,29	222,44 ± 15,23	0.000* 0.040** 0.026***
Superior dış makula	209,05 ± 18,20	219,74 ± 16,18	216,15 ± 19,67	229,90 ± 15,06	0.000* 0.005** 0.015*** 0.012****
Nazal dış makula	227,97 ± 22,64	242,93 ± 22,55	236,23 ± 25,93	257,60 ± 14,40	0.000* 0.000** 0.005*** 0.002****
İnferior dış makula	217,94 ± 22,78	236,74 ± 22,21	230,46 ± 19,75	245,84 ± 3,79	0.000* 0.009** 0.000***

* kontrol ve ON atağı olan gözler arasındaki ilişki

** kontrol ve diğer gözler arasındaki ilişki

*** ON atağı olan ve ON atağı olmayan gözler arasındaki ilişki

**** kontrol ve ON atağı olmayan gözler arasındaki ilişki

Tablo 15: OKT ile elde edilen makula volüm ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Ölçüm	ON (+) gözler	ON (-) gözler	Diğer gözler	Kontrol	P değeri
Hacim (mm ³)					
Fovea	0,15 ± 0,02	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,20 ± 0,20	>0,05
Temporai iç makula	0,35 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,39 ± 0,02	0.000* 0.003** 0.000***
Superior iç makula	0,37 ± 0,03	0,40 ± 0,03	0,39 ± 0,04	0,42 ± 0,27	0.000* 0.005** 0.002*** 0.045****
Nazal iç makula	0,37 ± 0,03	0,40 ± 0,03	0,38 ± 0,04	0,41 ± 0,02	0.000* 0.000** 0.000***
İnferior iç makula	0,35 ± 0,03	0,37 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0.000* 0.011** 0.001***
Temporal dış makula	1,09 ± 0,09	1,14 ± 0,09	1,12 ± 0,09	1,17 ± 0,08	0.000* 0.016***
Superior dış makula	1,10 ± 0,09	1,16 ± 0,08	1,14 ± 0,10	1,21 ± 0,08	0.000* 0.004** 0.014***
Nazal dış makula	1,20 ± 0,11	1,28 ± 0,11	1,25 ± 0,13	1,36 ± 0,07	0.000* 0.000** 0.004***
İnferior dış makula	1,15 ± 0,12	1,25 ± 0,11	1,22 ± 0,10	1,30 ± 0,07	0.000* 0.010**
Total makuler volüm	6,20 ± 0,50	6,61 ± 0,48	6,43 ± 0,56	6,88 ± 0,37	0.000* 0.001** 0.000*** 0.016****

* kontrol ve ON atağı olan gözler arasındaki ilişki

** kontrol ve diğer gözler arasındaki ilişki

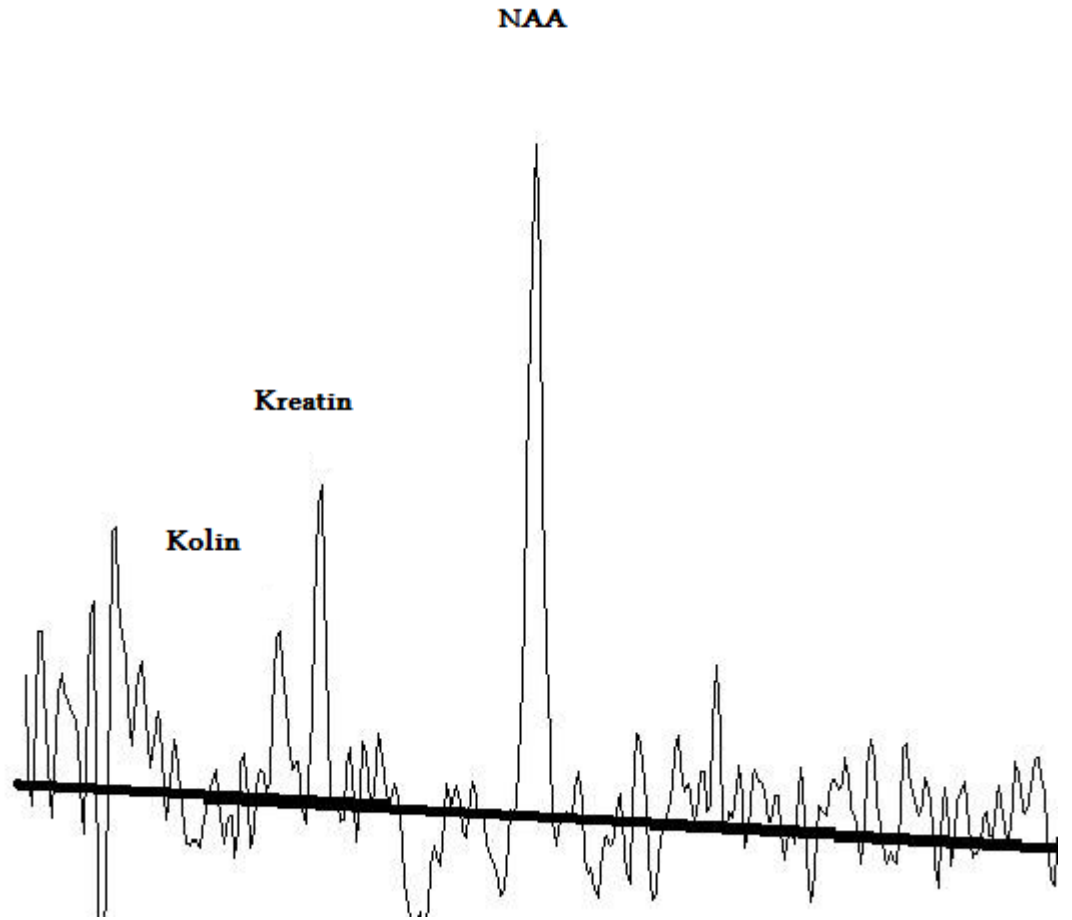
*** ON atağı olan ve ON atağı olmayan gözler arasındaki ilişki

**** kontrol ve ON atağı olmayan gözler arasındaki ilişki

Tablo 16: OKT total makuler volüm ile ortalama ve kadranlara göre RSLT ölçümü arasındaki korelasyon

	Ort. RSLT	Superior RSLT	Nazal RSLT	İnferior RSLT	Temporal RSLT
Kontrol					
r	0,730	-0,110	-0,162	-0,77	0,225
p	0,616	0,449	0,260	0,593	0,116
n	50	50	50	50	50
ON (-) gözler					
r	0,753	0,604	0,569	0,674	0,382
p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003
n	58	58	58	58	58
ON (+) gözler					
r	0,700	0,520	0,276	0,660	0,705
p	0,000	0,001	0,093	0,000	0,000
n	38	38	38	38	38
Diğer gözler					
r	0,689	0,426	0,386	0,676	0,712
p	0,000	0,30	0,51	0,000	0,000
n	26	26	26	26	26

MRS ile normal görünümlü beyaz cevherden elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranları MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında student t testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 17). MS hastalarının tiplerine göre NAA/Cr ve kolin/Cr oranları bakıldığında yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18). MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranları, varyans analizi ile karşılaştırıldığında (Oneway-ANOVA) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).



Şekil 12: MRS ile elde edilen NAA, kreatin ve kolin metabolitlerin görünümü

OKT ile elde edilen ortalama RSLT ölçümü ile NAA/Cr oranları arasında, ON atağı olmayan gözlerde zayıf korelasyon ($r=0,280$, $p=0,033$) olduğu bulundu. OKT ile elde edilen ortalama RSLT ölçümü ile kolin/Cr oranları arasında kontrol

grubunda anlamlı zayıf negatif korelasyon ($r=-0,309$, $p=0,029$) olduğu bulundu. Kontrol gözler, ON atağı olan ve diğer gözlerde ortalama RSLT ölçümü ile NAA/Cr oranları arasında bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). ON atağı olan ve olmayan gözler, diğer gözlerde ortalama RSLT ölçümü ile kolin/Cr oranları arasında bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 17: MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranlarının MS ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Oran	MS grubu (n=61)	Kontrol grubu (n=25)	P değeri
NAA/Cr	2,41 ± 0,52	2,45 ± 2,27	>0.05
Kolin/Cr	0,76 ± 0,13	0,76 ± 0,12	>0.05

Tablo 18: MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranlarının MS tipine göre karşılaştırılması

Oran	RRMS (n=44)	SPMS (n=17)	P değeri
NAA/Cr	2,45 ± 0,56	2,31 ± 0,39	>0.05
Kolin/Cr	0,76 ± 0,13	0,76 ± 0,10	>0.05

Tablo 19: MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranlarının gruplar arası karşılaştırılması

Oran	ON (+) gözler	ON (-) gözler	Diğer gözler	Kontrol	P değeri
NAA/Cr	2,38 ± 0,40	2,46 ± 0,65	2,34 ± 0,30	2,45 ± 0,26	>0.05
Kolin/Cr	0,77 ± 0,83	0,74 ± 1,17	0,78 ± 0,69	0,76 ± 0,11	>0.05

Tablo 20: OKT ortalama RSLT ölçümü ile NAA/Cr ve kolin/Cr oranları arasındaki korelasyon

	NAA/Cr	kolin/Cr
Kontrol		
r	-,257	-,309*
P	,072	,029
n	50	50
ON (-) gözler		
r	,280*	,255
p	,033	,053
n	58	58
ON (+) gözler		
r	,129	-,159
p	,442	,339
n	38	38
Diğer gözler		
R	,371	-,313
P	,062	,119
n	26	26

VEP latans ölçümleri ve amplitüd ölçümleri varyans analizi ile karşılaştırıldığında; VEP latans ölçümleri, ON atağı olan ve ON atağı olmayan gözlerde kontrol gözlere göre uzamış bulunurken ($p<0,05$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). VEP amplitüd ölçümlerinde ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 21). Gruplar arasında ortalama RSLT ölçümü ile VEP latans ve VEP amplitüd ölçümü arasında korelasyon bulunmadı ($p<0,05$) (Tablo 22).

Tablo 21: VEP latans ve amplitüd ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Ölçüm	ON (+) gözler	ON (-) gözler	Diğer gözler	Kontrol	P değeri
VEP latans	126,94 ± 15,02	123,34 ± 15,04	120,23 ± 28,70	110,61 ± 15,68	0.000* 0.002****
VEP amplitüd	12,38 ± 6,07	12,45 ± 6,33	11,55 ± 4,95	12,98 ± 6,23	>0.05

Tablo 22: OKT ortalama RSLT ölçümü ile VEP latans ve VEP amplitüd ölçümü arasındaki korelasyon

	VEP Latans	VEP amplitüd
Kontrol		
r	-,083	,221
p	,567	1,22
n	50	50
ON (-) gözler		
r	-,046	,08
p	,730	,953
n	58	58
ON (+) gözler		
r	-,125	-,191
p	,456	,250
n	38	38
Diğer gözler		
r	-,330	,85
p	,871	,678
n	26	26

8. TARTIŞMA

MS hastaları uzun dönem MRG ile saptanan lezyon yükü ile değerlendirilmiştir, fakat daha yeni araştırmalar nörolojik bozukluk ile MRG ile saptanan beyin atrofisinin daha güçlü ilişkisini göstermektedir. Lezyon yükü kısmen beyin atrofisi ile ilişkili görünmektedir, bu durum demyelinizasyon dışındaki mekanizmaların beyin atrofisine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Nöropatolojik çalışmalar bu atrofi bulgularını doğrulamıştır ve MS lezyonlarında atrofisinin kısmen demyelinizasyon nedeniyle görülebileceğini, fakat akson kaybının da beyin atrofisine katkıda bulunduğunu göstermiştir (58). MS lezyonlarında, akson hasarının hem aktif hem de kronik lezyonlarda görüldüğü ve sonrasında aksonal dejenerasyonun gerçekleştiği bilinmektedir (18). Nöronal dokunun bu aksonal dejenerasyon süreci MS' de hastalığın mevcut durumu, seyri ve erken tedavinin etkilerini izleme açısından önemli bir göstergedir (59, 60).

MR görüntüleme, MS' de sıklıkla akson kaybı ve demyelinizasyonun gösterilmesinde etkin bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. MS hastalarında akson kaybı ile EDSS ile ölçülen işlevsel yeti yitimi arasındaki korelasyon birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu durum akson kaybının hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğunu ve hastalık patolojisinin erken döneminde görülen bir olay olduğunu düşündürmektedir. Günümüzde farklı MRG teknikleri akson kaybının gösterilmesinde kullanılmaktadır (51).

Manyetizasyon transfer oranı (MTO), MS'deki bağlı protonlar ile serbest protonlar arasındaki değiş tokuşun görüntülenmesinden ibarettir. MTO sinyali için serbest protonlar ile değiş tokuşun olabilmesi için protonların yapısal bir matris içinde olmasını gerektirir (büyük ölçüde su içerisinde) ve bundan dolayı geleneksel MRG'e göre tutulumun olmadığı ak madde ve aksonlar hakkında daha fazla bilgi verir. MTO sinyalinin kaybı SSS'deki doku hasarı hakkında sayısal bir ölçüt sağlar. MTO sinyal kaybının yeti kaybındaki ilerleme ile korelasyonu beklenenden daha düşük olmuştur (51).

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), su moleküllerinin difüzyonundaki rastlantısallığın temel alınarak aksonların görselleştirildiği bir yöntemdir. Akson lifleri boyunca suyun hareketi oldukça kısıtlıdır ve bu "anizotropi" olarak bilinen

kısıtlılık MRG kullanılarak tesbit edilebilmektedir. DTG ile tespit edilen değişiklikler akson bütünlüğü ile ilişkili olan patolojik süreçler dışındaki süreçleri de yansıtabilmektedir (51).

P-MRS ise belirli metabolitlerin yerleşimi ve yoğunluğunu temel alan patolojik değişiklikleri ölçmektedir. Beyinde tespit edilebilen ana metabolit, nöron ve akson bütünlüğünün bir belirteci olan NAA'dır. Günümüzde NAA ölçümü aksonal kaybın en spesifik ölçütüdür. Akut dönemi takiben günler- haftalar içinde artmış laktat, kolin ve kreatin rezonanslarında progresif azalma izlenebilir. Yapılan çalışmalarda NGBC' de ve kronik plaklarda NAA' da azalma izlenir. NAA' daki bu azalma geçirilmiş demyelinizasyondan sonra gelişen sekonder nöronal kayba bağlı irreversibl hasarı göstermektedir (46). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akson kaybının hastalığın başlangıcından itibaren geliştiği, fakat beyindeki kompensatuvar mekanizmalar nedeni ile klinik olarak sessiz kaldığı ve bu zedelenmenin lezyonlara uzak olan NGBC'de olabileceği bildirilmiştir (47). MRS çalışmalarında, MS lezyonlarında ve hatta normal görünümlü beyaz madde de NAA veya NAA/kreatin oranlarında azalma gösterilerek, akson zedelenmesi veya kaybı olduğu bunun da hastalığın patolojik süreci ile ilintili olduğu gösterilmiştir. MS' de lezyonlara oranla normal görünümlü beyaz cevherin daha geniş yer kapladığı buradaki hafif bir patolojinin bile klinik gidişi anlamlı etkileyebileceği düşünülmektedir (48).

Nikola De Stefano ve arkadaşları, 29 relapsing remiting ve sekonder progresif MS hastasında 30 aylık takip süreli çalışma yapmışlar. 6-8 aylık periyotlarla konvensiyonel MRG ve single voxel proton MRS görüntüleri alınan hastalara eş zamanlı klinik değerlendirme yapılmıştır. Çalışmanın başlangıcında beyin NAA/Cr rezonans yoğunluk oranı MS grupları için belirgin düşük bulunmuş (kontrol = 2.93 ± 0.2 , hasta = 2.56 ± 0.4 , $p < 0.005$) ancak relapsing ve sekonder progresif subgruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Takip süresi sonrası, 11 relapsing MS hastasında beyin NAA/Cr oranında belirgin azalma (%8) eğilimi izlenmiş ve bu anlamlı kabul edilmiştir. Bu hastalarda beyin NAA/Cr oranı ile EDSS skoru arasında önemli korelasyon ($p < 0.001$) görülmüştür. Klinik korelasyon 30 aylık takip periyodunun sonunda 11 hastanın 7'sinde daha belirgin bulunmuş. T2 ağırlıklı lezyon volümündeki artış, hasta grubunda ve farklı subgrupları arasında dizabilite yönünden korelasyon göstermemiştir. Bu durum konvensiyonel MRG

tekniklerine göre, NAA' ın hastalık özürlülük takibinde iyi bir gösterge olabileceğini göstermiştir (61).

Davie ve arkadaşlarının, 31 MS hastasında yaptıkları çalışmada, hastalar dört gruba ayrılmışlar ve yüksek sinyal alanlarında NAA konsantrasyonuna bakılmıştır. Relapsing remiting MS olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (ortalama 11,97 mm, aralığı 10,55 mm-14,5 mm) NAA konsantrasyonunda anlamlı azalma saptanmış. Sekonder progresif MS hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine NAA' da son derece anlamlı azalma izlenmiştir. Primer progresif MS olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin NAA' da anlamlı azalma izlenmişlerdir. Benign hastalığı olan hastalarda, NAA' da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulmamışlardır. Bening seyirli 5 MS hastasında NGBC' de kontrol grubuna göre NAA düzeylerinde anlamlı fark görmemişlerdir. PPMS hastalarında NGBC' de kontrol grubu ile kıyaslandığında NAA' da anlamlı azalma görmüşlerdir. Tesbit edilen NAA konsantrasyonu ile EDSS skoru arasında ters korelasyon bulunmuşlardır (62).

Siobhan M. Leary ve arkadaşlarının, 24 primer progresif MS hastasında ve yaş eşleştirmeli kontrol grubunda NGBC' de MRS' de NAA ve N asetil aspartil glutamat konsantrasyonları ölçülmüş. 18 hasta ve tüm kontrollerde metabolitlerin mutlak konsantrasyonları ve kreatin' e oranları hesaplanmıştır. NA konsantrasyonu ve NA/Cr oranı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Gruplar arasında absolu Cr konsantrasyonunda anlamlı fark bulmamışlardır. Bu çalışmada elde edilen veriler primer progresif MS' de axonal kaybın varlığını desteklemektedir (63).

Sarchielli ve arkadaşları, 27 RRMS ve 13 SPMS olan MS hasta grubunda MRS ile normal görünümlü beyaz maddede NAA, kolin, kreatin ve fosfokreatin düzeyleri çalışmışlardır. Elde edilen veriler yaşa göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Progresif MS hastalarında daha belirgin olmak üzere kontrol grubuna oranla tüm hastalarda, beyin frontal ve parietal alanlarında NGBC' de NAA düzeyinde anlamlı azalma bulmuşlardır. NGBC' deki NAA konsantrasyonundaki azalma EDSS skoru ve lezyon yükü ile korelasyon içinde olup, kreatin ve kolin konsantrasyonunda önemli değişiklik bulunmamıştır. Bu bulgular

MS patolojisinin tek başına lezyon yükü ve miyelin kaybı ile sınırlı olmadığını, patogenezin bir heterojeniteye sahip olduğunu göstermektedir (64).

Mostert ve arkadaşları, 35 MS hastalarında NAA/Cr oranlarının MRS ile kısa süreli tekrarlanabilirliğine yönelik çalışma yapmışlar. 15 ve 20 kişi olacak şekilde hastalar 2 grup olarak ayrılmıştır. Grup 1' in NAA/Cr değerleri H-MRS görüntüleme ile sentrum semiovale ile kısmen lateral ventrikülden, grup 2'nin NAA/Cr değerleri ise ventrikül yapısının dahil edilmediği alandan elde edilmiştir. NAA/Cr ölçümlerinin kısa dönem tekrarlanabilirliğini araştırmak için hastalar 4 hafta ara ile 2 kez taranmış ve NAA/Cr ve kolin/Cr için gri maddede 12, beyaz maddede 24 voxel belirlenmiştir. Ortalama NAA/Cr oranları beyaz ve gri maddenin her ikisinde de 4 hafta sonunda değişmemiştir. NAA/Cr oranlarında, toplam 4 haftalık tekrarlanabilirliğin varyasyon katsayısı olarak ifadesi, gri maddede %4.8, beyaz maddede %3.5 olarak bulunmuştur. Çalışmada sentrum semiovale için NAA/Cr oranlarının tekrarlanabilirliği açısından sonuçlar değerli bulunmuştur (65).

Ponnada A Narayana ve arkadaşları, PPMS hastalarında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada hastalarda lezyon alanında ve normal görünümlü beyaz ve gri maddeyi içeren parankim dokusunda NAA/Cr ve kolin/Cr oranlarını çalışmışlar. NAA/Cr oranı PPMS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunurken, kolin/Cr oranında anlamlı farklılık bulunmamış. Mevcut elde edilen oranlar, lezyon alanında ve normal görünümlü dokuda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (66).

MS hastalığının erken dönemi olarak kabul edilebilecek KİS' lu hasta grubunda da MRS ile yapılan çalışmalarda NAA düzeyinin bir markır olarak hastalığın önceden öngörülebilirliği için değeri araştırılmıştır. Tourbah ve arkadaşlarının KİS hastalarında yürüttüğü küçük ön çalışmalarda beyin metabolitlerinde herhangi bir bozukluk saptamamıştır (67). Filippi ve arkadaşları 31 KIS hastasında tüm beyinde NAA konsantrasyonunda azalma bulunduğunu göstermişlerdir (68). Fernando ve arkadaşları, 96 KIS hastasını ataktan sonraki 6 ay içinde incelemiş ve beyaz cevherde yüksek MI ve kreatin oranları göstererek, glial proliferasyonun MS' de erken bir olay olabileceğini düşündüren bulgular elde etmişlerdir (69).

Çalışmamızda, normal görünümlü beyaz cevherde NAA/Cr ve kolin/Cr oranlarında MS hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. MS tipine göre değerlendirildiğinde RRMS ve SPMS hastalarında NAA/Cr ve kolin/Cr oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Nikola De stafino ve arkadaşları MS hastaları ve kontrol grubu arasında NAA/Cr oranları açısından anlamlı fark bulmuşlar ancak çalışmamıza benzer şekilde MS tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır. Davie C. A ve arkadaşları NAA miktarında RRMS, PPMS, SPMS hastaları ve kontrol grubu arasında önemli azalma bulmuşlar ancak benign hastalığı olanlarda NAA azalmasını gösterememişlerdir (62). Çoğu çalışmada NAA düzeyi lezyon alanında ve lezyona yakın normal görünümlü beyaz cevher alanlarında çalışılmış olup akut dönem NAA miktarındaki azalma açısından ayrıcalık yarattığı aşikardır. Çalışmamızda akut atak sırasında olmayan ve normal görünümlü beyaz cevherden yapılan ölçümlerin bu konuda sonucu etkileyebileceği düşüncesindeyiz. Benzer şekilde, hastalarımızın literatürdeki mevcut çalışmalara göre daha genç yaşta olması, kısa hastalık süreleri, atak sayısının az olması ve EDSS değerlerinin düşük olması aksonal kaybın şiddetiyle ilintili olarak NAA düzeyini etkileyecektir. MRS incelemesi tecrübeli teknisyen tarafından yapılmalı ve konu ile ilgili deneyimli radyolog tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Çekim zamanının uzun olması hasta açısından uyum sorunu yaratabilmekte ve alınan kesitlerin kalitesini etkilemektedir. Seri çekimlerde örnekleme ve konumlandırma hatalarının olması, tekniğin optimizasyonundaki ve standartizasyonundaki zorluklar kullanım alanını kısıtlamakta ve hastaların aksonal kayıplarının tesbiti ve takibi açısından kullanımı kolay, kısa süreli, kullanıcı ve hastaya bağlı hata oranının minimize edildiği yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Optik Nörit Tedavi Çalışmasında (ONTT), bir ON atağı yaşayan hastaların %38'i 10 yıl içerisinde MS geliştirmiştir. MRG ile saptanan lezyonların varlığı klinik açıdan kesin multipl skleroz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Başlangıçta bir veya daha fazla lezyonları olan hastalardan %56'sı 10 yıl içerisinde MS geliştirmiştir (70). MR görüntüleme tekniklerinin sağladığı pek çok avantaja rağmen özellikle gözün aksonlarını görüntüleyebilmek için güvenilir, sayısal olarak ifade edilebilen, girişimsel olmayan ve tekrar edilebilen bir tekniğe ihtiyaç

duyulmaktadır. Bugün klinikte glokom ve retinal hastalıklarda kullanılmakta olan OKT, ON ve MS' de kullanım olasılığı taşımaktadır (76).

Görme sistemi genellikle MS'den etkilenir ve retina santral sinir sisteminin bir parçası olduğundan, gözler bize SSS'nin miyelinsiz aksonlarını doğrudan görselleştirme olanağı verir. Kerrison ve ekibi, histolojik incelemeler gerçekleştirmiş ve RSLT ve retinadaki gangliyon hücre tabakasında atrofi tesbit etmiştir ve bu bulgular optik sinir atrofisi ile ilişkilendirilmiştir (71). ON' de akut lezyon, optik siniri etkilediğinde optik sinirde aynı aksonal kaybın gerçekleştiği düşünülmektedir. Bir hayvan çalışmasında, optik sinirin transeksiyonunun, retinal gangliyon hücreleri ve aksonlarda bir azalmaya yol açan dejenerasyonunun takip ettiği gösterilmiştir (59). Aksonların bu dejenerasyonu RSLT ve retina gangliyon hücrelerinin bir ON atağını takiben atrofi yaşadığı aynı mekanizma olabileceği öne sürülmüştür. Bu bulgular ile uyumlu olarak, bir akut ON episodundan sonra optik sinirin atrofisi in vivo MRG çalışmaları ile gösterilmiştir. Başlangıçta optik sinirin şişmesini diğer optik sinir ve kontrol optik sinirlerine kıyasla önemli atrofi izlemiştir (72).

Optik koherens tomografisi retina üzerine ON ve MS'nin etkisini retina sinir lif tabakası kalınlığını ölçerek değerlendirmede yeni, girişimsel olmayan bir tanı aracı olarak ortaya çıkmaktadır. OKT aracı, eko gecikmesi ve gözdeki farklı yapılardan ışığın geri yansımalarının yoğunluğunu ölçerek çalışır. Referans bir koldan ve göz içerisindeki yapılardan yansıtılan ışığı ölçmek için bir interferometre kullanılmıştır ve bu yapılardan geri yansıtılan ışık tam olarak aynı mesafeyi kat ettiğinde, interferans oluşur ve bu interferometre ile ölçülür. Bu, retinanın bir çapraz kesit görüntüsü oluşturularak kat edilen mesafe hakkında bilgi sağlar. Geri yansıtılan ışığın işaret yoğunluğu retinadaki tabakaları ayırt etmek için kullanılır (73). OKT bugüne kadar çoğunlukla RSLT kalınlığında azalma, lokalize retinal kusurlar gösteren glokom hastalarında kullanılmıştır ve iyi tekrarlanabilirlik göstermiştir (53, 74, 75, 76). Yaş ve ışığı kırma duruma göre düzeltildiğinde en güvenilir sonuçlar elde edilmiştir (77).

Parisi ve ekibi, bir ON episodundan sonra 14 CDMS hastasını incelemiştir. Çalışmaya yalnızca en az bir yıl önce ON olan hastalar kaydedilmiştir. Yaşa göre eşleştirilmiş kontrol deneği de incelenmiştir. Genel RSLT sonuçları: kontrol gözler ($111,11 \pm 11,42 \mu\text{m}$), diğer gözler ($82,73 \pm 10,73 \mu\text{m}$), ON gözler ($59,79 \pm 10,80 \mu\text{m}$)

olarak saptanmıştır. Sonuçlar, kontrol gözler ve diğer gözlere kıyasla ON olan gözlerde istatistiksel açıdan önemli bir farklılık sağlamaktadır. Temporal RSLT değerlendirmesinde benzer önemli farklılıklar bulunmuştur. Kontrol gözlere kıyasla diğer gözler genel RSLT değerlendirmesinde önemli bir fark göstermiştir fakat temporal RSLT değerlendirmesinde önemli düzeye ulaşamamıştır. Parisi ve ekibi, 15 ve 60 dak. eğri kontrol boyutları ile test etmiş ve ON gözlerde, kontrol gözlere ve diğer gözlere kıyasla her iki kontrol boyutları ile VEP gecikmesinin önemli ölçüde uzadığını ve genişliğin önemli ölçüde azaldığını gözlemlemiştir. Diğer gözler kontrol gözlere göre yalnızca bir parametrede, 15 dak. eğri kontrol gecikmesi önemli bir fark göstermiştir. Genel RSLT ile veya temporal RSLT değerlendirmesi ile ilişki bulunamamıştır (56).

Trip ve ekibi 14 KİS hastası, 11 MS hastasından oluşan 25 hastalık bir grup ve 15 kontrol deneği ile çalışarak bu sonuçlardan bazılarını doğrulamıştır. RSLT ölçümleri: kontrol gözleri ($102,9 \pm 14,6 \mu\text{m}$), diğer gözler ($94,6 \pm 14,9\mu\text{m}$) ve ON gözleri ($68,7 \pm 18,8\mu\text{m}$) idi. Parisi ve ekibinin çalışması ile uyumlu olarak, ON gözlerde RSLT'deki azalmalar hem kontrol gözler hem de diğer gözlere kıyasla önemli düzeyde iken, diğer gözler ve kontrol gözler arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark yoktu. KİS hastaları ve MS hastalarını karşılaştırmak bu alt gruplar arasında önemli bir farklılık ortaya çıkarmamıştır. Trip ve ekibi tam-saha ve merkezi-saha uyarımı ile VEP'i test etmiştir. ON gözler kontrol gözlere ve diğer gözlere kıyasla önemli ölçüde uzamış gecikme ve azalan genişlik göstermiştir. Tek istisna diğer göze kıyasla tüm-alan gecikmesi idi ($P = 0,06$). Kontroller ve diğer gözler arasında önemli hiçbir fark gözlenmemiştir. Parisi ve ekibine zıt olarak, bu çalışma azalan RSLT ve VEP genişlikleri arasında önemli bir korelasyon göstermiştir ancak gecikmeler RSLT'deki azalma ile ilişki içerisinde değildi (78).

Fisher ve ekibi, 90 MS hastası ve 36 kontrol deneğini içeren geniş bir çalışma bildirmiştir. 180 MS gözü üç alt gruba bölünmüştür. ON gözler, diğer gözler ve herhangi bir gözde ON geçmişi olmayan gözler. Önceki çalışmalara benzer şekilde, onlar da kontrol gözlere ve hem diğer gözler hem de ON geçmişi olmayan MS gözleri olmak üzere ON'den etkilenmeyen bütün MS gözlerine ($96 \pm 14 \mu\text{m}$) kıyasla ON gözlerde ($85 \pm 17 \mu\text{m}$) önemli bir azalma göstermiştir. Kontrol deneklerinin gözlerine kıyasla ON'den etkilenmeyen bütün MS gözlerde RSLT kalınlığında

önemli bir azalma da görülmüştür. Onlar aynı zamanda daha önceden unilaterale ON'den (99 µm) etkilenen hastaların diğere gözleri ve ON geçmişı olmayan bir MS hastasının gözleri arasında bir farklılık olup olmadığını incelemiş ve önemli bir fark bulunmamıştır (p = 0,31). MS hastalarında RSLT kalınlığı ile görsel işlevler korele bulunmuş. Düşük kontrastlı harf keskinliğindeki her bir kademelik azalma ve kontrast duyarlılık testindeki 1 kademelik azalma RSLT deki 4 milimetrelilik inceleme ile ilişkili bulunmuş. MS hastalığının erken döneminde klinik semptom yokluğunda dahi aksonal kaybın oluştuğunun düşünülmesi açısından veriler anlamlı değerlendirilmiş (79).

Costello ve ekibi, ilk ON episodulu olan 54 hastayı çalışmaya dahil etmiştir ve ilk semptomlardan sonra bir ay içerisinde incelenmişlerdir. İlk yıl bütün hastalar incelemeleri her 3 ayda tekrarlamak üzere planlanmıştır. Bununla birlikte, 16 hasta 3 ay sonra ilk incelemeyi geçirmemiş fakat daha sonra incelenmiştir. Geri kalan 38 hastadan 11'i, RSLT kalınlığında azalma göstermemiştir ve 27'sinin RSLT kalınlığı azalmıştır. 27 hastanın %11'i 3 ayda, %85'i 6 ayda ve %4'ü 12 ayda RSLT azalması göstermiştir. ON'den etkilenen göz (77,5 ± 29,9 µm) ve diğere gözde (99,8 ± 32,5 µm) değerler karşılaştırıldığında, 54 hastanın tamamı test edildikten 3 ay veya daha sonra önemli bir azalma görülmüştür. Her retina çeyreği de incelenmiştir ve gözler arası farklılık bütün çeyreklerde ON'den sonra önemli bir azalma göstermiştir (57).

Sergott ve ekibi unilaterale ON olan 27 hastayı içeren bir tedavi deneyi ile bir poster sunmuştur. Hastalar, 2 hafta içerisinde 44 µg'a titre edilen Rebif 22 µg'nin takip ettiği, ON Tedavi Deneyi protokolüne göre intravenöz metilprednizolon almıştır. Çalışma ileri dönüktü ve OKT ölçümleri 14 gün içerisinde ve başlangıçtan sonra 16 aya kadar her 3 ayda gerçekleştirilmiştir. Bu deney diğere gözlerle kıyasla genel ortalama değerlendirmede değil fakat üç sektörde başlangıçta ON gözlerde önemli ölçüde daha ince RSLT göstermiştir. ON gözlerde RSLT kalınlığı zamanla dört sektörde önemli ölçüde azalırken, diğere gözler RSLT kalınlığında önemli bir azalma göstermemiştir. Genel ortalama değerlendirme her iki gözden birinde zamanla önemli bir değişim göstermemiştir. Alt gruplar arası karşılaştırma daha çok sektörün ≤3 MRI ile saptanmış lezyonları olan, görüş keskinliği 20/40'dan az olan ve MS süresi ≤2 ay olan hastalarda önemli ölçüde ince RSLT gösterdiğini göstermiştir. Yalnızca ≤3 MRI ile saptanmış lezyonu olan hasta grubu için, genel ortalama

değerlendirme önemli ölçüde ince idi. Bu sonuçlar uluslararası MS kongresi ECTRIMS, 2005’de bir posterde sunulmuştur (80).

Bütün çalışmalar ON gözlerde, diğer gözlere ve kontrol gözlere kıyasla, genel ortalama RSLT değerlerinde önemli bir azalma göstermiştir. Buna rağmen, Sergott ve ekibinin çalışmasında (80), gözün belli kısımlarında RSLT kalınlığında bir azalma görülmüştür, genel RSLT değerlendirmesi önemli bir azalma göstermemiştir. Retina çeyreklere bölündüğünde diğer gözlere ve kontrol gözlere kıyasla ON gözlerde RSLT’de benzer önemli azalmalar saptanmıştır. Bu sonuçlardan, biri hariç bütün çalışmalarda ON tarafından etkilenen gözlerde genel değerlendirmede ve her çeyrekte diğer göz ve kontrol gözüne kıyasla RSLT’de önemli bir azalma gösterdiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde MS hastalarının gözlerinde kontrol grubuna göre, ortalama RSLT ölçümlerinde azalma saptanmış olup, benzer şekilde ON atağı geçiren gözlerde, diğer gözler ve kontrol gözlere kıyasla bu azalma daha belirgindi . Çalışmamızda retina çeyreklere bölündüğünde, diğer çalışmalarda olduğu gibi tüm çeyreklerde ON atağı geçiren gözlerde kontrol gözlere göre anlamlı inceltme bulduk. Diğer çalışmalarda retinayı saatlere bölmek hangi kısımların ON için ölçüm olarak kullanılabilceğine dair açık bir genel bakış sunmamakla birlikte biz çalışmamızda 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12. saat kadrantlarındaki RSLT ölçümlerindeki azalmayı ON atağı geçiren gözlerde, kontrol grubuna göre anlamlı bulduk ve diğer çalışmalardan farklı olarak 6, 7, 9, 11. saat kadrantlarında diğer gözlerdeki RSLT ölçümlerindeki azalma kontrol gözlere göre anlamlı idi. Diğer gözlerde ki bu bulgu ON atağı geçirmemiş diğer gözdeki aksonal kaybın subklinik varlığını göstermesi açısından değerliydi.

Görüş keskinliğinin iyi iyileşmesine rağmen, ON’den etkilenen gözlerde görsel fonksiyonun diğer yönlerinin genellikle tam iyileşme göstermediği gösterilmiştir. Bu nedenle, etkilenen gözlerin diğer gözlere kıyasla RSLT kalınlığıyla daha ciddi bir ilişki göstermesini bekleyebiliriz ve bu varsayım bütün çalışmalar ile desteklenmektedir.

Parisi ve ekibi (56), genel ortalama RSLT kalınlığında diğer gözlerde kontrol gözlere göre önemli bir azalma göstermiştir fakat bunu temporal bölgede gösterememiştir. Trip ve ekibi (78) diğer gözler ve kontrol gözler arasında genel RSLT’ de önemli olmayan bir farklılık bulmuşlardır. Bununla birlikte Fisher ve ekibi,

ON tarafından etkilenmeyen gözlerde kontrol deneklerinin gözlerine kıyasla RSLT’de önemli bir azalma bulunmuştur (79). Tüm bu sonuçlardan farklı olarak çalışmamızda inferior ve temporal çeyrekte de diğer gözlerde kontrol gözlere göre anlamlı incelmeye saptadık. Parisi ve ekibi (56) tarafından gösterilen farklılık, Fisher ve ekibi (79) tarafından gösterilenden daha fazladır ve bu farklılığın bir kısmı Parisi ve ekibinin (56) her iki göz ON’den etkilenmişse “daha uzun süre etkilenmiş olan gözü” çalışması ile açıklanabilir.

Hem Parisi ve ekibi hem de Fisher ve ekibinin çalışmasında bütün hastalar MS hastası iken, Trip ve ekibinin çalışmasının esas olarak KIS hastalarını kapsadığını görüyoruz. Belki KIS hastalarının yalnızca bazıları daha sonra MS geliştirir ve bu nedenle bu grup diğer gözlerde daha az hastalık yüküne sahiptir ve bu diğer gözler ve kontrol gözler arasında önem farkı bulunmayışını açıklayabilir. ON’den sonra ortalama süreden yalnızca bir çalışmada bahsedilmiştir ve bu çalışmalar arasında karşılaştırma yapılmak istendiğinde karmaşaya neden olabilmektedir. Ortalama süreden bahsedilmese de, şu ana kadar tartışılan çalışmalarda bütün hastaların ON’den 1 ay veya daha fazla zaman sonra incelendiği verilmiştir. Bu, olası bir ödemin etkisini azaltmak için yapılmıştır. Bizde benzer şekilde çalışmaya dahil edilen ON atağı geçiren gözlerde 1 aydan daha uzun bir süre önce atak öyküsünün varlığını aradık. Bu varsayımlar hastaların büyük bir kısmının bir ON episodundan sonra 3 ve 6 ay arasında azalma geliştirdiğini gösteren Costello ve ekibinin (57) bulgularına göre doğru görünmektedir. Costello ve ekibi ile Sergott ve ekibi (80), her 3 ayda bir takip ile ileri dönük çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. Sergott ve ekibi bir tedavi protokolü belirtirken, Costello ve ekibi hastaların tedavi alıp almadıklarını tanımlamamıştır (29). Costello ve ekibinin sonuçları, zamanla gelişen genel ortalama RSLT değerlendirmesinde önemli azalma, Sergott ve ekibinin daha ılımlı sonuçlarına kıyasla tedavi olmamasının sonuçları olabilir. Karşılaştırmayı engelleyebilen tedavi kullanımı ve süresinden diğer çalışmalarda bahsedilmemiştir.

RSLT kalınlığı ile P50 gecikmesi ve P50-N95 genişliği arasında korelasyon bulan Parisi ve ekibine zıt olarak Trip ve ekibi ile bizim çalışmamızda VEP amplitüd ve VEP latansında RSLT kalınlığı ile arasında korelasyon bulunmadı. Akson kaybının genişlikte bir azalma oluşturacağı ve bunun RSLT’de akson kaybı ile ilişkili olabileceği tahmininde bulunulabilir. Görüş yollarının büyük bir kısmı optik

kiyazmanın posterioründe bulunduğundan, bu kısımdaki lezyonlar VEP ölçümlerini, anterior görüş yollarında akson kayıpları olmaksızın etkileyerek RSLT kalınlığı ile ilişki olmamasına neden olabilir.

Çalışmamızda ON atağı olmayan gözlerde MRS ile elde edilen NAA/Cr oranları ile ortalama RSLT ölçümü arasında zayıf korelasyon bulduk ancak ON atağı olan ve diğer gözlerde ortalama RSLT ölçümü ile NAA/Cr ve kolin/Cr oranları arasında bir korelasyon saptamadık. Litaratürde, RSLT ölçümü ile MRS' de aksonal kaybın bir belirteci olarak kabul edilen NAA/Cr ve kolin/Cr orandaki azalmanın karşılaştırılmasına yönelik çalışma yoktu. Veriler OKT ile elde edilen RSLT ölçümlerinin aksonal kaybın belirteci olarak kabul edilen NAA düzeyinden daha duyarlı erken bulgu vermesi yönünden anlamlıydı. Aksonal kaybın belirteci olarak NAA düzeyi yanında sıklıkla çalışmalarda Cr' in patolojik durumda sabit kaldığını varsayan bir NAA/Cr oranı kullanılmakla birlikte, Cr değerlerinde olabilecek anormalliklere bağlı değerlendirme hataları yadsınamaz (81). NAA analizinin potansiyel olarak yanlışlık taşıması ve tekrarlanabilirliğinin zayıflığı özellikle subklinik aksonal kaybın tesbitinde sorun yaratacağı aşikardır.

Trip ve arkadaşları makula içindeki retinal gangliyon hücrelerindeki azalmanın RSLT' deki aksonal kaybına sekonder geliştiği hipotezinden yola çıkarak makula hacmini çalışmışlar ve RSLT ölçümlerindeki azalmayı makula hacmindeki azalma ile ilişkilendirmişler. ON atağı geçiren gözlerde diğer gözlere göre anlamlı RSLT incelenmesi ile giden makula hacmi azalması elde edilmiştir. Diğer gözler ile kontrol gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış. Benzer şekilde, Burkholder ve arkadaşları, 1058 MS hastasının gözünde yaptıkları RSLT kalınlık ölçümlerinde maküler volüm azalmasının peripapiller RSLT incelenmesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlar. Toplam maküler hacimdeki 0,20 mm³ lük azalmanın RSLT kalınlığındaki 10µm farklılığa karşılık geldiğini bildirmişlerdir. Bu ilişki ON öyküsü olmayan hastalar içinde benzer bulunmuş olup peripapiller RSLT' deki inceleme iç makula hacmi ile arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=0,58, p<0,001). ON atağı olanlarda maküler volüm daha az olarak saptanmış ve görme fonksiyonu skorları total iç ve dış makula volümlerindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur (83). Çalışmamızda total maküler hacim ölçümünde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. MS hastalarının gözlerinde kontrol grubuna göre azalma

bulunurken MS hastarında da ON atağı olan ve diğer gözlerde ON atağı olmayan gözlere göre maküler volüm daha az ölçüldü. Benzer şekilde, makula kalınlık ölçümleri MS hastalarının gözlerinde kontrol grubuna göre ince bulunurken MS hastarında da ON atağı olan ve diğer gözlerde ON atağı olmayan gözlere göre daha ince ölçüldü.

9. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

OKT ile elde edilen parametreler MS hasta gözleri ve sağlıklı kontrol gözler ile karşılaştırıldığında çalışmamızda, çukurluk/disk dikey oranı, MS hastalarının ON atağı geçiren ve ON atağı olmayan gözlerinde kontrol grubuna göre daha geniş , rim alanı ON atağı olan MS hasta grubunda daha dar olduğu bulundu. Aynı zamanda ON atağı olan, ON atağı olmayan ve diğer gözlerde, sağlıklı kontrol gözlere göre; ortalama RSLT kalınlığında anlamlı incelmeye saptandı. Ortalama RSLT ölçümü ile hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS arasında ON olmayan gözlerde zayıf negatif korelasyon bulundu. ON atağı olan gözlerde superior, inferior ve temporal kadrantlarda ve diğer gözlerde inferior ve temporal kadrantlarda RSLT kalınlığında kontrol gözlerle karşılaştırıldığında anlamlı incelmeye bulundu. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12. saat kadrantlarındaki RSLT ölçümlerindeki azalma ON atağı geçiren gözlerde ve diğer gözlerdeki 6, 7, 9 ve 11. saat kadrantlarında RSLT ölçümlerindeki azalma kontrol grubuna göre anlamlı idi. Yine saat 12 kadrantında ON atağı geçiren ve ON atağı geçirmeyen gözlerde, kontrol grubuna göre RSLT ölçümlerindeki azalma anlamlı bulundu. Sinir lifi yoğunluğu açısından zengin olan inferior ve superior kadrantındaki incelmeye gelecekte aksonal kaybın erken dönem belirteci olması açısından değerli olabileceği görüşündeyiz. Makula kalınlık ölçümleri MS hastalarının gözlerinde kontrol grubuna göre ince bulunurken, ON atağı olan ve diğer gözlerde ON atağı olmayan gözlere göre daha ince ölçüldü. Makula volüm ölçümleri, MS hastalarının gözlerinde kontrol grubuna göre azalma bulunurken, MS hastarında da ON atağı olan ve diğer gözlerde ON atağı olmayan gözlere göre değerler daha az ölçüldü. MS hastalarının gözlerinde OKT ile elde edilen total maküler volüm ölçümü ile ortalama RSLT ölçümü arasında anlamlı iyi derecede korelasyon bulundu. Kadrantlara göre korelasyon değerlendirildiğinde, ON atağı olmayan gözlerde; total maküler volüm ölçümü ile tüm kadrant RSLT ölçümleri arasında anlamlı iyi derecede korelasyon elde edildi. Bulgular RSLT incelmeye sinin makulada aksonal kaybın sekonder göstergesi olarak kabul edilebilir değerlendirildi.

MRS ile NGBC' den elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranları MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında ve MS tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durum hastaların NGBC ve gri cevherlerinden akut atak dışı

zamanda verilerin elde edilmesi, hastalık sürelerinin kısa olması, EDSS skorlarının düşük olması ile açıklanabilir. ON atağı olan ve diğer gözlerde, ortalama RSLT ölçümleri ile MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranlar arasında korelasyon saptanmadı.

OKT noninvaziv, kısa süreli, hasta uyumu açısından kolay ve tekrarlanabilirliği açısından ilerleyen dönemlerde MS hastalarının takip ve tedavi izlemlerinde gelecek vaad eden bir tanı aracıdır. Bu çalışma hastalığın erken döneminde aksonal kaybın ön görülebilmesi açısından RSLT ölçümlerinin belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

10. ÖZET

Multipl skleroz (MS) en çok genç erişkinleri etkileyen kronik bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Hastalığın ön görülemez klinik seyri ve tedavi takibinde aksonal kaybın göstergesi olarak bir takım belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile elde edilen N-Asetil aspartik asit (NAA) MS’de kullanılan önemli bir belirteçtir. Günümüzde noninvaziv, kısa süreli, kullanım kolaylığı ve tekrarlanabilirliği güvenilir olan yeni yöntem arayışları sürmektedir. Optik koherens tomografi (OKT) bu bağlamda gelecek vadeden bir tanı yöntemi özelliği göstermektedir. Çalışmamızda MS hastalarında retinal sinir lifi tabakasında (RSLT), makula ve optik sinir başı (OSB) bulgularında değişiklik olup olmadığı ve MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranları, VEP amplitüd ve latans ölçümleri ile bu değişikliklerin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya, 20-55 yaş arası, 61 MS hastası (122 göz) ve 25 sağlıklı kontrol grubu (50 göz) dahil edildi. Tüm olgularda rutin göz taraması, VEP ölçümü, MRS çekimi ve OKT ölçümleri yapıldı. MS hastaları; On atağı olan (38 göz), ON atağı olmayan (58 göz) ve diğer göz (26) olarak gruplara ayrıldı. Yapılan OKT ölçümleri ile gruplar arasında bir fark olup olmadığı, elde edilen ölçümler ile MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranları ve VEP amplitüd , latans değerleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamızda, ON atağı geçiren ve ON atağı olmayan gözlerde çukurluk/disk dikey oranı, kontrol grubuna göre daha geniş, rim alanı ON atağı olan gözlerde daha dar olduğu bulundu (sırasıyla; $p=0,019$, $p=0,035$, $p=0,041$). MS hastalarının gözlerinde, sağlıklı kontrol gözlere göre; ortalama RSLT kalınlığında anlamlı incelmeye saptandı ($p<0,05$). ON atağı olan gözlerde superior, inferior ve temporal kadranlarda ve diğer gözlerde inferior ve temporal kadranlarda RSLT kalınlığında kontrol gözlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12. saat kadranlarındaki RSLT ölçümlerindeki azalma ON atağı geçiren gözlerde ve diğer gözlerdeki 6, 7, 9 ve 11. saat kadranlarında RSLT ölçümlerindeki azalma kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Makula kalınlık ve volüm ölçümleri MS hastalarının gözlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış bulunurken, MS hastalarında da ON atağı olan ve

diğer gözlerde ON atağı olmayan gözlerle göre istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. MS hastalarının gözlerinde OKT ile elde edilen total maküler volüm ölçümü ile ortalama RSLT ve kadranslara göre RSLT ölçümü arasında anlamlı iyi derecede korelasyon bulundu.

MRS ile normal görünümlü beyaz cevherden elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranları MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında ve MS tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ON atağı olan ve diğer gözlerde, ortalama RSLT ölçümleri ile MRS ile elde edilen NAA/Cr ve kolin/Cr oranları ve VEP amplitüd ve latans ölçümleri arasında korelasyon saptanmadı.

MS hastalarında, OKT ile yapılan ölçümlerde OSB, RSLT ve makula parametrelerinde değişiklikler oluştuğu saptandı. İleri çalışmalarla, eldeki mevcut aksonal kaybın belirteçlerine göre, sinir lifi yoğunluğu açısından zengin olan inferior ve superior kadrandaki incelmelerin gelecekte aksonal kaybın erken dönem belirteci olması açısından anlamlı olabileceği görüşündeyiz.

11. ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic central nervous disorder which affects young adults mostly. The unpredictable clinical course and monitoring of therapy makes it crucial to have certain markers that show axonal loss. N-acetyl aspartic acid (NAA) obtained from Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) is an important marker used in MS. Currently there is a search for a noninvasive, quick and an easy-to-use method that can be repeated reliably. From this perspective, Optical Coherence Tomography (OCT) is a promising method. In our study, the aim was to determine whether there were any changes in the retinal nerve fiber layer (RNFL), macula and optic nerve head findings and to analyze the relationship between these changes and the NAA/Cr and choline/Cr ratios obtained from MRS and the amplitude and latency measurements obtained from VEP.

61 MS patients between the ages of 20-55 (122 eyes) and 25 healthy controls (50 eyes) were included in the study. All of the cases received a routine ophthalmological examination, VEP measurements, MRS imaging and OCT measurements. The MS patients were stratified into three groups: those with optic neuritis (ON) attacks (38 eyes), those without ON attacks (58 eyes) and the other eye of the patients with an ON attack (26 eyes). The differences between the groups in terms of OCT measurements and the relationship between these findings and the NAA/Cr and choline/Cr ratios obtained from MRS and the amplitude and latency measurements obtained from VEP were investigated.

In our study, the eyes with ON and those without ON had higher cup/disc vertical ratios compared to the control group and the rim area was narrower in eyes with ON (respectively; $p=0,019$, $p=0,035$, $p=0,041$). The average RNFL thickness of the MS patients' eyes was significantly thinner in comparison to the healthy controls ($p<0,05$). There was a statistically significant difference in the RNFL thicknesses at the superior, inferior and temporal quadrants of the eyes with ON attacks and in the RNFL thicknesses at the inferior and temporal quadrants of the other eyes compared to the eyes of the healthy controls ($p<0,05$). The RNFL thicknesses in eyes with ON attacks (1) and in other eyes (2) at the following positions of the hour quadrant were significantly decreased, compared to the healthy controls: (1) 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11,12 (2) 6,7,9 and 11 ($p < 0.05$). The macula thickness and volume measurements of MS patients were significantly lower compared to the control group. Interestingly, the measurements obtained from the MS patients' eyes, grouped as with ON and the other, were significantly lower compared to the measurements obtained from the eyes without ON. There was a strong correlation between the total macular volume, average RNFL and quadrant based RNFL measurements of MS patients' eyes obtained with OCT.

There were no statistically significant differences between the MS patients and the healthy controls and the different MS types in terms of the NAA/Cr and choline/Cr ratios calculated from the healthy appearing white matter with MRS. The average RNFL measurements and NAA/Cr and choline/Cr ratios obtained with MRS and the VEP findings of the eyes classified as those with ON attacks and the other were not found to be correlated.

The OCT measurements taken from the MS patients have demonstrated that there are changes in terms of optical nerve head, RNFL and macula parameters. Based on the current markers of axonal loss and with further research, it can be said that evaluation of the inferior and superior quadrants with their rich nerve fiber content has the potential to become early markers of disease.

12. KAYNAKLAR

1. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases. In: Rowland LP (edt), *Merritt's Textbook of Neurology*. Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995, pp 805-829
2. Gilroy J. *Basic Neurology (3rd ed)*. Mc Graw-Hill, New York, St. Louis, San Francisco 2000, pp 199-223).
3. Van Lieshout HB, Van Engelen BG, Sanders EA, Reiner WO. *Diagnostic multiple sclerosis in childhood*. Acta Neurol Scand 1993; 88: 339-343.
4. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis *J NeuroVirol* 2000; 6 (Suppl 2): 10-14.
5. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis including special reference to developing countries *Eur J Neurol* 1998; 5 (Suppl): 5-6.
6. Kurtzke JF, Page WF. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans VII. Risk factors. *Neurology* 1997; 48: 204-213.
7. Poskanzer CD, Sheridan JL, Prenney LB, Walker AM. Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. II. The search for an exogenous aetiology. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34: 240-252.
8. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al. A population based twin study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol* 1993; 34: 1179-1181.
9. Gilroy J. *Basic Neurology (3rd ed)*. Mc Graw- Hill, New York, St. Louis, San Francisco 2000, pp 199-223.
10. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek İ, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol* 1997; 55: 59-65.
11. RederA, Karabudak R. Raising issues in multiple sclerosis: Part II. In: Siva A, Kesselring J, Thompson AJ (eds), *Frontiers in Multiple Sclerosis*. Martin Dunitz, London 1999, pp 260-272.
12. Zozulya AL et al. The role of CD8 suppressor versus destructors in autoimmune central nervous system inflammation. *Human Immunol* 2008;69(11):797-804.
13. Racke MK et al. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 2008;21:9-18.

14. Magliozzi R et al. Meningeal B cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007;130:1089-104.
15. Serafani B et al. Dysregulated Epstein- Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 2007;204:2899-912.
16. Hemmer B et al. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006;2:201-11.
17. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Sem Neurol* 2008;28(1): 29-45.
18. Ferguson B et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120:393-
19. De Stefano N, Matthews PM, Fu L, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing- remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 1998;121:1469-1477.
20. Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, et al. 1 H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:736-742
21. Halfpenny C, Benn T, Scolding N. Cell translatation, myelin repair, and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2002; 1: 31- 40.
22. Casetta I, Granieri E. Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology. *J Neuro Virol* 2000; 6 (Suppl 2): 147-151
23. Lauer K. Diet and multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 2): 55-61.
24. Lauer K. Ecological features of multiple sclerosis. In: Ebers G (ed), *Environmental factors in multiple sclerosis. 10th MS forum modern management workshop*, Schering AG, educational service, Berlin 1999, pp 1-5.
25. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115-21
26. Allan H. Ropper et al. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Çeviri editörü: Murat Emre. 8. Baskı 2006; 771-797.
27. Glad S et al. Benign multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 55-57.

28. McDonald IR, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald IR, Miller DH, Noseworthy J, Smith KJ, Wekerle H; editors. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis. 4 th Edition*. Churchill Livingstone Elsevier; 2006. pp. 287-346
29. Aaron E. Miller. Clinical Features. Stuart D. Cook; editors. *Handbook of Multiple Sclerosis. 3 th Edition*. 2001. pp. 213-224.
30. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49:1404-1413.
31. Lucchinetti C, Kiers L, O'Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997;49:1413-1418.
32. Porcel J, Montalban X. Anticholinesterasics in the treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245(1-2):177-181.
33. Bobholz et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16: 283-288.
34. Cavit Boz. Multipl sklerozda klinik bulgular ve semptomlar. *Multipl Skleroz özel sayısı*. Türkiye Klinikleri. Sayı editörü: Hüsnü Efendi, 2009: 9-14.
35. Hinds JP, et al. Prevalence of bowel dysfunction in MS. A population survey. *Gastroenterology* 1990; 98: 1538-1542.
36. Poser CM et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
37. Wayne Moore GR. MRI-clinical correlations: more than inflammation alone- what can MRI contribute to improve the understanding of pathological processes in MS? *J Neurol Sci* 2003; 206:175-179.
38. Nusbaum AO, Fung KM, Atlas SW, *White matter disease and inherited metabolic disease*. In: *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. Philadelphia: Lipprincott Williams&Wilkins, Volume 1, 2002;457-563.
39. Lisanti CJ, Asbach P, Bradley WG. The ependymal dot- dash sign: an MR imaging finding of early multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:2033-2036.
40. Egemen İdiman. Multipl sklerozda beyin omurilik sıvısı. *Multipl Skleroz özel sayısı*. Türkiye Klinikleri. Sayı editörü: Hüsnü Efendi, 2009: 50-57.

41. Marc R. Nuwer. Laboratory Tests: Evoked Potentials. Stuart D. Cook; editors. *Handbook of Multiple Sclerosis*. 3 th Edition. 2001. pp. 377-401.
42. David Miller et al. The diagnosis of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald IR, Miller DH, Noseworthy J, Smith KJ, Wekerle H; editors. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. 4 th Edition. Churchill Livingstone Elsevier; 2006. pp. 347 -388.
43. McDonald WI, Compston A, Gilles E, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the Diagnosis of Multiple Sklerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
44. Polman CH et al. Diagnosis criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
45. Kienlin von M. The basics of magnetic resonance spectroscopy. In: Methodology, spectroscopy and clinical MRI. *15 th Annual scientific Meeting* 1998;3-7.
46. Assaf Y, Chapman TJ, Bashat DB, et al. White matter changes in multiple sclerosis: correlation of q-space diffusion MRI and 2H MRS. *Magn Reson Imaging* 2005; 23:703-710.
47. Bitsch A et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000; 123:1174-1183.
48. Leary SM et al. 1H Magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999; 246: 1023-1026.
49. Fujimoto JG et al. Optical coherence tomography for ultrahight resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003;21(11):1361-7)
50. Ishikawa H, Stein DM, Wolstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46: 2012–2017.
51. Robert C. Sergott et al. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: Expert panel consensus. *J Neurol*. 2007; 263:3-14.
52. Toth CA et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1425-28)
53. Kanamori A. et al. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 135: 513–520.

54. A. Nur Yüceyar, Ayşe Sağduyu Kocaman. Multipl skleroz tanı kriterleri. *Multipl Skleroz özel sayısı*. Türkiye Klinikleri. Sayı editörü: Hüsni Efendi, 2009:22-27
55. Ferguson B, Matyszak MK et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393–399.
56. Parisi V et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1999; 40: 2520–2527
57. Costello F et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Annals of Neurology* 2006; 59: 963–969.
58. Trapp BD et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 1998; **338**: 278–285.
59. Quigley HA et al. Descending optic nerve degeneration in primates. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1977; 16: 841–849.
60. Rieckman P. Neurodegeneration and clinical relevance for early treatment in multiple sclerosis. *The International MS Journal* 2005; 12: 42–51.
61. Nicola De Stefano et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis results of longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 1998; 121: 1469-1477.
62. Davie CA et al. H Magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesion and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1997; 63: 736-742.
63. Siobhan M. Leary et al. H Magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 1999; 246: 1023-1026.
64. Sarchielli P. et al. Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients. *Brain.* 1999; 122: 513-521.
65. Mostert JP et al. Reproducibility over a 1-month period of 1H-MR spectroscopic imaging NAA/Cr ratios in clinically stable multiple sclerosis patients. *Eur Radiol.* 2008; 18: 1736-1740.

66. Ponnada A Narayana et al. Multicentre proton magnetic resonance spectroscopy imaging of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 73-78.
67. Tourbah A et al. Normal-appearing white matter in optic neuritis and multiple sclerosis: a comparative proton spectroscopy study. *Neuroradiology* 1999; 41: 738-43.
68. Filippi M et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 433-37.
69. Fernando KTM et al. Elevated white matter myoinositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 1361-69.
70. Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121: 944–949.
71. Kerrison JB et al. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina* 1994; 14: 445–451.
72. Hickman SJ et al. A serial MRI study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain* 2004; 127: 2498–2505.
73. Ishikawa H et al. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46: 2012–2017.
74. Sihota R et al. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2006; 47: 2006–2010.
75. Jeoung JW et al. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 2005; 112: 2157–2163.
76. Budenz DL et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OKT in normal and glaucomatous eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005; 46: 2440–2443.
77. Hougaard JL et al. Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 12: 123-127.

78. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Annals of Neurology* 2005; 58: 383–391.
79. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324–332.
80. Sergott RC. Et al. In vivo neuroprotection with high-dose, high-frequency Interferon therapy: A serial optical coherence tomography study in multiple sclerosis and optic neuritis. Poster No. P251. *Presented at the 21st Congress of the ECTRIMS*. Thessaloniki, Greece, 29 September, 2005.
81. Gonen o et al. Total brain N-acetylaspartate: a new measure of disease load in *MS. Neurology* 2000; 54: 15-19
82. Tunalı G.Epidemiyoloji.Türkiye Klinikleri Nöroloji 2004; Vol:2, No:3:161-170.
83. Bryn M. Burkholder et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009; 66(11). 1366-1372.

