

T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İNTERFERON BETA 1-b TEDAVİSİ ALAN MULTİPL
SKLEROZ'LU HASTALARIN TAKİBİNDE
UYARILMIŞ POTANSİYELLER

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Uzmanlık tezi

Dr.Mesude KİSLİ

102919

Tez Danışmanı

Yrd.Doç.Dr. Ömer ANLAR

102915

VAN-2001

İÇİNDEKİLER.....	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	2
KISALTMALAR.....	3
ÖNSÖZ.....	4
ÖZET.....	5
SUMMARY.....	6
GİRİŞ ve AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	8
GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
BULGULAR	31
TARTIŞMA.....	39
SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	49

KISALTMALAR

SSS	:	Santral sinir sistemi	
MS	:	Multipl skleroz	
RRMS	:	Relapsing-Remitting Multipl Skleroz	
VEP	:	Görsel uyarılmış potansiyeller	
VEP1	:	Tedavinin 1.yılı sonundaki VEP değeri	
VEP2	:	Tedavinin 2.yılı sonundaki VEP değeri	
SEP	:	Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller	
SEP1	:	Tedavinin 1.yılı sonundaki SEP değeri	
SEP2	:	Tedavinin 2.yılı sonundaki SEP değeri	
BAEP	:	Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller	
BAEP	:	1 Tedavinin 1.yılı sonundaki BAEP değeri	
BAEP	:	Tedavinin 2.yılı sonundaki BAEP değeri	
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme	
IFN B-1b	:	İnterferon beta 1-b	
TM	:	Transvers Myelit	
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı	
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon	
MP	:	Metil prednizolon	
TCR	:	T cell reseptör	
msn	:	milisaniye	
SSPE	:	Subakut sklerozan panensefalit	
Y	:	Yüksek	- : Takip edilmemiş hastalar
D	:	Düşük	N : Normal
CY	:	Cevap yok	E :Erkek K : Kadın

ÖNSÖZ

Bu tezde, Multipl skleroz tedavisinde kullanılan yüksek doz IFN B-1b'nin uyarılmış potansiyeller (VEP, SEP, BAEP) üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı.

İhtisasım süresince eğitimime önemli katkıda bulunan Prof.Dr.Osman TANIK'a, her türlü yardımlarını esirgemeyen büyük bir özveri ile bilgi ve tecrübelerini aktaran Yrd.Doç.Dr.Ömer ANLAR ve Yrd.Doç.Dr.Temel TOMBUL'a, Çocuk Nörolojisi rotasyonumu yaptığı Texas Children's Hospital'de bana gösterdikleri yakın ilgileri ve meslek yaşantıma kazandırdıkları değerli katkılarından dolayı Prof.Dr.Marvin.A.FISHMAN, Prof.Dr.Fishman MILLER'ya, tezimin istatistik bilgilerinde yardımcı olan Doç.Dr.M.Yücel AĞARGÜN'e ve birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma, bana her konuda destek olan sevgili eşim Erol KİSLİ ve biricik oğlum Ahmet Meriç KİSLİ'ye duyduğum derin saygı ve sevgilerimle teşekkürlerimi arz ederim.

ÖZET

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin beyaz cevherini tutan inflamatuvar, demyelinizan bir hastalıktır. Myelin kılıfı boyunca ve venüller çevresinde inflamasyonla karakterizedir.

Klinik çalışmalar multipl skleroz tedavisinde interferonların yararlı etkileri olduğunu göstermiştir. İnterferon B 1-b (İFNB1-b) iyi tolere edilir, güvenlidir ve atak sıklığını azaltır. Aralık 1997-Ocak 2001 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde yüksek doz İFN B 1-b ile tedavi edilen Multiple skleroz'lu hastaların takibinde betaferon'un uyarılmış potansiyeller (Görsel Uyarılmış Potansiyel. VEP, Somatosensoriyal Uyarılmış Potansiyel. SEP, İşitsel Uyarılmış Potansiyel. BAEP) üzerine olan etkisi araştırıldı. Çalışmaya kesin MS tanısı alan 15 hasta dahil edildi. Hastalar iki yıl süre ile takip edildi. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 2. yılında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), VEP, SEP, BAEP incelemesi yapıldı. İkinci yıl sonunda VEP incelemesi sonuçları anlamlı idi. SEP ve BAEP incelemesi anlamlı değildi. İnterferon etkisinin homojen olmadığı, VEP üzerine daha etkili olduğu gözlemlendi.

IFN B 1-b alan MS hastalarının takibinde MRG'nin yanında uyarılmış potansiyellerin, özellikle VEP incelemesinin önemli olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, demyelinating disease involving the white matter of the central nervous system and is characterized by inflammation surrounding venules and extending into the myelin sheath. The clinical studies have been showed useful effects of interferons in the treatment of MS. Interferon B 1-b (IFNB1-b) is well tolerabl, safety and decrease the attack frequeny. The effect of betaferon on evoked potentials (VEP, SEP, BAEP) was investigated on following up of MS patients who are treated by high dose IFN B 1-b between december 1997 and february 2001 in Neurology clinic of medical school of Yüzüncüyıl üniversity. 15 Patients who were diagnosed exact MS were included in this study. The patients were followed up for two years. MRG, VEP, SEP and BAEP investigations were performed in pretreatment period and first and second year of treatment. The results of VEP investigations were meaningful at the end of second year. SEP and BAEP investigations were not meaningful. It was observed that the effect of interferon was not homogenous and more effective on VEP. It was concluded that VEP investigations are important in following up of MS treatment with IFN B1-b

GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), demyelinize hastalıklar içinde en sık rastlanan, relaps ve remisyon atakları ile karakterize olabilen ve fokal nörolojik defisite neden olan bir otoimmün hastalıktır(1). MS santral sinir sisteminin beyaz cevherinde inflamasyon ve demyelinizasyon ile seyreder. MS'in klasik patolojisi santral sinir sisteminde bulunur, myelin kılıfı boyunca ve venüller çevresinde inflamasyon şeklindedir. Kadın erkek tutulum oranı 2/1 dir (2). Hastalık sıklıkla ekserbasyon periyodları ile başlar bunu remisyon takip eder ve birkaç yıl sonra kronik progressif duruma girer (2). Hastalığın kesin sebebi bilinmemektedir, otoimmün görünüm belirgindir (2). Lezyonların temel özelliği gelişimini tamamlamış myelin kılıfının periaksiyel yıkımı ile primer demyelinizasyon'dur. MS'in karakteristik demyelinizan plakları primer olarak beyaz cevherde yerleşim gösterir (1). Uyarılmış potansiyel çalışmaları MS tanı ve takibinde eskiden beri kullanılan yöntemlerdir. Bu elektrofizyolojik çalışmalar hassastır fakat patolojik olarak spesifik değildir (3). Bunlar vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP), somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı uyarılmış potansiyeller (BAEP) incelemeleridir. MS'de en çok patolojik bulgu veren VEP çalışmasıdır.

Bu bilgiler ışığı altında kesin MS tanısı almış relapsing ve remitting MS'lu hastalara yüksek doz IFN B-1b uygulanarak klinik ile birlikte MR görüntüleme, uyarılmış potansiyeller (VEP,SEP,BAEP)'in takibe olan katkısının araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Multipl Skleroz, demyelinize hastalıklar içinde en sık rastlanan, relaps ve remisyon atakları ile karakterize olabilen ve fokal nörolojik defisite neden olan bir santral sinir sisteminin beyaz cevherini tutan inflamatuvar ve demyelinizan, otoimmün bir hastalıktır(1).

ETYOLOJİ VE İNSİDANS

MS'nin etyolojisi uzun yıllardan beri yapılan birçok araştırmaya rağmen hala kesin bilinmemekte ve etkenin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir.

Bunlardan biri epidemiyolojik faktörler'dir. Bu hastalığın değişik bir coğrafi dağılımı vardır. En sık ılıman iklimlerde görülür. Ekvator bölgesinde prevalansı 1/100.000'dan az iken, Güney Amerika ve Güney Avrupa ülkelerinde 6-14/100.000, Kuzey Amerika ülkelerinde ise 30-80/100.000 olarak saptanmıştır. Hastalığın mevsimlerle ilişkisi yoktur. MS ile ilgili epidemiler de bildirilmiştir. Birçok çalışma hastalık için yüksek risk taşıyan bölgelerden, düşük risk taşıyan bölgelere olan göçlerde riskin bir kısmının da beraberinde taşındığını ve hastalığın yıllar sonra ortaya çıkabildiğini göstermiştir.

Göçlerde risk taşıma açısından kritik yaş 14-15 olarak belirlenmiştir. Hastalığın toplumun çeşitli gruplarında görülme riskinin de farklı olduğuna dair araştırmalar vardır. Norveç ve İsveç'de MS'in kırsal bölgelerde daha sık görüldüğü rapor edilirken, Amerika toplumu ve İngiltere'de durumun ters olduğu ve hastalığın sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bütün bu epidemiyolojik veriler MS'in özellikle çocukluk çağında karşılaşılan bazı çevresel faktörlerle ilişkili olduğunu, yıllar sonra da hastalığın ortaya çıktığını düşündürmektedir.

MS'de etyolojide herediter faktörlerde sorumlu tutulmaktadır. Monozigot

ikizlerde konkordans %25-50 iken, dizigotlarda %2-15'dir. MS'li hastaların birinci derece akrabalarında hastalık için risk ise genel popülasyona göre 5-15 kat fazladır. Bu hastalıkta yapılan araştırmalarda bazı HLA antijenlerinin de kontrol gruplarına göre daha sık rastlandığı saptanmış, bu da etyolojide immunogenetik faktörlerin önemine dikkatleri bir kez daha çekmiştir. Bu hastalarda genetik etkenin varlığını destekleyen bir başka özellik de belirli HLA antijenlerinin daha sık rastlanmasıdır. MS'de HLA antijenleri en sık DR2 lokuslarında yerleşim gösterirler. Ayrıca HLA-A3, B7, DW2, DQWI, DQBI, DQAI ve DR3 ile MS birlikteliği de gösterilmiştir.

MS etyolojisinden sorumlu tutulan bir diğerk faktör viral faktörler'dir. Bu hastaların serum ve beyin-omurilik sıvılarında varisella, zoster, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve herpes simpleks antikor titreleri relapslarda normallere göre yüksek bulunmuştur. Ancak bu viruslarla MS arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır. Bugün kabul edilen teori MS'deki otoimmün reaksiyonu genetik ve çevresel faktörlerin oluşturduğu bir zeminde muhtemelen bir nonspesifik virus enfeksiyonunun tetiklediği doğrudur. Bu otoimmün teori'ye göre MS'de bazı ajanlar (muhtemelen virus) kan-beyin bariyerini geçerek myelinde lokalize zedelenmeye neden olurlar. Ortaya çıkan myelin yıkım artıkları antijenik özellik kazanarak sistemik immün sistemleri uyarır ve otoantikorlar oluşur. Bu antikorlar da santral sinir sisteminde direkt etki ile veya normalde beyaz cevherde olan koruyucu globulinleri bloke ederek myelin zedelenmesine neden olurlar. MS'li vakaların üçte ikisinde hastalık 20-40 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. 10 yaşının altında ve 60 yaşının üzerinde ilk görülmesi nadirdir. Geç yaşlarda ortaya çıkan vakalarda ya daha önce görülen semptomların unutulduğu ya da evvelce oluşan MS plaklarının asemptomatik

seyretmiş olduğu düşünülmektedir. MS'nin kadınlardaki insidansı erkeklere göre biraz daha yüksektir (1.7/1) (1,2).

MS'in klasik patolojisi santral sinir sisteminde bulunur ve myelin kılıfı boyunca ve venüller çevresinde inflamasyon ile karakterizedir. Dünyada yaklaşık bir milyon, U.S.A'da yaklaşık 300.000 MS'li hasta vardır (2). Hastalığın klinik belirtileri erken adult çağında ortaya çıkar. Paralizi, duyuşal semptomlar, inkoordinasyon, görme bozukluğu yaygın görülür. Hastalık sıklıkla ekseserbasyon periodları ile başlar bunu remisyon takip eder ve birkaç yıl içinde Kronik progresif duruma girer (2). Son çalışmalar gen ve çevresel faktörlerin patogenesisine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. MS'in patofiyolojisinin anlaşılmasının artması yeni tedavi yaklaşımlarına, yol açar.

Buna ek olarak bazı yeni uygulanan ilaçların etki mekanizmasının anlaşılması bu hastalığın patofizyolojisini anlamamızdaki bilgileri genişletmiştir.

Bir hipoteze göre myelin antijenleri için spesifik T cell ler active olur ve SSS'ne göç eder bu da MS li hastalarda inflamatuvar lezyonları başlatır (2). Halen terapötik stratejilerin çoğunluğu bundan dolayı sessiz myelin otoreaktif T celllere göre planlanmıştır.

Lezyonların temel özelliği gelişimini tamamlamış meylin kılıfının periaksiyel yıkımı ile 'primer demiyelinizasyon'dur. Nadiren serebral giruslarda atrofi ve ventriküllerde genişleme görülür. MS'in karakteristik demiyelinizan plakları primer olarak beyaz cevherde yerleşim gösterir (1).

Ancak nadiren serebral korteks, bazal ganglia ve beyinsapı gri cevherinde de plaklara rastlanabilir. Bu plaklar mikroskopik inceleme de beyin, beyinsapı, serebellum ve spinal kord beyaz cevherinde yerleşim gösterebilen, multipl, keskin kenarlı oval veya yuvarlak, çapları birkaç milimetre ile birkaç santimetre

arasında değişen gri-pembe renkte lezyonlardır. Sıklıkla üçüncü ve lateral ventriküller etrafında lokalize olurlar.

Plaklar nadir olmayarak korpus kallosumda, sık olarak da optik sinirler, kiazma, genikulokalkarin traktlarda ve serebellumda yerleşim gösterirler. Spinal kordda ise MS plakları posterior ve lateral funikulusda lokalize olarak arka kordon ve kortikospinal traktları tutarlar. Nadiren bu lezyonlar çok büyük boyutlara erişerek kordun akut transvers lezyonuna neden olurlar. Bu plaklarda akut dönemde parsiyel veya komplet myelin zedelenmesi olur. MS'de ayrıca oligodendroglia'larda değişik derecelerde dejenerasyon, perivasküler ve para-adventisiyal mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem olup, plak içinde ve etrafında astrositik proliferasyon olur. Hastalık kronikleştikçe bir asellüler fibrogial doku oluşur ve lezyonlar eskidikçe akson slendirlerin bir çoğunda kayıp ile buna sekonder spinal korddaki uzun asendan ve desendan yollarda dejenerasyon oluşabilir. Parsiyel remyelinizasyonun sağlam kalmış aksonlarda muhtemelen proliferen olan oligodendrositlerle ilişkili olarak olduğuna inanılmaktadır. MS'in hayvan modelinde (experimental allerjik ensefalomyelit) remyelinizasyonun norolojik bulgular ortaya çıktıktan sonraki 7 gün içinde başladığı gösterilmiştir. Hastalıktaki semptomlara demyelinizasyona ilaveten ödemin de neden olduğu ileri sürülmekte ve bunun rezolüsyonunun spontan düzelmeye yol açtığı söylenmektedir (1).

MS TANISI

MS tanısının doğru konması ve standardizasyon sağlanması için uzun yıllardan beri çabalar sürmektedir. Bu amaçla Schumacher (1965) ve Rose (1976) sınıflamaları kullanılmış, son olarak Poser'in 1983 yılında ortaya koyduğu sınıflama belirgin kabul görmüştür ve halen tüm dünyada kullanılmaktadır. Bu sınıflama MS'i kesin ve olası MS olarak iki ayrı grupta toplamıştır. Klinik bulgular yanında laboratuvar, elektrofizyolojik ve radyolojik bulgular içermesi ile ayrı bir değer kazanmaktadır.

Klasifikasyonun ikinci bir kriteri olan laboratuvar desteği Poser'in çalışmaları ile geliştirilmiştir. 1982'de toplanan Washington Çalışma Komitesi standardizasyonu sağlamak için MS'i Poser kriterlerine göre iki ana grupta toplamayı önermiş ve bu duruma bir düzen getirmeye çalışmıştır. Gruplar klinik olarak Klinik kesin MS ve Klinik olası MS şeklinde sınıflandırılmıştır. Her ikisinde klinik ve laboratuvar desteği olarak iki subgrup bulunmaktadır(4). Poser kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1

POSER KRİTERLERİ

MS Tanısının Temel Kriterleri

- 1-Semptomların görünümünün ve SSS'nin fonksiyon bozukluğunu gösteren belirtilerin sadece tek bir lezyon ile açıklanamama durumu
- 2-Bu belirtilerin hastanın yaşamı süresince değişik zamanlarda ortaya çıkması
- 3-Öyküde zaman zaman bu bulgularda kesin iyileşme belirtileri gözlenmesi
- 4-Bulguları açıklayabilecek başka hastalığın bulunmaması (vasküler, tümör, travma, enfeksiyon,nörotoxin)

KLİNİK KESİN MS

A. Klinik

- 1.İki atak, iki ayrı lezyonun klinik bulguları
- 2.İki atak, bir lezyonun klinik bulgusu ve bir diğer lezyonun paraklinik bulgusu (iki atak SSS'in değişik yerlerini tutmalı ve en az bir ay süre ile olmalıdır.

Herbiri en azından 24 saat sürmelidir. Lezyonların lokalizasyonları iyi saptanmalıdır).

B. Laboratuvar

- 1.İki atak, bir lezyonun klinik veya paraklinik bulgusu + BOS oligoklonal band (OB)/ immün globulün G (Ig G)
2. Bir atak, iki ayrı lezyonun klinik bulgusu ve ayrı bir lezyonun paraklinik bulgusu ile BOS OB / Ig G (Oligoklonal band hastanın serumunda bulunmamalı, serum Ig G düzeyleri normal olmalı, sfiliz, SSPE, sarkoidoz ve kollojen doku hastalıkları kesin dışlanmalıdır).

Tablo 1 (devam)

KLİNİK OLASI MS

A. Klinik

1. Klinik atak, bir lezyonun klinik bulgusu
2. Bir atak ve iki ayrı lezyonun klinik bulgusu
3. Bir atak ve bir klinik bulgu yanında diğerk bir lezyonun paraklinik bulgusu

B. Laboratuvar

İki atak ve BOS OB / IgG

MS'in başlangıç semptom ve bulguları yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Bir çalışmada hastaların ilk belirtilerinin %50 polisemptomatik, %45 monosemptomatik olduğu, %40 hastada başlangıç semptomu olarak bir veya birden fazla extremitede güç azalması, %22 optik nevrit, %21 pareteziler, %12 diplöpi, %5 vertigo, %5 mesane fonksiyonlarında bozulma olduğu bildirilmiştir (5). Genelde alışılmış üç başlangıç biçimi tanımlanmıştır; Serebellar sendrom, parapleji ve retrobulber nevrit (6). Sinsi başlayan olgularda başlangıç bulgularının daha çok medulla spinalisde olduğu bildirilmiştir. Hastaların %50'sinden fazlasında başlangıç semptomlarının nöbet şeklinde akut olarak ortaya çıktığı ve ilerleyici nitelikte olduğu belirtilmiştir (4). MS'de klinik semptom ve bulgular yaygın, küçük ve büyük demyelinizan plakların yerleştikleri bölgelere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu bulgular ve semptomlar Tablo 2'de gösterilmiştir;

Tablo 2

MS'de Klinik Bulgu ve Semptomlar

- A. Güçsüzlük
- B. Piramidal bulgular
- C. Duyusal Semptom ve Bulgular
- D. İnkoordinasyon
- E. Kranial Sinir Tutuluşu
- F. Periferik Sinir Tutuluşu ve Amiyotrofi
- G. Paroksizmal Bozukluklar
- H. Mesane ve Barsak Bozuklukları
- I. Seksüel İşlev Bozuklukları
- İ. Affektif Bozukluklar
- K. Yorgunluk
- L. Nadir Görülen Bulgular
 - 1. Akut gelişen koma
 - 2. Uyku atakları, katalepsi ve uyku parazileri
 - 3. Ağrı
 - 4. Afemi, hıçkırık ve kusma

MS'de sık görülen klinik semptomlar olarak lezyonların yaygın bulunduğu bölgeye göre isimlendirmeler yapılmıştır. Bunlar;

1- Serebral MS: %5 olguda görülür.

2- Vizüel MS

3- Akut Transvers Myelit (TM): Akut TM tanılı olguların %7-21'inde MS geliştiği görülmüştür.

4- Kronik Spinal MS: %30 olguda görülebilir.

5- Extrapiramidal tutuluş: Çok nadir görülür

MS'in klinik seyri 5 ayrı tip gösterebilmektedir. Bunlar;

1- Relapsing ve Remitting (alevlenme ve düzelme) Gidiş: Hastaların yaklaşık %70'i bu tip gidiş gösterir.

2- Kronik Progresif Gidiş 'primer progresif'. Genelde hastaların %30'unda ve özellikle yaşlı, erkek hastalarda bu tip gidiş gözlenir. Sekel bırakır ve çoğu kronik spinal formdadır.

3- Relapsing ve Remitting Gidişe Eşlik eden Kronik Progressif Tip 'Sekonder Progressif' tabloya yeni bulguların eklenmesi ile sekeller artar ve kötü prognozun göstergesidir.

4- Benign MS: Hastaların en az %20'si bu tip gidiş gösterir.

5- Malign MS: Hastaların %5-10'u bu tip gidiş gösterir ve genellikle genç yaş grubunda görülür.

MS tanısının konmasında laboratuvar incelemelerinin önemi Poser kriterlerinde de görüldüğü gibi oldukça fazladır. Ancak halen elimizdeki tanı yöntemleri %100 MS için spesifik değildir ve birlikte kullanıldıkları zaman tanıya yardımcı olmaktadır. Bunların içinde günümüzde en önemlileri Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG), Multimodal Evoked Potansiyeller ve BOS incelemeleridir. MRG'de MS için tipik denebilecek lezyonlar beyaz cevher dağılımlı, özellikle lateral ventriküller ile ventriküllerin frontal ve oksipital boynuzları çevresinde yer alan irregüler, artmış sinyal intensivitesi gösteren lezyonlardır (MS Plağı). Çapları 0.5 ile 3cm arasında değişkenlik gösterir. Plaklar ayrıca sentrum semiovale, korpus kallosum, beyin sapı, serebellum ve medulla spinalis yerleşimli olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Klinik olarak MS tanısı almış

hastalarda MRG pozitifliği %85-95 oranında saptanmıştır. Bu da MS tanısındaki önemini göstermektedir. Ayrıca paramanyetik kontrast madde kullanımında MRG'ın tanısındaki gücü artmakta ve hastalığın aktivitesi hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. MS'de tanı hatalarını en aza indirmek amacı ile MRG tanı kriterleri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Günümüzde en fazla kabul gören Patty University of British Columbia (UBC) kriterleridir;

- 1- Lezyonlar 3mm den daha geniş çaplı olmalı
- 2- Lezyonlar çoğunlukla beyaz cevherde bulunmalı
- 3- Ovoid lezyonlar MS'i kuvvetle düşündürmeli
- 4- 6 mm'den büyük lezyonlar MS'i kuvvetle düşündürmeli
- 5- Beyinsapı lezyonları MS'i düşündürmeli
- 6- Parasagittal T2 ağırlıklı korpus kallosum lezyonları MS'i düşündürmeli
- 7- En az 3 adet, biri periventriküler ovoid, 6mm'den büyük lezyon veya beyin sapı lezyonu olmalı.

SSS'de MS plaklarının elektrofizyolojik olarak ortaya konmasına yönelik olarak Evoked Potansiyeller kullanılmaktadır. Özellikle aktif bulgusu olmayan olgularda sessiz plakların VEP, BAEP, SEP yoluyla gösterildiği bilinmektedir. Kesin MS'li olgularda VEP %68-75, BAEP %67 ve SEP %77 patolojik olarak bulunmuştur (7).

Ancak evoked potansiyeller MS için spesifik değildir, normal olmaları ise tanıyı dışlamaz. BOS incelemelerinde tanı koydurucu temel özellikler kan-beyin bariyerinde IgG sentezinde artış, BOS'ta IgG oligoklonal bandının bulunuşudur.

UYARILMIŞ POTANSİYELLER

a-Vizüel uyarı potansiyelleri (VEP)

Görsel uyarı potansiyellerinin elde edilmesinde en sık kullanılan uyarım 'pattern reversal' denen, siyah beyaz karelerin devamlı yer değiştirmesi yöntemidir. Flaş türündeki ışık uyaranları daha az duyarlı olması nedeni ile kooperasyon kurulamayan hastalar ve çocuklarda uygulanır. Bir gözün kapatılması ile herbir gözden gelen yanıtlar ayrı ayrı incelendiği gibi, yarım görme alanlarını içine alan 'pattern reversal' uyarımlarda yapılabilir. Aktif elektrod oksipital bölgede ve orta çizgidedir. Referans elektrod alın ortasındadır. Genellikle 100-200 yanıtın bilgisayar ortalaması yeterlidir.

Görme uyarı potansiyelleri, retinadan görme korteksine uzanan görme yollarındaki senkron afferent impuls akışının, görme korteksinde yarattığı bir potansiyeldir. Esas komponenti derin bir pozitif dalgadır. Bunun tepesi P100 adını alır. Bundan önce ve sonra daha küçük amplitüdü 2 negatif dalga bulunur (N75 ve N145).

Pratikte en sık kullanılan komponent P100'dür. Her iki gözden alınan görsel uyarı potansiyelleri normallerde şekil latansı amplitüdü olarak birbirlerine çok benzerler ve bu nedenle her iki gözden elde edilen sonuçların karşılaştırılması önem taşır.

Herhangi bir posterior görme yolu lezyonunda, görsel uyarı potansiyellerindeki başlıca anormallikler şöyle özetlenebilir.

P100 dalgasının latansında uzama olabilir. Örneğin MS gibi bir demyelinizan hastalıkta, optik sinirdeki subklinik bir sessiz plak P100'ün latansını aşırı derecede uzatır. P100'deki aşırı gecikme yanısıra uyarı potansiyellerinin şeklini

ve amplitüdünü oldukça korumuş olması, demyelinizan lezyon olasılığını kuvvetlendirir.

Amplitüd küçülmesi ise daha çok ön görme yollarının basıya uğrayan lezyonlarında görülür. Ancak amplitüd değerlendirilirken çok dikkat etmek gerekir. Çünkü, çeşitli kırma kusurları, ambliyopi, katarakt ve retinopati gibi durumlarda da amplitüd küçülür. Hatta bazen, hastanın TV ekranı üzerine dikkatinin azalması bile amplitüdü etkileyebilir (8,9,10,11).

Sedasyon ve anestezi görsel uyarılmış potansiyelleri bozar. Bundan dolayı bu çalışmalar intraoperatif nörofizyolojik moniterizasyon için faydalı değildir (12,13,14,15).

Görsel keskinlik, pupiller boyut, yaş ve cinsiyet normal kişilerde P₁ dalga şeklini değiştirebilir (12,14,15). Pupiller çapında asimetri olan hastalarda P₁ latansın'da interoküler farklılıklar olabilir. Bundan dolayı VEP yapılmadan önce pupil dilatasyonunun olmaması tercih edilir. Myotik pupil P₁ latansını uzatabilir ve P₁ amplitüdünü azaltabilir. P₁ latansı yaşlı kişilerde artar ve 60 yaşından büyüklerde çok daha belirgin olabilir. Kadınlarda P₁ latansı erkeklerden daha kısadır.

Eğer uygunsa hasta gözlüklerini veya kontakt lenslerini çalışma için takmalıdır. VEP'in başlıca kullanım alanları, optik nevrit, MS, görme yollarına bası yapan tümörler ve histerik körlüktür (8,9,10,11).

BEYİN SAPI İŞİTSEL UYARI POTANSİYELLERİ(BAEP)

Kayıt için verteks saçlı derisine ve incelenen kulak tarafındaki mastoid kemiğe ya da kulak memesine birer elektrod konur. Tek taraflı olarak bir kulaktan bir klik sesi verilir. Bu 100 mikrosaniyelik elektriksel bir kare dalgadır. Bir kulağa

ses uyarımı verilirken, diğer kulak da bir ses gürültüsü ile maskelenir. Normal erişkinlerde ilk 10 msn içinde 7 komponentli bir dalga meydana gelir. İlk 1-5 dalga her normal kişide çıkar, son iki dalga ise her normalde elde edilmeyebilir. Pratikte işitme potansiyellerinin mutlak latansları değil, birbirlerine göre tepe latansları kullanılır. Özellikle I.dalgaya göre santral iletim zamanları ölçülür. I-III. dalga intervali ortalama 2.6msn, I-V.dalga arası 4.7msn, III-V.dalga arası 2.4msn'dir. Amplitüd değerleri çok değişkendir, genellikle kullanılmaz. Ancak bunların oranları elde edilip kullanılabilir. Örneğin I/V potansiyel amplitüd oranı gibi.

Beyin sapı işitsel potansiyellerinin önemli bir özelliği, bunların kişinin dikkati, bilinci ve uyku durumuna göre değişme göstermemeleri ve anestetiklere ve barbitürlere çok dirençli olmalarıdır. Bu nedenle komalarda ve operasyonlarda kolaylıkla kullanılabilirler. I.dalga başlıca 8.sinir aksiyon potansiyeli olarak elde edilir. Muhtemelen II ve III.dalgalar ponsun alt kısmından. IV.ve V.dalgalar orta ve üst ponsdaki yapılardan. VI.ve VII.dalgalar korpus genikulatum mediale ve akustik radyasyondan köken almaktadırlar (8,9,10,11). Normal kişilerde fizyolojik nicelikler; yaş, cinsiyet, işitsel keskinlik BAEP'i değiştirebilir (15,16,17,18,19,20).

Tekrarlanan stimulus hızı, şiddeti BAEP'i etkileyebilir. Hastanın yaşı dalga morfolojisini ve latansı etkileyebilir. 60 yaşından büyük kişiler istatistiksel olarak gençlerle karşılaştırıldıklarında BAEP latanslarında belirgin bir artma vardır. BAEP intermik latansları kadınlarda erkeklerden belirgin olarak daha kısadır (18,20). Relaks edilemeyen veya yoğun kas artefaktları olan hastalarda oral olarak diazepam veya kloral hidrat ile sedasyon yapılabilir. Diğer

görüntüleme çalışmalarıyla karşılaştırıldığında BAEP şu avantajlara sahiptir; ucuzdur, hastaya az rahatsızlık verir, daha kısa bekleme periodu vardır, kolay uygulanabilir (15). BAEPs'in bir dezavantajı santral işitsel yolları tutan beyin sapı lezyonlu hastalarda spesifite ve sensitivitenin yetersizliğidir. Klinik çalışmalar BAEPs'in akustik nöroma gibi kesin santral işitsel anormallikli hastalarda magnetik rezonans görüntülemeye tamamlayıcı olduğunu göstermiştir (15). Beyin sapına ait norolojik bir lezyonun değerlendirilmesinde I.dalganın elde edilebilmesi daima önem taşır. I.dalganın yokluğu halinde, değerlendirmede hata yapılabilir. Periferik işitme kayıplarında, I.dalga kaybı ile birlikte diğer dalgalarda elde edilemez. Beyin sapı işitsel potansiyelleri anormallikleri özellikle, Akustik nörinomlar, beyin sapının demyelinizan, tümöral ve vasküler hastalıklarında, beyin sapı enfarktaları, hemorajiler, koma ve lökodistrofiler gibi birçok nörolojik bozukluklarda gözlemlenir (4,19,21,22,23,24,25,26,27,28). Nörolojik tutulumlu hastalarda BAEP'in spesifitesi ve sensitivitesi belirlenmiştir. BAEP'in en yaygın norolojik endikasyonu şüpheli akustik nörinom veya multipl sklerozdur (15,25,29).

BAEP santral sinir sistemi anormalliğinin elektrofizyolojik değişikliklerini gösterir ve lezyonun anatomik lokalizasyonu hakkında bilgi verir. BAEP tedaviye cevabın monitorize edilmesinde kullanılmıştır (24).

SOMATOSENSÖRİYEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER(SEP)

Üst ekstremitelerde median alt ekstremitelerde peroneal ve tibial sinirden yapılır. stimulus periferik sinir, spinal kökler ve posterior kolon yolu ile alt medulladaki Burdach ve Goll nukleuslarına, oradan medial lemniskus vasıtası ile karşı talamusa ve parietal lob duyuşal korteksine ulaşır. Uyarılmış potansiyeller üst

ekstremitelerde Erb noktası, C2 omurga ve karşı parietal korteks üzerinden, alt ekstremitelerde lomber ve servikal omurgalar ile karşı parietal korteksten yazdırılır. Stimulus bölgesi ile Erb noktası veya lomber omurga arasındaki gecikme periferik sinir hastalığını gösterir.

Erb noktasından C2'ye gecikme uygun sinir köklerinde yada posterior kolonda bir anomaliye işaret eder. Medial lemniskusta ve talamoparietal yollarda lezyonun varlığı ise parietal korteksten kaydedilen dalganın gecikmesinden anlaşılır (30).

MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

İlk olarak 1981 yılında Young ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (31,32).

İzleyen çalışmalar MR'ın BT'ye üstünlüğünü kanıtlamıştır.

Günümüzde MS hastalığında MR görüntüleme; tanıda, klinik lezyon ilişkisini gösterebilmede aktivasyonu ve klinik seyirdeki varyasyonları değerlendirebilmede ve tedavinin monitorizasyonu amacı ile kullanılmaktadır (43). MRG'de görülen plaklarda aksonal hasar önemli olabilir (33). T₁ ağırlıklı görüntüler yeni lezyonların sayısını ve artmış lezyonların toplam sayısını tespit etmede kullanılmıştır. MS için tipik denebilecek lezyonlar MRG'de beyaz cevher dağılımlı, özellikle yan ventriküller ile ventriküllerin frontal ve oksipital hornları çevresinde yer alan irregüler, T₁ ağırlıklı görüntülerde izodens/hipodens. T₂ ve proton yoğunluğunda hiperdens lezyonlardır (MS plağı). İnfratentorial plaklar başlıca serebellum beyaz cevheri, pedinküller ve 4.ventrikül çevresindedir (31,34). Paty ve arkadaşları MS hastalığında MRG kriterlerini bildirmişlerdir (35). Fazekas ve ark. ise 3 ya da daha fazla plak ile birlikte 5mm'den büyük lezyon, ventrikül gövdesine bitişik artmış sinyal intensitesi.

infratentoriyel lezyon lokalizasyonundan en az ikisi varlığı MS'i kuvvetle desteklediğini bildirmişlerdir (36).

Multipl Skleroz'un Tedavisi

MS'un tedavisi iki ana başlık altında toplanabilir,

1- Patolojik dispersiyona yönelik tedavi

2- Semptomatik tedavi

Bunlardan patolojik nedene yönelik tedavide immunosüpressifler ve immunostimulanlar kullanılmaktadır. İmmunosüpressif tedavide immün yanıtın kontrolü, lenfosit proliferasyonu ve diferansiyasyonunun düzenlenmesi ile olur. İmmunostimulan tedavi kortikosteroidler, Azothiopirine, Cyclophosphamid, Antilenfositik serum ve globulin gibi ajanlarla ve plazmaferez gibi yöntemlerle olur.

İntravenöz immünglobülin(IVIG) muhtemelen relaps oranını azaltır ve MRG'de görülen lezyonlara etkileri vardır. Fakat dizabilite üzerine etkisi daha az açıklanmıştır. İntavenöz kullanım için IgG oldukça pahalıdır ve kısa süreli verilir (37).

Tedavide kortikosteroidler uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve Metilprednizolon'dur (MP). Bu iki ilaç da akut relaps tedavisinde etkileri kanıtlanmış, ancak kronik formlarda aynı şekilde etkileri görülmeyen ilaçlardır. Uzun süreli kullanımda ACTH'ın yan etkilerinin daha belirgin olması nedeni ile yüksek doz intavenöz MP (pulse steroid) tedavisinin kullanımı daha çok yaygınlık kazanmıştır. Ancak tedaviye oral kortikosteroid veya aynı yoldan dozun giderek düşülerek kesilmesi şeklinde devam tartışmalıdır. İntravenöz MP veya diğer kortikosteroidlerin etki

mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, ancak sonuçta ortaya çıkan etki sinir iletiminin düzelmesidir.

Bu etki ödemin azalması (38), immunosüpresyon (33), demyelinizasyonun direkt inhibisyonu, aksonal iletim üzerine direkt etki ve kan-beyin bariyerindeki anomalinin düzelmesi (39) şeklindeki teorilerle açıklanmaya çalışılmaktadır.

Tedavide immün cevabı hem B, hem de T hücreleri aracılığı ile süprese eden Sitotoksik bir immunosüpresif olan siklofosfamid kullanılmaktadır. Ancak bulantı, kusma ve hemorajik sistit gibi yan etkileri nedeni ile çift kör, plasebo kontrollü çalışmaların çok zor yapılması ve yapılmış çalışmalarda da farklı sonuçlar alınması kullanımını kısıtlamıştır. Daha çok progressif gidişli, diğer tedavilere yanıt alınmayan olgularda kullanılmaktadır.

Azotiopürin pürin analogu bir immünosüpresiftir ve immünosüpresif etkili dozlarda gastrointestinal yan etkilerinin azlığı nedeni ile kullanımı yaygındır. Ancak uzun süre kullanımında malignite riskini artırdığı bildirilmiştir (39). Ayrıca MS tedavisinde Cyclosporin (İmmünomodülatör), antilenfositik serum, total lenfoid irradyasyonu, timektomi, plazmaferez, lenfositoferez, transfer faktör, immün-globulinler, hiperbarik oksijen kullanılmış ancak belirgin bir yarar sağlandığı gözlenmemiştir.

MS tedavisinde gelecek için umut veren çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu çalışmaların çoğu immünterapiler şeklindedir:

IFN TEDAVİSİ

İnterferonlar 1957’de Isaacs ve Lindenmann tarafından bulunmuştur (40).

İnterferonlar viral replikasyon,yavaş hücre proliferasyonu ile etkileşirler ve immüniteyi değiştirirler.

İnsanlarda interferonların 4 tipi vardır (alfa1,alfa2,beta ve gamma).

İFN B, İFN alfa reseptörüne bağlanır, 166 aminoaside sahiptir. İFN alfa ile %20 benzerliği vardır. İFN alfa ve İFN B glikoziledir İFN B1-b glikosile değildir fakat antiviral aktivitesi vardır (41).

İFN B virüsler, viral ve diğer yabancı nükleik asitler, bakteri, mycoplasma ve protozoalar tarafından indüklenir. İndüksiyon fibroblastlarda, epitelial hücrelerde ve makrofajlarda en fazladır. Fakat çoğu hücre biraz İFN B üretebilir. İFN B İnterlökin-2 (IL-2), aktive T hücrelerinden salınan sitokin ve interlökin-1 (IL1) ve aktive makrofajlar tarafından salınan Tümör Nekrozis Faktör (TNF) tarafından indüklenir (42,43,44).

Natürel Killer (NK) hücreler bazı MS hastalarında düşüktür (45,46,47,48). Hem İFN alfa hem İFN B invitro olarak NK hücre fonksiyonunu artırır. İnvivo olarak NK hücre fonksiyonunu muhtemelen geçici artırır (49,50).

Günümüzde ABD lisanslı 3 ilaç Remitting Relapsing Multiple Sklerozlu (RRMS) hastalarda dizabilite ilerlemesini yavaşlatma veya azaltma ve relapsların sıklığını azaltmak için tedavide kullanılmaktadır; İFN B-1b (Betaferon) s.c gün aşırı verilir.

İFN B-1a (Avonex) haftada 1 kez i.m olarak verilir.

İFN B-1a'nın diğer preparatı Rebifitir, s.c olarak haftada 3 kez verilir.

Bu preparatların hepsi plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar vermiştir. Tedavinin faydalı etkisi çoğu hastada uzun sürede görülebilir ve faydalı etkiler MRG ile değerlendirilir. Kullanılan bu ilaçların etki mekanizması ile ilgili sorular hala cevapsız kalmıştır (51).

İnterferon B-1b (IFN-1b) tedavisi relaps-remittanl MS'un profilaktik tedavisi için son zamanlarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Günlük 8 milyon ünite

dozda IFN B-1b ile yapılan kontrollü bir denemede %35 MS ataklarının sıklığını ve %50 major atakları azaltmıştır (52).

Akümüle hastalık seri MRI de IFN B-1b tedavisi ile belirgin olarak azaldığı değerlendirilmiştir. IFN B-1b iyi tolere edilir ve güvenlidir, injeksiyon yerinde lokal eritem olağandır. IFN B-1b'nin MS atak sıklığını azalttığı mekanizma bilinmemektedir.

Muhtemel mekanizmalar viral replikasyon inhibisyonu ve bundan dolayı viral enfeksiyonların şiddeti. MS atakları için tetikleyici olduğu bilinir, immün hücre proliferasyonu inhibisyonu, santral sinir sistemi içine ve lenfoid organların içine ve dışına hücre trafiğini değiştirir. Stimulator sitokin IFN'nin toksik sitokin lenfotoksinin ve tümör nekrotizan faktörün sentez ve salınımını azaltır ve growth faktör B1 ve interlökin-10 transformasyonu yapan süpresif sitokinlerin salınımını ve sentezini ve CD8 süpresor hücre fonksiyonunu artırır (52).

Expanded disability status scale (EDSS) ve neurological rating Scale (NRS) ile hastalar değerlendirildiğinde IFN B-1b'nin disabilite üzerine belirgin faydalı etkisi henüz rapor edilmemiştir (53,54).

TABLO 3

MS tedavisinde Üzerinde Durulan Yöntemler

- I- Klas II MHC molekül ekspresyonu üzerine indirekt etkili olanlar (İFN)
- II- Monoklonal antikor tedavileri (Anti CD3, Anti CD4 monoklonal antikorlar)
- III- Spesifik supressör faktörlerin ürünlenmesinin sağlanması
- IV- Lenfosit trafiğinin kontrolü
- V- Peptid aşılıları (Copolimer-1 ve otoantijene karşı oral tolerizasyon VI-T cell receptor (TCR) peptid tedavisi
- VI- IL2 reseptörlerinin sentezini inhibe edenler (Cyclosporine)
- VII-Dolaşımda spesifik antikorların temizlenmesini hedef alan tedaviler (plazmaferez ve Ig tedavileri).

MS'da hastaların takibi ve tedaviye yanıtılığın gözlenmesinde hastaların objektif ve subjektif klinik durumu gösteren Kurtzke dizabilite durum skalası tüm dünyada kullanılmıştır. Bu skala daha sonra günümüzde kullanılan Kurtzke genişletilmiş dizabilite durum skalasına değiştirilmiştir. İlk kısımda fonksiyonel sistemler 0'dan 5 veya 6 puanlara kadar derecelendirilmiştir. Daha sonra buradan sağlanan puanlara göre skala içinde 0'dan 10'a kadar olan gradelerde sınıflandırılmıştır (55).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Poser tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı alan progresif ve relapsing-remitting MS'li ve IFN B-1b(8 milyon IU/gün aşırı) s.c tedavi alan 15 hastayı içeriyordu. Kontrol grubumuz yoktu. Hastaların hiçbirisi bu süre içinde immünsüpressif veya immunomodülatör tedavi almadı.

Hastalarda bulguları açıklayacak başka bir patolojinin olmamasına dikkat edildi.

10 hastaya; tedavi başlamadan önce, tedavinin 1. ve 2. yılı sonunda uyarılmış potansiyeller ve MRG yapıldı. 5 hastaya başlangıç ve 1.yılı takibi yapılabildi.

Hastaların özellikleri aşağıda gösterilmiştir;

Vaka sayısı=15

Yaş aralığı=16-49

Yaş ortalaması=34.2

Erkek hasta yaş aralığı=19-42

Erkek hasta yaş ortalaması=34.8

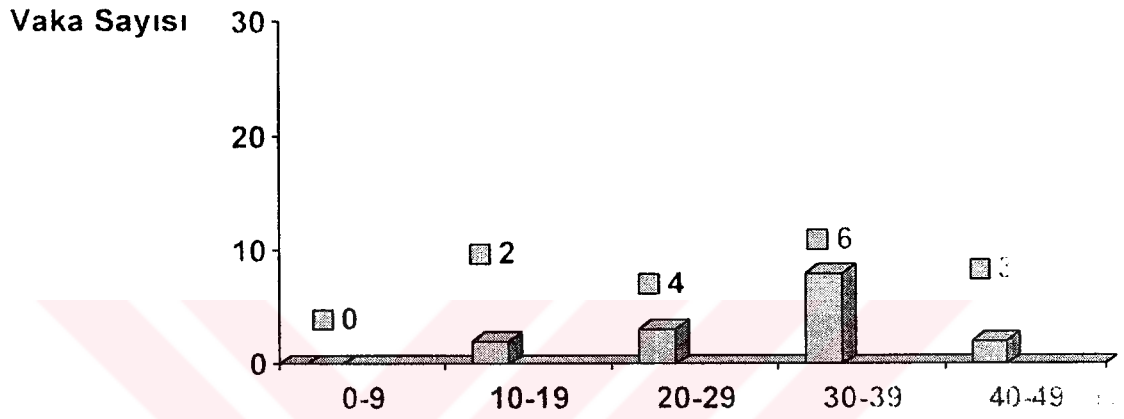
Kadın hasta yaş aralığı=27-49

Kadın hasta yaş ortalaması=33.8

Hastalık süresi=0-17 yıl

Hastaların şikayetlerinin başlama yaşına göre dağılımı aşağıdaki grafikte gösterilmiştir.

Grafik 1



A.UYARILMIŞ POTANSİYELLER

Hastanemiz norofizyoloji laboratuvarında Nihon Kohden Neuropack 2 cihazı ile yapıldı.

a. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP)

Görsel uyarı potansiyellerinin elde edilmesinde 'Pattern Reversal' denen, 8x8 karelik siyah beyaz karelerin yer değiştirdiği yöntem kullanıldı. 200 yanıtın bilgisayar ortalaması alındı. 2 Hz stimülasyon frekansı uygulandı. Bir gözün kapatılması ile herbir gözden gelen yanıtlar ayrı ayrı kaydedildi. Kayıtlar oksipital bölge orta hattın yapıldı.

P100 latansının kadınlarda 115, erkeklerde 120'den uzun olması iki göz arası latans farkının ortalama +/- 3 SD'den uzun olması iki göz arası amplitüd oranının 1/3 'den küçük olması ve P100 dalgasının elde edilememesi patolojik yanıt olarak değerlendirildi.

b. Beyin sapı uyarılmış potansiyeller (BAEP)

Kayıt için veteks saçlı derisine ve incelenen kulak tarafındaki mastoid kemiğe ya da kulak memesine elektrod koyuldu. Kulaklar ayrı ayrı 90 dB ve 10 Hz frekansında klik sesi ile uyarıldı. Bir kulağa ses uyarımı verilirken, diğer kulakta -40 dB düz ses uyarısı ile maskelendi. Her kulaktan ayrı ayrı 2000 averaj elde edildi.

V.dalganın kaybı veya I.dalgaya oranla amplitüd düşüklüğü, I-V interpike latansında uzama, II.dalgadan sonraki dalgaların kaybı patolojik yanıt olarak kabul edildi.

c. Somatosensorial uyarılmış potansiyeller (SEP)

Üst ekstremitelerde N.medianus'dan bilateral olarak ayrı ayrı yapıldı. Kayıtlar karşı taraf parietal korteksten alındı. Saniyede 2 Hz ve 5-10 miliamper arası 0,2 msn süre ile uyarı verilerek toplam 200 averaj elde edildi.

Komponentler yok ise veya tanımlanamayacak şekilde ise, N18, P25 dalga latanslarında uzama veya amplitüd düşüklüğü patolojik cevap olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS bilgisayar paket programına (versiyon 9.01) yüklendi. Verilerin istatistiksel analizinde Ki-kare testi, Fisher kesin Ki-kare testi, Pearson korelasyon analizi, Wilcoxon testi kullanıldı. Uygulanan tüm testler iki uçlu idi. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak ele alındı.

BULGULAR

15 hastanın; tedaviye başlamadan önce VEP sonuçları 5 (%33.3) hastada normal, 10 (%66.6) hastada patolojikti (Bir hastada iki taraflı olarak aktif cevap alınamadı, 8 hastada P1 latansında uzama, 1 hastada P1 amplitüd düşüklüğü). Tedavinin 1.yılı sonunda 4 (%26.6) hastada normal, 6 (%40) hastada değişme gözlenmedi. 3 (%20) hastada iyileşme, 2 (%13.3) hastada kötüleşme gözlendi (P1 latans uzaması). İkinci yılda takip edilen 10 hastanın 4 (%40)'ü normaldi. 1 (%10) hastada değişiklik gözlenmedi. 5 (%50) hastada iyileşme gözlendi.

Hiçbir hastada kötüleşme gözlenmedi (Tablo 5)

Sonuçlara Ki-kare testi uygulandı.

MRG1-VEP1= $P>0.05$

MRG2-VEP2= $P<0.05$

15 Hastanın tedavi öncesi ve sonrası VEP sonuçları tablo 4'te gösterilmiştir

Tablo 4

		Tedavi başlangıcında				1 Yıl sonra				2 Yıl sonra			
		P1 latans		P1 amp.		P1 latans		P1 amp		P1 latans		P1 amp	
Hasta	Sex	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
1	E	100	104	N	N	105	104	N	N	104	105	N	N
2	E	112	113	D	D	115	118	N	N	112	115	N	N
3	E	119	118	N	N	123	118	N	N	115	118	N	N
4	K	122	126	N	N	120	125	N	N	118	120	N	N
5	K	110	112	N	N	105	110	N	N	104	106	N	N
6	K	135	140	D	D	140	142	D	D	136	142	D	D
7	E	120	124	N	N	122	123	N	N	110	115	N	N
8	K	120	123	N	N	118	115	N	N	110	112	N	N
9	K	104	110	N	N	100	105	N	N	112	104	N	N
10	K	105	112	N	N	106	110	N	N	100	105	N	N
11	K	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	-	-	-	-
12	E	140	135	D	D	120	122	N	N	-	-	-	-
13	E	135	D	140	D	132	N	138	N	-	-	-	-
14	K	120	119	N	N	121	122	N	N	-	-	-	-
15	K	110	115	N	N	135	130	N	N	-	-	-	-

Bizim çalışmamızda SEP sonuçları tedavi başlangıcında 6 (%40) hastada normal 9 (%60) hastada patolojik idi (1 hastada iki taraflı kayıt alınamadı, 7 hastada N1 latansında uzama, 1 hastada P1 latansında uzama, bu hastalardan 5'inde amplitüd düşüklüğü saptandı). Tedavinin 1.yılı sonunda 6 (%40) hastada normaldi. 5 (%33) hastada değişiklik gözlenmedi. 2 (%13) hastada iyileşme, 2 (%13) hastada kötüleşme gözlendi (1 hastada N1 latans uzaması, 1 hastada amplitüd düşüklüğü gözlendi). 2.yıl sonunda 10 hastanın 4 (%40)'ü normaldi. 1 (%10) hastada değişiklik yoktu. 1 hastada kötüleşme (N1 latans uzaması), 4 (%40) hastada iyileşme gözlendi (Tablo 6).

Sonuçlara Ki-kare testi uygulandı.

MRG1-SEP1=P>0.05

MRG2-SEP2=P>0.05

15 hastanın tedavi öncesi ve sonrası SEP sonuçları tablo 5’de verilmiştir

Tablo 5

		Tedavi başlangıcında				1.yıl				2.yıl			
		Sağ		Sol		Sağ		Sol		Sağ		Sol	
Hasta	Sex	N1 lat-amp	P1 lat-amp.	N1 lat-amp	P1 lat-amp.	N1 lat-amp	P1 lat-amp.	N1 lat-amp	P1 lat-amp.	N1 lat-amp	P1 lat-amp.	N1 lat-amp	P1 lat-amp.
1	E	17-N	22-N	18-N	25-N	18-N	22-N	17-N	24-N	18-N	25-N	19-N	24-N
2	E	17-N	22-N	18-N	22-N	18-N	24-N	17-N	22-N	19-N	23-N	17-N	23-N
3	E	26-N	30-D	25-N	31-D	27-N	30-N	26-D	34-D	27-D	32-D	26-D	32-D
4	K	18-N	32-N	18-N	30-N	17-N	30-N	18-N	25-N	17-N	24-N	17-N	26-N
5	K	18-N	23-N	17-N	22-N	18-N	24-N	17-N	23-N	17-N	25-N	18-N	24-N
6	K	22-D	25-N	21-N	28-N	21-D	24-N	22-D	26-N	17-N	24-N	17-N	23-N
7	E	23-D	30-D	22-D	28-D	23-D	32-D	24-D	30-D	18-N	25-N	18-N	24-N
8	K	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY
9	K	17-N	23-N	18-N	22-N	19-N	24-N	17-N	23-N	18-N	24-N	17-N	25-N
10	K	22-D	30-N	21-D	31-N	18-N	31-N	19-N	30-N	17-N	26-N	18-N	25-N
11	K	21-N	26-N	22-N	30-N	23-N	32-N	24-N	30-N	--	--	--	--
12	E	17-N	22-N	19-N	24-N	23-N	30-N	25-N	36-N	--	--	--	--
13	E	18-N	23-N	17-N	23-N	17-N	24-N	18-N	24-N	--	--	--	--
14	K	17-N	24-N	18-N	22-N	18-N	24-N	19-N	24-N	--	--	--	--
15	K	22-N	30-N	24-N	30-N	17-D	23-D	17-D	24-D	--	--	--	--

Bizim çalışmamızda IFN-B1b alan 15 hastanın; tedaviye başlamadan önce BAEP sonuçları 9(%60) hastada normal, 6(%40)hastada patolojikti (Hastalardan birinde cevap alınamadı, 5 hastada I-V interpik latansında artma veya V/I amplitünde azalma vardı. Tedavinin 1.yılı sonunda 9 (%60) hastada normal, 4 (26.6) hastada değişme gözlenmedi. 1(%6) hastada iyileşme, 1(%6) hastada kötüleşme gözlendi (İki taraflı olarak cevap alınamadı). İkinci yılda takip edilen 10 hastanın 5(%50)'i normaldi. 2 (%20) hastada değişiklik gözlenmedi. 3(%30) hastada iyileşme gözlendi (Tablo 4).

Sonuçlara Ki-kare testi uygulandı.

MRG1-BAEP1=P>0.05

MRG2-BAEP2=P>0.05

15 Hastanın tedavi öncesi ve sonrası BAEP sonuçları Tablo 6'da verilmiştir

Tablo 6

		Tedavi başlangıcında				1 Yıl sonra				2 Yıl sonra			
		I-V interpike Latansı		V/I dalga amplitüdü		I-V interpike latansı		V/I dalga amplitüdü		I-V interpike latansı		V/I dalga amplitüdü	
Hasta	Sex	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol
1	E	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	E	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
3	E	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY
4	K	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
5	K	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6	K	Y	N	D	N	Y	N	N	N	N	N	N	N
7	E	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
8	K	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
9	K	Y	N	D	N	Y	N	N	N	N	N	N	N
10	K	Y	D	Y	D	Y	D	Y	N	Y	N	Y	N
11	K	N	N	N	N	N	N	N	N	-	-	-	-
12	E	Y	D	Y	D	CY	CY	CY	CY	-	-	-	-
13	E	N	N	N	N	N	N	N	N	-	-	-	-
14	K	N	N	N	N	N	N	N	N	-	-	-	-
15	K	N	N	N	N	N	N	N	N	-	-	-	-

IFN B-1b tedavisinin 1.ve 2.yılında MRG'de Lezyon değişim oranı

Tablo 7

1.yıl	2.yıl
Değişme yok 7 % 46.6	Değişme yok 3 % 30
Artma 5 % 33.3	Artma 2 % 20
Azalma 3 % 20	Azalma 5 % 50
Toplam 15	Toplam 10

IFN B-1b tedavisinin 1.ve 2.yılında hastaların MRG sonuçları aşağıda verilmiştir (tablo 7).

Tablo 7

Hasta	Sex	1.yıl	2.yıl
1	E	Değişme yok	Değişme yok
2	E	Değişme yok	Değişme yok
3	E	Değişme yok	Değişme yok
4	K	Değişme yok	Değişme yok
5	K	Değişme yok	Azalma
6	K	Değişme yok	Artma
7	E	Değişme yok	Değişme yok
8	K	Artma	Artma
9	K	Azalma	Azalma
10	K	Azalma	Azalma
11	K	Değişme yok	
12	E	Değişme yok	
13	E	Artma	
14	K	Artma	
15	K	Azalma	

Hastalardan elde edilen sonuçlara Ki-kare testi uygulandı.

MRG1 –VEP1= P>0.05

MRG2 –VEP2= P<0.05

MRG1 –BAEP1= P>0.05

MRG2 –BAEP2=P>0.05

MRG1 –SEP1= P>0.05

MRG2 -SEP2=P>0.05

Hastalardan elde edilen sonuçlara Ki-Kare testi uygulanarak istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışmamızda 1 yıllık izlem sonunda evoked cevaplarında herhangi bir anlamlı bir değişiklik olmazken 2.yıl sonunda VEP’de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlendi. Çalışmamızda kullanılan günlük doz hematolojik veya ciddi komplikasyonlara yol açmadı.

MRG2 ve VEP2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



TARTIŞMA

MS’de temel patolojik mekanizma segmental demyelinizasyondur. Hastalığın şiddetli klinik paternleri tarif edilmiştir (7). Klinik ve noropatolojik olarak heterojen bir hastalıktır (39). MRG’de görülen plaklarda aksonal hasar önemli olabilir (34). T1 ağırlıklı görüntüler yeni lezyonların sayısını ve artmış lezyonların toplam sayısını tespit etmede kullanılmıştır. Klinik olarak stabil periodlu MS’lu hastalarda MRG’de yeni lezyonların ortaya çıktığı iyi bilinir (40). Bir çalışmada kronik progresif MS’da hastalığın aktivitesini değerlendirmede MRG’yi klinik muayeneden daha sensitif bulmuşlardır (56). MS için tipik denebilecek lezyonlar MRG’de beyaz cevher dağılımlı, özellikle yan ventriküller ile ventriküllerin frontal ve oksipital hornları çevresinde yer alan irregüler, T₁ ağırlıklı görüntülerde izodens/hipodens, T₂ ve proton yoğunluğunda hiperdens lezyonlardır (MS plağı). İnfratentorial plaklar başlıca serebellum beyaz cevheri, pedinküller ve 4.ventrikül çevresindedir (32,35). Horowitz ve ark. klinik olarak kesin MS tanısı almış 59 hastanın %89’unda uzun eksenli yan ventriküllere dik ovoid plakların görüldüğünü ve bununda patolojik olarak perivasküler demyelinizasyonu oiduğuna dikkat çekmişlerdir (63). MS’de korpus kallosum sık olarak etkilenir. MRG ile %55’e varan korpus kallosum tutuluşu bildirilmiştir (64,65). Prospektif bir çalışmada, aksiyel görüntüleme ile %45’inde Lezyon gösterilememiş vakaların, sagittal planda %93’ünde kalloso-septal birleşimde fokal ya da konfluence gösteren lezyonların görüntülenebildiği bildirilmiştir.

Kalloso-septal birleşimde yer alan lezyonlar MS ile karışabilen diğer periventriküler hastalıklarda nadir görülmektedir. Bu çalışmada korpus kallosum lezyonlarının MS’de sensitivitesi %93, spesifitesi %98 olarak saptanmıştır (66):

MS`de lezyonların %5-10 oranında gri cevheride etkilediği bildirilmiştir (32.65).

Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastalarda MRG pozitifliği %85-95 oranındadır (31,57).

Paty ve arkadaşları MS hastalığında MRG kriterlerini bildirmişlerdir (36).

Fazekas ve ark. ise 3 ya da daha fazla plak ile birlikte 5mm`den büyük lezyon, ventrikül gövdesine bitişik artmış sinyal intensitesi, infratentoriyel lezyon lokalizasyonundan en az ikisi varlığı MS`i kuvvetle desteklediğini bildirmişlerdir (37).

Yakın zamanlarda yapılan klinik çalışmalar MS`un tedavisinde interferon B`nın önemli yararlı etkileri olabileceğini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda etkinlik hem klinik kriterler hem de MRG incelemeleri sonuçları açısından değerlendirilmiştir (56).

Tedavi etkinliğini araştırmak için MRG`nin yanısıra uyarılmış potansiyel çalışmaları yapılabilir. Bu durum bazen çok önem taşıyabilir. Örneğin MRG. MS`in tanı ve takibinde özellikle optik sinir ve spinal kord lezyonlarında yetersiz olduğu rapor edilmiştir (31.57).

Optik nevritte MRG pozitifliği %66 iken VEP çalışması eklenirse bu oran %87`lere çıkmaktadır (58).

Optik nöritte asemptomatik lezyonların tespiti %20 olarak verilmektedir (31).

MS`e bağlı izole spinal kord sendromu olan hastalarla ilgili olarak yapılan çalışmalarda hastaların %64`ünde servikal bölgede. %28`inde torako-lomber bölgede lezyon gösterilebilmektedir (59). SEP çalışmaları spinal kord lezyonu tutulumu açısından önemli ip uçları verebilir.

Optik nöritte ve MS`de optik sinir demyelinizasyonunu gösteren en önemli bulgu P100 latansında uzamadır. İki taraflı uzamış latans her iki optik sinirde,

optik kiazmada veya kiazmanın arkasında görme yollarında lezyona bağlı olabilir (30,31).

P100 amplitüdündeki değişme latans kadar önemli bir bulgu değildir. Amplitüd görme keskinliği ile paralellik gösterir, latansın böyle bir özelliği yoktur (31).

1966-1982 yılları arasında yapılan 26 çalışmada toplam 1950 MS hastasında VEP'te %63 oranında anormallik bulunmuştur. Bu çalışmada kesin MS'lilerin %85'inde VEP'te patoloji olduğu görülmüştür. 26 klinik seri içinde %34 ile en düşük, %93 ile en yüksek anormallik bildirilmiştir. Optik nörit ve klinik bulgusu olmayan 744 hastanın %51'inde VEP anomalisi saptanmıştır (59). Klinik olarak kesin MS'li 6 hastada yapılan bir retrospektif bir çalışmada 3 milyon IU s.c/günlük IFN alfa 2-b 6 ay verildikten sonra nöroradyolojik ve nörofizyolojik çalışmalar yapılmış.

Lezyonların boyutları, lezyonların total miktarı ve lezyonların visüel değerlendirilmesi seri MRG ile karşılaştırılmış. 6 aylık tedavi sonunda MRG'de 4 hastada yeni ve büyük lezyonlarda artma. 1 hastada değişiklik bulunmuş, fakat VEP ve BAEP'te minimal değişiklik gözlenmiş. Bizim çalışmamızda 2.yıl sonunda VEP'te istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenirken ($P<0.05$). BAEP'te anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

SEP, MS şüphesi olan hastalarda klinik olarak sessiz lezyonları tespit etmede kullanılabilir. Median SEP MS'li hastaların 2/3'ünde anormaldir. Alt ekstremitelerde SEP daha sensitiftir çünkü beyaz cevher yolu daha uzundur. SEP'in tüm sensitivitesi MS'de MRG'den daha düşüktür, spinal kord lezyonlarını tespit etmede daha iyi olabilir (5,6). Çeşitli serilerden toplanan 1006 MS'li hastada kesin MS'te %77 SEP anormalliği bulunmuştur. Duyusal belirti ve bulgu

göstermeyen hastalarda %42 oranında SEP anormalliği saptanmıştır (60).

Literatürde İnterferon tedavisi alan MS'lu hastalarda SEP çalışmasına rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda IFN B-1b alan MS'lu hastalarda bilateral median uyarımla yapılan SEP sonuçlarında 1. ve 2.yıl sonunda MRG ve VEP ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuç olmadığı gözlenmiştir.

Şüpheli MS'li hastalarda BAEP anormalliklerinin sıklığı direkt olarak beyin sapı hastalığının klinik delillerinin varlığı ve bozukluğu olan kişilerle ilişkilidir (15,22,29).

Anormal BAEP çalışmaları klinik olarak kesin MS'li hastalarda yaygındır (15,29).

1975-1982 yılları arasında yapılan 23 ayrı çalışmada, MS tanısı konulan 1006 hastanın BAEP incelemesinde %46 oranında patoloji saptanmış, kesin MS vakalarında %67 oranında anormallik bulunmuştur. Beyin sapı bulgusu ve hikayesi olmadığı rapor edilen 326 hastada ortalama %38 oranında anormallik varlığı bildirilmiştir (60).

Demyelinizan hastalıklarda BAEP sonuçları uzamış unilaterale veya bilateral I-V interpike latansı ve V/I amplitud oranında azalma vardır.

MS'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde hem interpike latansı hem de dalga V anormalliğinde artma vardır (30). Potansiyel olarak BAEPs tedaviye cevabı moniterize etmede MS'li hastalarda kullanılabilir (3).

Literatürde IFN B-1b tedavisi alan MS'lu hastalarda BAEP çalışmasına fazla rastlanmadı. Yapılan bir çalışmada yüksek doz (8 milyon IU/gün aşırı) IFN B-1b alan MS hastalarında P300 (Cognitive evoked potentials)'lerinde iyileşme gösterilmiştir (61).

Literatürlerde MS takibinde en duyarlı test olarak MRG gösterilmekle birlikte

biz bu çalışmamızda Visuel evoked potential (P100)'inde faydalı olduğunu gördük. Çalışmamızda VEP (P100) takibi BAEP ve SEP incelemelerine göre bariz olarak anlamlı idi.



SONUÇ

Çalışmamızda Poser tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış ve yüksek doz IFN B-1b alan hastalarda, hastalık aktivasyonunun takibinde MRG ve uyarılmış potansiyellerin önemi değerlendirildi.

Bizim hasta örneğimiz nispeten küçüktü ve 2 yıl gibi bir süre takip edildi.

Hastaların MRG'leri 1.yıl sonunda 15 hastanın 3'ünde (%20), 2.yıl sonunda 10 hastanın 2'sinde (%20) kötüleşmeyi gösterdi. Bu iki hastanın birinde P100 deki patoloji değişiklik göstermezken birinde düzelme gözlemlendi.

Bu çalışmanın ilginç olan ana bulgusu yüksek doz IFN B-1b alan MS hastalarındaki uyarılmış potansiyel sonuçları homojen değildi VEP üzerine daha etkili olduğu gözlemlendi.

Takipte MRG'nin lezyon aktivasyonunu, lezyon yerini göstermede daha duyarlı olduğu tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak VEP (P100) incelemesinde uzun süre interferon B-1b tedavisi sonrasında (en az 2yıl) uyum içinde olduğu gözlemlendi.

IFN B-1b alan MS hastalarının takibinde MRG'nin yanında uyarılmış potansiyellerin, özellikle VEP incelemesinin önemli olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Merritt's Textbook of Neurology, Ninth Edition 1995 New York. Rowland P.L.section XIX,804-824.
- 2 .Jingwu Z.Zhang: Current Neurology 2000, mechanisms of immunoreactivity in multiple sclerosis. Baylor College of medicine, Houston, TX, U.S.A.
3. Jasper R. Daube.: Clinical Neurophysiology. 1996 Contemporary neurology series 157-180,186-198.
4. Stockard, JJ and Sharbrough, FW: Unique contributions of short-latency auditory and somatosensory evoked potentials to neurologic diagnosis. Progres in Clinical Neurophysiology 7: 231-263, 1980.
5. Guerit, JM, and Argiles; AM: The sensitivity of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis: A comparison with magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 70: 230-238, 1988.
6. Turano G, Jones SJ, Miller DH, et al: Correlation of SEP abnormalities with brain and cervical cord MRI in multiple sclerosis, Brain 114: 663-681, 1991.
7. Lublin FD. Reigold SC for the national Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on clinical trials of New Agents Multiple Sclerosis. Defining the Clinical course of multiple sclerosis:results of an internatinal survey. Neurology 1996; 46: 907-911.
8. Bergamini, L-Bergamasco, B: Cortical evoked potentials in man. Charles C.Thomas, Springfield, Hlinois. 1967 .
9. Chiappa, KH Chiappa -Ropper, AH: Evoked potentials in clinical medicine. New Engl J Med. 306,1140-1150.1982.
10. Chiappa, KH Chiappa -Ropper,AH: Evoked potentials in clinical medicine. New Engl J Med. 306, 1205-1211.1982.
11. Dorfman, LJ: Sensory evoked potentials clinical applications in medicine Ann. Revmed. 34, 473, 489, 1983.
12. Chiappa, KA: Evoked Potentials in clinical Medicine, ed 2.Raven Pires, New York, 1990, pp 37-171.
13. Epstein, CM: Visual evoked potentials. In Daly, DD and Pedley, TA(eds): current practice of clinical Elektroencephalography, ed: Raven Pires, New York, 1990, pp 593-623.
14. Celesia, GG: Visual evoked potentials and elektroretinograms. In Niedermeyer, End Lopes da Silva, F (eds): Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, ed 3.Williams Wilkins Baltimore, 1993, pp 911-936.
15. Stockard, JJ ,Hughes, JF, and Sharbrough, FW: Visual evoked potentials to electronic pattern reversal Latency variations with gender, age and technical factor. American Journal Electroencephalography Technology 19: 171-204, 1979.
16. Chiappa, KH: Evoked Potentials in Clinical Medicine, ed 2.Raven Press, New York, 1990, pp 173-305.
17. Chiappa KH, Gladstone, KJ, and Young, RR: Brain stem auditory evoked responses: studies of waveform variations in 50 normal human subjects. Arch Neurol 36; 81-87, 1979.
18. Picton, TW, Taylor,MJ,and Durieux-Smith, A: Brainstem auditory evoked

- potentials in pediatrics. In Aminoff, MJ (ed): *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, ed 3. Churchill Livingstone, New York, 1992, pp 537-569.
19. Stockard, JE, Stockard JJ, Westmoreland, BF, and Corfits, JL: Brainstem auditory- evoked responses: Normal variation as a function of stimulus and subject characteristics. *Arch Neurol* 36: 823-831, 1979.
 20. Celesia, GG: Visual evoked potentials and elektroretinograms. In Niedermeyer, End Lopes da Silva, F(eds): *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, ed 3. Williams Wilkins Baltimore, 1993, pp 911-936.
 21. Stockard, JJ, Hughes, JF, and Sharbrough, FW: Visual evoked potentials to electronic pattern reversal Latency variations with gender, age and technical factors. *American Journal Electroencephalography Technology* 19: 171-204, 1979.
 22. Brown, RH Jr, Chiappa, KH, and Brooks, E: Brain stem auditory evoked responses in 22 patients with intrinsic brain stem lesions: Implications for clinical interpretations (abstr). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 51: 38P, 1981.
 23. Chiappa, KH: Pattern shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* (7,part 2) 30: 110-123, 1980.
 24. Goldie, WD, Chiappa, KH, Young, RR and Brooks, EB: Brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked responses in brain death. *Neurology* 31:248-256, 1981.
 25. Nuwer, MR, Packwood, JW, Myers, LW, and Ellison, GW: Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology* 37: 1754-1761, 1987.
 26. Parker, SW, Chiappa, KH, and Brooks, EB: Brainstem auditory evoked responses (BAERs) in patients with acoustic neuromas and cerebellar-pontine angle (CPA) meningiomas(abst). *Neurology* 30: 413-414, 1980.
 27. Purves, SJ, Low, MD, Galloway, J, and Reeves, B: A comparison of visual, brainstem auditory, and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 8: 15-19, 1981.
 28. Starr, A and Achon LJ: Auditory brain stem responses in neurological disease. *Arch Neurol* 32: 761-768, 1975.
 29. Stockard, JJ and Rossiter, VS: Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory evoked response abnormalities. *Neurology* 27: 316-325, 1977.
 30. Chiappa, KH, Harrison JL, Brooks, EB, and Young, RR: Brainstem auditory evoked responses in 200 patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 7: 135-143, 1980.
 31. *Principles of Neurology*, Fifty Edition, 1993, Boston; Adams, R.D., Victor M. Part IV, 36: 776-790.
 32. Ege Üniversitesi Noroloji Bilimler Dergisi M.S. Özel sayısı, Cilt:11, sayı:3-4 Temmuz-Aralık 1994 Kumral. K, Okar N., 201-331.
 33. Goodkin DE, Rudick RA, J Ross JS. The use of brain Magnetic Resonance imaging in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1994; 51 May 505-516.
 34. Charcot M. Histologie de la sclerose en plaques. *Gazette des Hopitaux* 1868; 141: 554-555, 557-558.
 35. Kirschner HS, Tsai SI, Runge VM, Price AC. MRI and Other Techniques in the Diagnosis of MS *Arch Neurol* 1985; 42.: 859-863.

36. Paty DW, Oger J: JF, Kastrukoff LF, Hashimoto S.A., et al. MRI in the diagnosis MS a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-185.
37. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S et al. Criteria for an increased specificity of MRI Interpretation in Elderly suspected MS *Neurology* 1988; 1822-25.
38. Lisak, RP. Intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 51 (Supp16): S25-S29.
39. A.Tourbah, MD, PhD; J.L. Stievenart, MD; O.Gout, MD; B.Fontaine, MD, PhD; R. Liblau, MD. PhD; C. Lubetski, MD, PhD; E.A. Cabanis, MD; and O.Lyon-Caen, MD. Localized proton magnetic resonance spectroscopy in relapsing remitting versus Secondary progressive multiple sclerosis. *American Academy of Neurology* 1999. 1091-1097.
40. Kinnunen E, Timonen T, Pirttila T, Kalliomaki P, Ketonen L, Matikainen E, Sepponen R, Juntunen J. Effects of recombinant alfa-2b-interferon therapy in Patients with progressive MS. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 457-460.
41. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference: I. The interferon. *Proc Roy Soc Lond (Biol)* 1957; 147: 258-67.
42. Barry G. W, Arnason and Anthony T. Reder. Interferons and Multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology* vol 17, No. 6, pp. 495-547
43. Lowenthal JV, Ballard DW, Böhnlein H, Greene WC. Tumor necrosis factor induces proteins that bind specifically to B-like enhancer elements and regulate interleukin 2 receptor alpha-chain gene expression in primary human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Scin USA* 1989; 86: 2231-5.
44. Osborn L, Kunkel S, Nabel GJ. Tumor necrosis factor alpha and interleukin1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor B. *Proc Natl Acad Scin USA* 1989; 86: 2336-40.
45. Cederblad B, Alm GF. Interferons and the colony-stimulating factors IL3 and GM-CSF enhance the interferon alpha response in human blood leucocytes induced by herpes simplex virus. *Scand J Immunol* 1991; 34: 549-55.
46. Reder AT, Arnason BGW. Immunology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Koetsier JC, EDS. *Handbook of Clinical Neurology: Demyelinating Diseases*. Amsterdam Elsevier Science, 1985: 337-95.
47. Merrill JH, Gerner RH, Myers LW, Ellison GW. Regulation of natural killer cell cytotoxicity by prostoglandin E in the peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other neurological disease: part 1. Association between amount of prostaglandin produced, naturel killer and endogenous interferon. *J Neuroimmunol* 1983; 4: 223-37.
48. Hauser SL, Ault KH, Levin MJ, Garovoy MR, Weiner HL. Naturel killer cell activity in multiple sclerosis. *J Immunol* 1981; 127: 114-7.
49. Rice GP, Casali P, Merigan TC, Oldston MBA. Naturel killer cell activity in patients with multiple sclerosis given alpha interferon. *Ann Neurol* 1983; 14: 333-8.
50. Merrill JH, Ellison GW, Myers HW. Cytotoxic activity of peripheral blood and cerebrospinal fluid lymphocytes from patients with multiple sclerosis and other neurological diseases: analysis at the single cell level of the relationship of cytotoxic effectors and interferon-producing cells. *Clin Immunol-Immunopathol* 1984; 31: 390-402.
51. Hirsch RL, Johnson KP. The effect of recombinant alpha 2-interferon on

- defective natural killer cell activity in multiple sclerosis. *Neurology* 1985; 35: 597-600.
52. Robert P. Lisak, MD: *Current Neurology 2000, Current Medical Management of multiple sclerosis*. Baylor College of medicine, Houston, TX, U.S.A.
53. Barry G.W., Arnason and Anthony T. Reder: *Interferons and multiple sclerosis*, Department of Neurology and Brain Research Institute, University of Chicago, Chicago, Illinois, U.S.A.
54. Conneley JF. Interferon beta for multiple sclerosis. *An Pharmacotherapy* 1994; 28: 610-616.
55. Godkin DE, Cookfair D, Wende K, et al. and the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group Inter-and intrarater scoring agreement using grades to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1992; 42: 859-863.
56. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS. The OWIMS Study, *Neurology*-1999; 53: 679-686.
57. KOOPMANS RA, Li DKB, OGER JJ F et al. Chronic progressive multiple sclerosis: serial magnetic resonance brain imaging over six months. *Ann Neurol* 1989; 26: 248-256.
58. Merritt's Textbook of Neurology, Ninth Edition 1995 New York. Rowland P.L. section XIX, 804-824.
59. Christiansen P, Frederiksen JL, Henriksen O, Larsson HBW: Gad DTPA Enhanced Lesions in the Brain of patients with Acute Optic Neuritis *Acta Neurol Scand.* 1992; 85: 141-146.
60. Ormerod IE, Miller DH, McDonald WI et al. The Role of NMR Imaging in the Assessment of MS and Isolated non-compressive cord lesions brain 1989; 110: 1312-1321.
61. Chiappa K.H., *Evoked Potentials in Clinical Medicine* New York, 1983.
62. N. H. Pliskin, PhD; D. P. Hamer, BS; D. S. Goldstein, MS; V. L. Towle, PhD; A. T. Reder, MD, A. Noronha, MD and B.G.W. Arnason, MD. Improved delayed visual Reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon B-1b. *American Academy of Neurology* 1996:1463-1467.
63. Horowitz AL et al. The ovoid lesion. A New MRI Observation in patients with MS *AJNR* 1989;12:303-305.
64. Reinherz SJ, Coffman CE, Smoker WRK, Goderky JC, MR imaging of the corpus callosum: normal and pathologic findings and correlation with J.T. *AJNR* 1988;64:649-656.
65. Simon JH, Schiffer RB, Rudick RA, Herndon RM. Corpus callosum and subcallosal periventricular lesions in multiple sclerosis. *Radiology* 1986; 160:363-367.
66. Grean-Morton et al. Abnormal corpus callosum: A sensitive and specific Indicator of Multiple sclerosis. *Radiology* 1991;180:215-221.

ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Gazipaşa-Antalya'da doğdum. İlköğrenimimi Cengiz Topel İlkokulunda, Orta ve Lise öğrenimimi Anamur Lisesi-Anamur'da tamamladım. 1986 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıp eğitimine başladım ve 1992 yılında mezun oldum. Aynı yıl Kastamonu-İnebolu Verem Savaş Dispanserinde pratisyen hekim olarak mecburi hizmete başladım. 1993 yılında İnebolu Devlet Hastanesi Acil Hekimliğine atandım. Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 4 Ekim 1994 yılında Yüzüncü yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD'de Araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.