

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI



**GÖRME KESKİNLİĞİ TAM OLAN MULTİPLE SKLEROZ
HASTALARININ 1 DERECE (60 DAKİKA) VE 0.3 DERECE
(18 DAKİKA) PATTERN VEP İLE DEĞERLENDİRİLMESİ
VE SONUÇLARIN BU HASTALARDAKİ SANTRAL OTUZ
GÖRME ALANI SONUÇLARIYLA KORELASYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan BİLGİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Süleyman Sami İLKER

MANİSA, 2011

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde, ihtiyaç duyduğum anlarda yol gösteren, bilimsel ve cerrahi deneyimlerini paylaşan kendisini her konuda örnek aldığım çok değerli tez hocam Prof. Dr. Süleyman Sami İlker'e,

Göz hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, bilimsel ve cerrahi deneyimlerini paylaşan ve yol gösteren değerli hocalarım; Prof. Dr. Esin Başer'e, Prof. Dr. R. Özcan Kayıkcıoğlu'na, Doç. Dr. Sinan Emre' ye ve Yrd. Doç Dr. Göktuğ Seymenoglu'na,

Uzmanlığa giden yolda, beş yıl boyunca sevgi, saygı ve anlayışı paylaştığım ve uyum içinde çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine,

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan, bana desteğini hiç esirgemeyen çok sevdiğim eşim Şule Bilgin' e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sinan Bilgin

Manisa 2011

KISALTMALAR

MS	:	Multiple skleroz
ON	:	Optik nevrit
OD	:	Optik disk
VEP	:	Görsel uyarılmış potansiyel
GK	:	Görme keskinliği
GA	:	Görme alanı
RAPD	:	Rölatif afferent pupiller defekt
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
Asb	:	Apostilb
dB	:	Desibel
SITA	:	Swedish Interactive Thresholding Algorhythm
MD	:	Ortalama Sapma
PSD	:	Patern Standart Deviasyon
CPSD	:	Düzeltilmiş Patern Standart Deviasyon
μV	:	Mikrovolt
KGL	:	Lateral gernikulat cisim

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multiple Skleroz(MS) Tanımı	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patoloji.....	6
2.1.4. Klinik Özellikler:SemptomveBulgular	7
2.1.5. Optik Nevrit (ON).....	7
2.1.6. Tanı Kriterleri ve Klinik Subtipler	12
2.1.7. MSTanısındaKullanılanUyarılmış Potansiyeller.....	17
2.2. Görsel Uyarana Kortikal Yanıt (VER)	18
2.3.Görme Alanı.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	39
6.SONUÇLAR	48
7.ÖZET.....	50
8.İNGİLİZCE ÖZET	52
9.KAYNAKLAR.....	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl sklerozda (MS), merkezi sinir sisteminde (MSS) sinir iletiminin yavaşlamasıyla birlikte izlenen inatçı demiyelinizasyon, kalıcı nörolojik hasarların ana nedenlerinden biridir. Demiyelinizasyonun gerçekleştiği aksonlar besleyici destekten yoksundurlar ve dolayısıyla demiyelinizasyonun akson dejenerasyonuna ve hastalığın müzminleşmesine katkıda bulunur. Uzun süredir MSS demiyelinizasyonun geri dönüşümsüz olduğuna inanılmasına rağmen, hastalığın seyri boyunca remiyelinizasyon gerçekleşmektedir(1,2).

Sıklıkla görme yollarının tutulumu ile ilişkili olarak optik nevrit, nistagmus, diplopi gibi klinik olarak belirgin bulgulara yol açabilir(3), daha sık olarak da subklinik seyredebilir. Bazı hasta grubunda akut optik nevrit (ON) atağı iyileştikten sonra, görünürde normal olan görme keskinliğine rağmen subjektif görme şikâyetleri ve anormal görme fonksiyonları çoğu zaman kalıcıdır(4- 7). Diğer grup hastada herhangi bir oküler belirti yoktur, fakat özel muayene yöntemleri ile subklinik anormallikler ortaya çıkarılabilir.

MS patogenezi ile ilgili mevcut bilgiler, ON'in iyileşmesinden sonraki kalan görme bozukluğunun optik sinirdeki akson hasarı ile izah edilebileceği ileri sürülmektedir(8,9). Görsel uyarılmış potansiyelde(VEP), desen stimülasyon sırasında p100 dalgasında latans gecikmeleri MS'li hastalarda en karakteristik elektrofizyolojik belirtilerden biri olarak kabul edilir. Bu tür değişiklikler optik nevrit geçiren hastalarda hemen hemen her zaman mevcuttur(10-17). Görme azalması olmayan semptomsuz hastalarda bu oran %35 ile %93 arasındadır(11).

Patern VEP kolay uygulanabilir ve optik nevrit teşhisinde duyarlılığının yüksek olması nedeniyle klinik amaçlı kullanılır(12,13). Patern VEP, MS şüpheli hastalarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. p100'deki bu gecikme MS'in paraklinik belirtilerinden biri olarak kabul edilir(18,19). Ek olarak pVEP, MS'in klinik seyri için ipucu sağlayabilir(15). Optik nevrit öyküsü olmayan MS hastalarında p100 latans uzaması ile ilgili birçok rapor vardır. Patern VEP ile tanı konulan subklinik optik nevrit oranı Kafkasyalılarda sıktır.

Görme alanı muayenesi ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (GK) ölçümü gibi subjektif ve psikofiziksel testler faydalı olmasına rağmen farklı çalışmalarda duyarlılıkları farklı bulunmuştur(20-23).

Bu çalışmanın amacı, klinik kesin MS tanısı alan görme belirtisi olmayan olan Türk hastalardaki subklinik anormalliklerin tespitinde pVEP, GA muayenesinin etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPLE SKLEROZ (MS)

Çoğunlukla genç erişkin yaşta başlayan, ataklar ve iyileşme dönemleri ile karakterize, santral sinir sisteminde beyaz cevheri tutan inflamatuvar, demiyelizan, sklerotik (gliosis), kronik otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisi halen tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

2.1.1. Tarihçe

14.-15. yüzyılda St. Lidwina muhtemel MS düşündüren ilk olguyu tarif etmiştir. 1824; Charles Prosper Olliver d'Angers medikal literatürde yayınlanan ilk MS bildirisini yapan kişidir. 1838; Robert Carswell MS'deki patolojik değişiklikleri ilk tarif eden kişidir. 1865; Jean-Martin Charcot hastalığın belirti ve bulgularını bildirmiş, demiyelinizasyonu ve skleroz (glial nedbe) gelişimini göstermiş ve bunu "sclerose en plaques" olarak tanımlamıştır. 1965; Schumacher ilk geniş MS tanı kriterlerini tanımlamıştır. 1983; Charles Poser'ın başkanlığını yaptığı komite tarafından MS tanısında yeni kriterler yayınlanmıştır. 1993 yılında interferon beta-1b, 1996 yılında interferon beta-1a, 1997 yılında glatiramer acetate ve 2000 yılında mitoxantrone Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma girmiş ilaçlardır (24,25).

2.1.2. Epidemiyoloji

Sıklık

Kurtzke çalışmasında bölgeleri yüksek, orta ve düşük sıklıklı bölgeler olarak kategorize etmiştir. Kuzey ve Orta Avrupa, İtalya, Kuzey Amerika, Kanada, Güneydoğu Avustralya, Yeni Zelanda ve eski Sovyetler Birliği'nin bir bölümü yüksek sıklıklı (>30/100.000); Güney Avrupa, Güney Amerika, Kuzey Avustralya, Skandinavya'nın kuzeyi, Kuzey Akdeniz'in birçok bölgesi,

eski Sovyetler Birliği'nin bazı bölgeleri orta sıklıklı(5-29/100.000); Afrika, Asya, Karaibler, Meksika ise düşük sıklıklı (<5/100.000) bölgeler arasındadır (26).

Hastalığın sıklığı genel olarak her iki yarım kürede ekvator dan uzaklaştıkça artmaktadır (5,6). Sıklığın yüksek olduğu bir bölgeden daha düşük sıklıklı bir yere göç edenlerde MS görülme riskinin de azaldığı gösterilmiştir (27,28).

Cinsiyet ve Yaş

Farklı araştırmalarda bazı değişiklikler olsa da nüfus çalışmalarında kadın/erkek oranı 2/1'dir. Kadın aleyhine olan bu oran; erken başlangıçlı olgularda, ailesel olgularda ve HLA-DR2+ olan kadınlarda daha da artmaktadır (24).

Hastalığın başlangıç yaşı 5-65 arasında değişmektedir (27). Başlangıç yaşı genelde 20 ile 40 yaşları arasında dağılmaktadır. 10 yaşından önce ve 50 yaşından sonra ortaya çıkışı ise nadirdir. 10 yaş altında başlangıç oranı %0,1-0,3 arasında değişmekte olup, literatürdeki en erken başlangıç 10 aydır (8). 50 yaşından sonra başlangıç yaşı %3-9,4 arasında değişmektedir (29). Literatürdeki en geç başlangıç yaşı 67'dir(30).

İrk

MS beyaz ırkta daha sık görölmektedir. Japonya, Çin, Hong Kong, Kore gibi uzak doğu ülkelerinde, Hindistan'da, Eskimolarda ve siyah ırkta düşük oranda görölmektedir(31).

Hastalığın etyolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Genetik yatkınlık, oto-immun mekanizmalar ve viral enfeksiyonlar etyolojide suçlanmaktadır.

Genetik yatkınlık

Ailelerinde MS hastası bulunan bireylerde hastalığın görülme ihtimalinin arttığına dair veriler ve ikiz çalışmaları sonuçları MS'da poligenetik bir yatkınlık olduğunu göstermektedir (12,13). Prospektif bir çalışmada, MS hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında MS hastalığı görülme oranları incelenmiş; hastaların yaklaşık %20'sinde MS hastası olan diğer bir aile bireyi saptanmıştır. %5 ile en yüksek oran kız çocuklarında bulunmuştur (14). Monozigotik ikizlerin her ikisinde hastalığın görülme oranları %21-40 iken dizigot ikizlerde %3-5 olarak bildirilmiştir (32).

İmmün Sistem ve Otoimmünite

Deneysel allerjik ensefalomyelit oluşturulmuş hayvanlardan elde edilen bilgiler, periferik kan anomalileri, BOS bulguları, diğer otoimmün hastalıklar ile artmış birliktelik, immunolojik mekanizmaların MS patogeneğinde önemli roller oynadığını göstermektedir (24).

Diğer birçok otoimmün hastalığın MS ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. Bunlar arasında; tiroid hastalıkları, sistemik lupus eritematosus, miyastenia gravis, diyabetes mellitus, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve skleroderma vardır. Otoimmün hastalıklarda genetik bir eğilim olduğu kesin gibi gözükmektedir. Yine, birçok otoimmün bozukluk MS ile ortak karakteristik özellikler göstermektedir. Üveit, MS'da özellikle yaygın gibi gözükmekte ve bazı serilerde % 5'in üzerinde bildirilmektedir. Üveal sistem miyelinize olmamasına rağmen inflamatuvar sürece sıklıkla katılır (24).

İnfeksiyöz Ajanlar

Epidemiyolojik çalışmaların bazılarında infeksiyöz ajanların MS hastalığına neden olabileceği üzerinde durulmuş en fazla da potansiyel viral etyolojiye yoğunlaşmış ve virüslerin hastalığın otoimmün sürecini başlattığı hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre virüs antijeni ile miyelin proteini arasında moleküler benzerlik olduğu, bu nedenle virüse karşı gelişen immün savunma sisteminin miyelin hasarının oluşmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. MS' a neden

olduğuna dair çok çeşitli virüsler (herpes simpleks virüs, kızamık virüsü, kuduz virüsü...) suçlanmış fakat bunların hiç biri sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır (33).

Günümüzde birçok rapor göstermektedir ki; bu hastalık grubunda artmış immünreaktiviteye bağlı olarak yükselmiş farklı antikor titreleri saptanmaktadır. Viral infeksiyon hastalığın nedeni olmaktan ziyade alevlenmeyi tetikleyen bir faktör olmaktadır (24).

2.1.3.Patoloji

Multipl Sklerozda patoloji merkezi sinir sisteminde sınırlı olup lezyonların temel özelliği aksonların korunarak gelişimini tamamlamamış myelin kılıfın periaksiyel yıkımı ile primer demyelinizasyondur. Bununla birlikte akson korunması mutlak olmayıp myelin kılıf yanında özellikle eski lezyonlarda aksonun da hasara uğradığı kabul edilir (31, 34, 35).

Plak adı verilen ve büyüklükleri 1mm ile 4cm arasında değişebilen bu lezyonlar seçici olarak beyaz cevherde, nadiren de gri cevherde oluşabilir. Başlıca yerleşim yerleri; hemisferik periventriküler beyaz cevher, beyin sapı, serebellum, ponto-serebellar bağlantılar, 4.ventrikül tabanı, omurilik servikal bölgesi ile arka kordon ve subpial yan kordondur. Kraniyal sinirler arasında optik sinir seçici bir tutuluş gösterir, ancak diğer kraniyal sinirler de tutulabilir.

Aktif Plak: Histopatolojik incelemede küçük ven ve venüllerin etrafında normal çevre dokuya göre hiperselüler ve ödemli alan olarak dikkat çeker. Perivenöz hücresel infiltrasyonda bol miktarda lenfosit, plazmosit ve mikrogliya ile az sayıda mast hücresi bulunur. (31).

İnatif plak: Histopatolojik incelemede hiposelüler alanlar olarak dikkat çeker. Myelin boyası ile boyandığı zaman boya tutmayan, çevre sağlam dokudan keskin şekilde ayrılabilen (zımba ile delinmiş gibi) odaklar olarak görülürler. (31)

Gölge Plak: Myelin boyası ile normal beyaz cevhere göre daha soluk boyanan ve sınırları iyi seçilemeyen alanlar olarak görülürler. Bu alanların önceden demyelinizasyona uğramış normal beyaz cevhere oturan yeni plakların remyelinize olması ile oluştuğu bildirilmiştir (36).

2.1.4 Klinik Özellikler: Semptom ve Bulgular

Görme yollarının tutuluşu

En sık olarak optik sinirler tutulur ve optik nevrite sebep olur. Demiyelinizasyon bazı durumlarda optik kiazmayı tutar, nadiren optik traktüsler veya optik radyasyonlar tutulabilir.

2.1.5. Optik Nevrit (ON)

Akut demiyelinizan ON, MS hastalığının sık görülen ortaya çıkış şekillerinden biridir. Kadın/erkek oranı: 2/1 olup, 16-55 yaş arası hastalarda daha sık görülmektedir. Yetişkinlerde tek taraflı görülmesine rağmen çocuklar genellikle bilateral olarak etkilenirler. ON' li hastaların %15-20' si ON başlangıçlı klinik olarak kesin MS tanısı alır. Diğer % 40'lık hasta grubunda sonradan MS atağı görülecektir (37).

Semptomlar

ON'li hastaların %90'ından fazlasında görülen majör semptom santral görme kaybıdır. Normal görme keskinliğine sahip diğer hastalar üst ya da alt görme alanı kayıplarından şikayetçi olabilirler. Hastalar genellikle gözün üstünde ya da arkasında oluşan hafif bir orbital ağrıdan bahsederler ve bu ağrı görme kaybından önce ya da aynı zamanda oluşabilir. Ağrı göz hareketleri ile artabilir ve bazen birkaç hafta kadar uzun sürebilir (38). Optik sinir inflamasyonu, optik sinir kılıfının trigeminal inervasyonunu arttırarak bu orbital ağrının oluşmasına neden olabilir. Ağrı genellikle görme kaybının en fazla olduğu zamanda azalır. Görme ve renk görmedeki azalma hastalar tarafından fotofobiden daha fazla dikkate alınır ve bildirilir. Daha az olarak sesle ya da göz hareketleri ile ışık parlaması hissi ve azalmış derin duyu semptomları görülebilir (39).

Bulgular

Görme Keskinliği

Görme keskinliği birkaç saat, gün hatta dakikalar içerisinde 20/20 den ışık hissinin kaybolmasına kadar kötüleşebilir. Görme kaybının derecesi ile sonuç görme arasında bir korelasyon yoktur. Görme kaybı birkaç gün ile bir hafta arasında pik yapar. Görme fonksiyonundaki maksimum düzelme tipik olarak 2-3 haftada, en fazla 6 yada daha fazla ay içinde oluşur (38).

Görme Alanı

ON'li hastalarda farklı şekillerde görme alanı defektleri görülür. Bunlar arasında en fazla görüleni santral skotomdur. Daha az sıklıkla arkuat skotom, üst ya da alt altitudinal skotom, periferik daralma, çekosantral skotom, bitemporal ya da sağ-sol hemianopik görme alanı defektleri görülebilir (40). İyileşme fazında santral skotom küçülür, silikleşir, santral ya da parasantral defekte dönüşür. Bazen arkuat skotom kalıcı olabilir.

Kontrast Sensitivite ve Renk Görme

Akut ON' te kontrast sensitivite ve renk görmede azalma olur. Kontrast sensitivite kaybı sıklıkla görme keskinliği kaybı ile orantılıdır, bazen de daha fazla olmaktadır (38). Renk görme disfonksiyonu görme keskinliği düzeylerinden daha ciddidir. Ishihara renk testi kliniklerde daha yaygın kullanılmasına rağmen Farnsworth-Munsell 100-Hue testinin daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir (41).

Pupiller Anormallikler

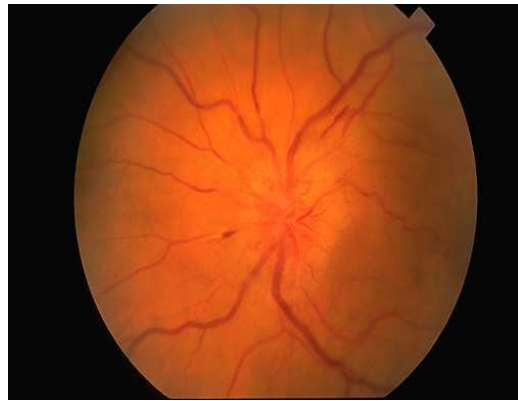
Anterior veya retrobulber nevritle rölatif afferent pupiller defekt (RAPD) hemen her zaman vardır. Eğer yok sa, diğer gözde aynı anda optik nöropati gelişmiş olabilir ya da optik nöropati ile ilişkili olmayan diğer görme kaybı nedenlerini gözden geçirmek gerekir.

Fundus Bulguları

Fundus bulguları optik sinir lezyonun yerinin saptanmasında yardımcı olmaktadır. Optik sinir başına yakın olan lezyonlar papillite (anterior ON) neden olurlar. Optik disk (OD) başında  dem, minimal damar genişlemesi ve nadiren peripapiller hemoraji görülür (Resim 1 ve 2). Anterior ON'de vitritis de görülür. Posterior lezyonlar (retrobulber ON) papillite neden olmazlar. MS'da unilateral retrobulber ON ve papillit birlikte görülebilmektedir (39). Retrobulber ON'de optik disk normaldir. Optik disk şişliği ve solukluğu ON' in spesifik olmayan bulgularıdır. Periferik retina ven kılıflanması MS' da görülen fakat spesifik olmayan sarkoidoz, pars planit, intermediate üveit, lenfoma ve diğer lokalize oküler durumlarda da görülebilen bir bulgudur (42) (Resim 3). Bu kılıflanma MS lezyonlarındaki  dem ve perivasküler lenfosit infiltrasyonunun görülebildiği klinik bir bulgudur. Periferik retina ven kılıflanmasının MS gelişimi ile korele olduğu gösterilmiştir (63). ON sonrasında optik sinir başında temporal solukluk ve optik atrofi gelişir (Resim 4,5)



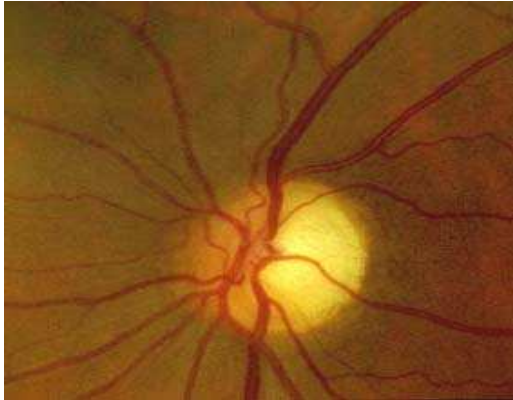
Resim 1: Optik disk başına  dem



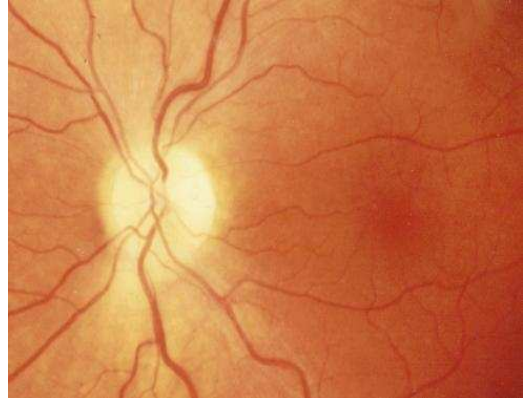
Resim 2: Optik disk başı ve hemoraji



Resim 3: Periferik ven kılflanması



Resim 4: Temporal solukluk



Resim 5: Optik atrofi

Oküomotor yolların tutuluşu

MS'da çok çeşitli oküomotor patolojiler oluşabilmektedir. Bunlar arasında sakkadik ve pursuit hareket bozuklukları, vertikal deviasyonlar, vestibüler anormalikler, vestibülo-oküler refleks supresyonu, nistagmus, kraniyal sinir paralizileri (6>3>4), internükleer oftalmopleji (İNO), Wall-Eyed ve Bilateral İNO (WEBİNO), bakış paralizileri (unilateral ya da bilateral), birbuçuk sendromu vardır.

Duysal yolların tutuluşu

Duysal etkilenmeye ait yakınmalar MS başlangıcında hemen her hastada vardır ve hastalık süresi boyunca ve ataklar sırasında da sık oluşur. Uyuşma ve karıncalanma en sık görülen şikayetlerdir. Ayrıca ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları da görülebilir. Dağılım simetrik veya asimetrik olabilir (43).

Motor yolların tutuluşu

Kortikospinal yol tutuluşu en az duysal bozukluklar kadar sık rastlanan bir bulgudur. Daha çok paraparezi ve parapleji şeklinde görülür. Üst ekstremitelerde daha azdır. Birinci motor nöron tutuluşu bulguları görülebilir ve genellikle asimetriktir.

Serebellar yolların tutuluşu

Daha çok üst ekstremitelerde gözlenen dismetri, disdiadokinezi, intensiyonel tremor, hipotoni yanısıra yürüyüş sırasında gövde ataksisi ve oküler bulgular (nistagmus, oküler dismetri, fiksasyon yetmezliği) gözlenebilir. Konuşma patlayıcı karakterdedir. Genellikle serebellar bulgular piramidal (kortikospinal) traktus bulguları ile birlikte (43).

Mesane, barsak ve seksüel fonksiyon bozuklukları

Sfinkter ve seksüel disfonksiyonun yaygınlığı alt ekstremitedeki motor güçsüzlüğün derecesi ile paraleldir. Spinal kordaki sakral segmentlerin tutulumu ile azalmış üriner akım, idrar kaçırma ve mesanenin tam olmayan boşalması şeklindeki mesane hipoaktivitesi ortaya çıkar. Konstipasyon da sık görülür. Hastaların %50'sinde tam seksüel inaktivite ve %20'sinde hipoaktivite gözlenir(43).

Kognitif bozukluklar

Demans MS’da sk görülen bir bulgu değildir. Hastalığın ağır seyrettiği bireylerde %5’den az sıklıkla rastlanır. Ancak nörofizyolojik testler ile hastaların %34-35’inde kognitif bozukluk saptanmıştır (43).

Depresyon MS’da yaygın bir bulgu olarak görülebilir ve hastalığın ilk manifestasyonu olarak ortaya çıkabilir. Disfori epizotları sık atak geçiren ve ağır seyirli olgularda belirgindir(44).

Paroksismal semptomlar

MS’un iyi tanımlanmış nispeten seyrek, ani, tekrarlayıcı (haftalar ya da aylar içinde, bazen günde birçok kez), 30 saniye ile 2 dakika arasında sürebilen ağırlı nörolojik ataklardır. Trigeminal nevralji en sık görülen semptomdur (45). Tonik nöbetler (el bileği ve dirseğin tonik fleksiyonu, alt ekstremitte ekstnsiyonu), paroksismal dizartri, paroksismal kaşıntı, hemifasiyal spazm, ani kas tonüsü kaybı, paroksismal afazi, paroksismal kinosojenik koreoatetoz, "Lhermitte bulgusu" (pasif boyun fleksiyonunda sırtan aşağıya doğru yayılan elektriklenme hissi) diğer semptomlardır(46).

2.1.6.Tanı Kriterleri ve Klinik Subtipler

Multiple skleroz tanısı diğer bütün nedenler dışlandığında, klinik veriler esliğinde zaman ve mekan içerisinde dağılmış ak madde lezyonlarının görülmesine dayanır. Yakın zamana kadar Poser ölçütlerine (1983) göre tanı konulurken MRG, BOS ve VEP gibi laboratuvar incelemelerinin multipl skleroz tanısında etkin bir şekilde kullanılması ile yeni tanı ölçütleri olan Mc Donald tanı kriterleri geliştirilmiştir (41); 2005 yılında tanı kriterleri yeniden revize edilmiştir. Ancak MS tanısı bu tabloyu taklit edebilecek diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra konabilir (41).

Mc Donald Tanı Kriterleri

Mc Donald ve arkadaşlarının 2001 yılındaki tanı kriterleri iki ya da daha fazla lezyonun farklı zamanlarda merkezi sinir sistemini etkilemesinin yanı sıra MRG, BOS incelemesi ve VEP gibi laboratuvar yöntemlerinin kullanılması esasına dayanır.

Bu tanı kriterlerine göre:

- Atak en az 24 saat sürer.
- İlk atağın başlangıç semptomları ile ikincisinin arasında en az 30 gün olmalıdır.
- Bu tanı kriterleri içinde ‘ MRG’de dissemine lezyonlar’ ve ‘ MRG’de zaman içinde yeni lezyonlar’ tanımları geçmektedir.

Bunlarda su şekilde açıklanabilir:

MRG de dissemine lezyonlar; şunlardan en az 3’ü olmalı

- 1) Gadolinyum tutan bir lezyon veya T2 de en az 9 lezyon
- 2) En az 1 infratentoryal lezyon
- 3) En az 1 jukstakortikal lezyon
- 4) En az 3 periventriküler lezyon

MRG’de zaman içinde yeni lezyonlar: Yeni gadolinyum tutan lezyon veya en az 3 ay sonra çekilen yeni MRG’de yeni gadolinyum tutan lezyon veya yeni T2 lezyon olmalıdır.

Bu tanı kriterlerine göre su durumlarda MS akla gelir:

- En az iki atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu var ise,
- En az iki atak; 1 lezyona ait objektif klinik bulgu durumunda MRG de dissemine lezyonlar; veya MRG de en az 2 lezyon + BOS anormalliği varsa,
- Bir atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu varlığında, MRG de zaman içinde yeni lezyonlar, veya ikinci bir atak olursa,
- Bir atak; 1 lezyona ait objektif klinik bulgu (klinik izole sendrom) varlığında MRG de dissemine lezyonlar; veya MRG de en az 2 lezyon + BOS anormalliği; ve MRG de zaman içinde yeni lezyonlar, veya farklı lokalizasyonda ikinci atak varsa,

Primer progresif MS de BOS anormalliği, mekansal ve zamansal yayılım varsa MS akla gelir.

Mekansal yayılım şu şekilde açıklanır:

- 1) Beyinde en az 9 lezyon veya
- 2) En az 2 spinal kord lezyonu veya
- 3) Kordda 1 lezyon+beyinde 4-8 lezyon veya
- 4) Anormal VEP + beyinde 4-8 lezyon veya
- 5) Anormal VEP+beyinde 4 den az+kordda 1 lezyon

Zamansal yayılım su şekilde açıklanır: MRG ile gösterilen zaman içinde yeni lezyonlar ya da bir yıllık progresyon .

2005 yılında tanı kriterleri yeniden revize edildi. Yeni T2 lezyonu için gerekli olan süre 1 ay olarak düzenlendi. PPMS tanı kriterleri de ise hastalığın bir yıl boyunca progresyonu ile pozitif beyin MRG (9 T2 lezyonu veya 4 T2 lezyonuna ilave olarak pozitif VEP), pozitif spinal kord MRG (iki fokal T2 lezyonu) ve pozitif BOS bulgularından ikisinin olması şeklindedir.

MS Ayırıcı Tanı

MS ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar aşağıda verilmiştir (24):

- Genetik hastalıklar
 - Serebrovasküler malformasyon sendromu
 - Herediter serebrovasküler vaskülopati
 - Herediter spastik paraparezi
 - Genetik sistem dejenerasyonları (Friedreich's ataksi...)
 - Lizozomal enzim hastalıkları (Fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi)
 - Mitokondriyal sitopatiler (Leber'in optik nöropatisi, Kearns-Sayre sendromu, Leigh hastalığı...)
 - Vitamin E, vitamin B12 yetmezliği
 - Organik asidemi (Biotinidaz yetmezliği)
 - Peroksisomal hastalık (Adrenolökodistrofi, adrenomyelonöropati)
 - Wilson hastalığı

- İnfeksiyöz hastalıklar
 - Virüsler: Herpes virüs efeksiyonu, kızamık, retrovirüsler (HTLV-1, HIV), JC virus (progressif multifokal lökoensefalopati)
 - Bakteriler: Brusella, klamidy pnömonia, lyme, sifiliz
- İnflamatuvar-Otoimmün hastalıklar
 - Behçet hastalığı
 - Kollajen-vasküler hastalıklar (SLE, sistemik skleroz, Sjögren's hastalığı, miks konnektif doku hastalığı)
 - Myastenia gravis
 - Nörosarkoidozis
- Metabolik hastalıklar
 - Kobalamin yetmezliği
 - Folat yetmezliği
 - Vitamin E yetmezliği
- Neoplaziler ve paraneoplastik sendromlar
- Psikiyatrik hastalıklar:
 - Anksiyete bozukluğu
 - Konversiyon bozukluğu
 - Depresyon
- Anotomik-yapısal bozukluklar
 - Araknoid kisti, araknoidit
 - Arnold-Chiari malformasyonu
 - Servikal spondiloz, spinal disk hastalığı
 - Vasküler malformasyonlar
- Toksik nedenler
 - Nitroz oksid toksisitesi
 - Ozmotik myelinozis
 - Postkemoterapi lökoensefalopati
 - Subakut myelo-optik nevrit (clioquinol toksisitesi)
 - Trikloroetilen zehirlenmesi

- Vasküler hastalıklar
 - Antifosfolipid sendrom
 - CADASIL(Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy).
 - Eale's hastalığı
 - Hipertansif serebrovasküler hastalık
 - Multiple serebral emboli
 - Periventriküler lökomalazi
 - Subkortikal arteriosklerotik lökoensefelopati
 - Migren
 - Vaskülitler
- Diğer hastalıklar
 - Kronik yorgunluk sendromu
 - Komplike migren
 - İdiyopatik santral seröz koroidopati
 - Nöroretinit
 - Periferik sinir, kök, pleksus hastalıkları
 - Sistemik histiositozis

MS klinik alt tipleri

MS klinik alt tipleri 4 gruba ayrılır (48):

- **Alevlenmeler ve düzelmeler ile giden tip**(Relapsing-Remitting)

Tüm MS hastalarının %55'i bu seyri gösterir. Olgu başlangıçlarının %85'i bu şekildedir. Alevlenmeler arasında klinik stabiliteğin görüldüğü akut alevlenmeler şeklinde seyreder.

- **Primer ilerleyici tip**

Hastaların %10'nu oluşturur. Akut atak görülmez. Başlangıçtan itibaren yavaş bir kötüye gidiş vardır.

- **İlerleyici alevlenmeler gösteren tip**

Hastaların %5'ini oluşturur. Yavaş kötüye gidiş şeklinde başlayan hastalığa sonradan akut ataklar ilave olur.

- **Sekonder ilerleyici tip**

Hastaların %30'unu oluşturur. Tedavi edilmeyen akut alevlenmeleri olan MS hastalarının %90'ında bu tipe geçiş görülür. Yavaş kötüye gidişe akut alevlenmeler eklenebilir ya da görülmeyebilir.

2.1.7 MS Tanısında Kullanılan Uyarılmış Potansiyeller

Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP)

MS olgularında VEP optik sinirin klinik ve subklinik etkilenmesini belirlemek amacıyla klinikte yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. En belirgin komponenti normal kişilerde 100 ms civarında ortaya çıkan P100 dalgasıdır. P100 latansında uzama (yaklaşık 118ms üzerinde) veya iki göz arasındaki latans farklılığı (9ms den daha uzun) optik sinir tutulumu anlamındadır. İki taraflı uzamış latans her iki optik sinirde, optik kiazmada veya kiazmanın posteriorundaki görme yollarına bağlı olabilir (31).

1966-1982 yılları arasında yapılan 26 çalışmada toplam 1950 MS hastasının %63'ünde VEP patolojileri saptanmıştır (49).

Bilateral retrokiazmatik lezyonlar genişse kortikal körlük oluşturur. Ancak klinik disfonksiyonun şiddetine rağmen VEP'ler korunmuştur. Kortikal körlüğü ve bilateral oksipital lezyonu olan hastalarda VEP'lerin korunmasının iki olası açıklaması vardır. VEP'ler ekstra striate korteksten oluşabilir ya da kortikal alan 17'nin artığından kaynaklanabilir (50). Sonuç olarak VEP maküler ve optik sinir fonksiyonunu değerlendirmede duyarlı ve güvenilir bir testtir. Fakat retrokiazmatik hastalıkları değerlendirmede kuşkulu değerdedir (50).

Optik nevrit akut döneminde VEP yararlı değildir. Kötü görme keskinliği, yeterli P100 latans ölçümünü engeller. Diğer taraftan akut dönem sonrasında VEP görme kaybının demiyelinizasyon ile ilgili olup olmadığının belirlenmesinde faydalıdır (51,52).

2.2. GÖRSEL UYARANA KORTİKAL YANIT

VEP bazı görsel uyarılar sonucu ortaya çıkan kortikal cevabın kaydedilmesidir. Bu uyarılar karelerinin kontrastı birbiri ardı sıra değişen satranç tahtası şeklinde olabileceği gibi (şekil 2) bir ışık flaşı şeklinde de olabilir. Ortaya çıkan kortikal cevaplar aynı EEG’de olduğu gibi yüzey elektrodları ve değişik amplifikatörler kullanılarak kaydedilirler. Ancak EEG’nin dalga amplitüdleri 100 mikrovolt (μV) gibi yüksek değerlerde iken, VEP amplitüdleri 3-25 μV gibi küçük voltajlardır. Böylece ortaya çıkacak olan istenmeyen sinyal/gürültü oranı nedeni ile VEP’de kortikal cevapların ortalaması bir bilgisayar yardımı ile kaydedilir (53).

Uyaranın şekline göre flaş VEP (fVEP) ve desen VEP (pVEP) olmak üzere iki çeşit VEP kaydedilebilir (54).

1. **fVEP:** VEP’i elde etmek için görme keskinliği çok düşük olan olgularda görme korteksinin herhangi bir retinal mesajı alıp almadığını anlamak için şiddetli flaş uyarımı daha uygundur.
2. **pVEP:** Santral retinal fonksiyonun normal olduğu desen ERG ile gösterildikten sonra görmesi çok düşük olan bir olguda görme yolundaki bir organik bozukluğu ortaya çıkarmak için VEP gerektiğinde uyarı görme testiyle doğrudan ilgili olan bir tipte olmalıdır. Görme yolu öylesine organize edilmiştir ki görme korteksi nöronları çizgilere ve köşelere flaştan daha hassastırlar. Bu sebepten dolayı bu muayene için birçok çizgiler ve köşeler ihtiva eden satranç tahtası ya da pencere kafesi gibi şekillendirilmiş uyaranlar kullanılır.

VEP kayıt tekniği ve temel parametreleri ile ilgili ISCEV tarafından 2004 yılında gözden geçirilerek yayınlanan standartları kısaca gözden geçireceğiz (55).

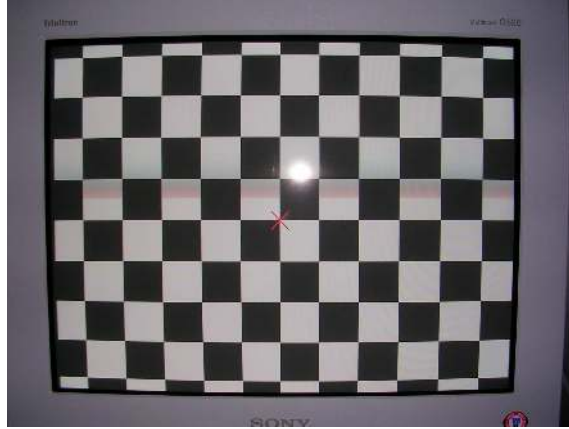
1. Uyarı Parametreleri

VEP uyarısı **desen** ve **flaş** olmak üzere iki şekilde olabilir.

a. Desen Uyarı

Tavsiye edilen desen uyarı siyah beyaz renkli satranç tahtası şeklindedir. (şekil 1) Desen uyarı ya dönüşümlü bir uyarıdır (dönüşümlü desen uyarısı) ya da onset-offset (desenin aniden ortaya çıkması, bir süre devam etmesi ve sonra aniden yok olması) şeklinde olabilir. Bu şekildeki bir uyarı tek bir karenin kenarı tarafından oluşturulan görme açısı ile ifade edilir. Görme açısı derece (°) ve/veya dakika (') olarak ölçümlendirilir. Tüm desenler kare şeklinde olmalı ve siyah ve beyaz kare sayısı eşit olmalıdır.

Desen uyarıda aydınlanma metrekaare başına kandela (cd.m^{-2}) ile ölçülmelidir. Kandela(mum) belirli bir ortamda mevcut olan ışık şiddetini tarif etmektedir. Beyaz kareler en az 80 cd. m^{-2} aydınlanmaya sahip olmalıdır. Ortalama aydınlanma miktarı merkezde ve çevrede eşit olmalıdır. Uyarının etrafı homojen bir şekilde aydınlatılmış olmalı ve aydınlanması uyarı aydınlanması ortalamasına eşit ya da daha az olmalıdır. Pratik olarak bu durum olguya hiçbir parlak ışık görünmeyecek şekilde oda ışığının azaltılması ile sağlanabilir. **Michelson kontrastı** ($\{[L_{\text{max}}-L_{\text{min}}]/[L_{\text{max}}+L_{\text{min}}]\} \times 100$) en az % 75 olmalıdır. (L_{max} : maksimum aydınlanma, L_{min} : minimum aydınlanma). Uyarı alanının boyutu, şekli ve görme açısının derecesi kullanılarak ifade edilir, örneğin; a derece x b derece, dikdörtgen uyarı ya da c derece çaplı dairesel uyarı gibi. Fiksasyon noktasının lokalizasyonu da bu alan referans edilerek belirtilmelidir.



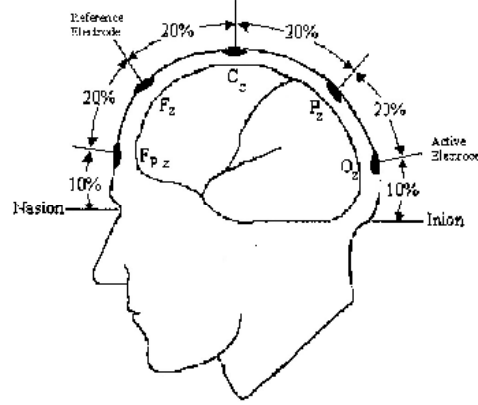
Şekil 1: Desen uyarı

b. Flaş Uyarı

En az 20 derecelik bir uyarı kullanılmalıdır. Loş bir odada kayıtlar alınmalıdır. Flaş uyarı şiddeti cd. sm^{-2} ile ifade edilmelidir ve $1.5\text{-}3.0 \text{ cd.sm}^{-2}$ arasında olmalıdır. (ERG’de kullanılan standart flaş şiddeti). Flaş ganzfeld küresi kullanılarak verilir.

2.Elektrodlar

VEP kaydı için standart gümüş, gümüş klorid ya da altın disk yüzey elektrodları kullanılmalıdır. Elektrodlar kafatasına sabitlenmeli ve üretici firma tarafından önerilen işlemlere uyulmalıdır. Kafatası elektrodları uluslararası 10/20 sisteminde belirtilen kemik referans noktaları esas alınarak yerleştirilmelidir (56). Anterior ve posterior orta hat ölçümleri nasıyon ve iniyon’un verteks üzerinden mesafesi göz önünde bulundurularak ölçülür. Aktif elektrod Oz’de görme korteksi üzerine, referans elektrodu ise Fz’ye yerleştirilir. Toprak elektrodu için kullanılan lokalizasyonlar ise alın, verteks (Cz), mastoid ya da kulak memesi (A1 ya da A2) olabilir. (şekil 3)



Şekil 2: Elektrod lokalizasyonları

3. Kayıt Parametreleri

VEP kaydı için sinyalin 20.000-50.000 katına büyütülmesi genellikle uygundur. Yükselticiler elektriksel olarak olgu ile temas etmemelidir ve biyolojik kayıt sistemlerinin güvenliği ile ilgili uluslararası standartlara uyulmalıdır. Otomatik artefakt red $\pm 50-100 \mu V$ 'u geçen sinyalleri reddedecek şekilde ayarlanmalıdır. Yükselticiler artefakt sinyallerinden hemen sonra bazal seviyeye dönmelidirler.

4. Klinik VEP Uygulama Protokolü

pVEP kaydı pupil midriyatikler ya da miyotikler ile değiştirilmeden kaydedilmelidir. fVEP için pupilin genişletilmesine ihtiyaç yoktur. Aşırı pupil çapları ve anizometropi kaydedilmelidir. Desen uyarı için olgunun görme keskinliği kaydedilmeli ve olgunun refraksiyonu ekran mesafesine göre ayarlanmalıdır. VEP tek taraflı kaydedilmelidir. Bu durum bebekler ya da bazı başka özel durumlarda uygun olmayabilir. Bu durumlarda afferent sinyalin görme korteksine ulaşıp ulaşmadığını anlamak için iki taraflı uyarım da kullanılabilir. Flaş uyarı tek taraflı kullanılacağı zaman diğer gözün uyarılmadığından emin olmak gerekir. Bunun için

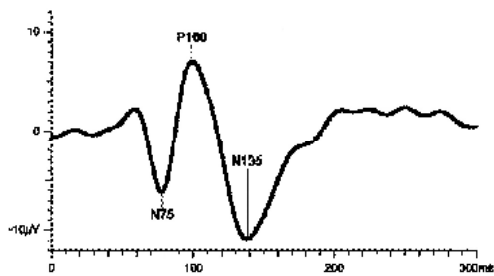
diğer göz ışık geçirmeyen bir kapama ile kapatılmalıdır. Kas ve diğer artefaktları en aza indirmek için olgunun rahat bir şekilde oturabileceği pozisyon ayarlanmalıdır.

5. pVEP

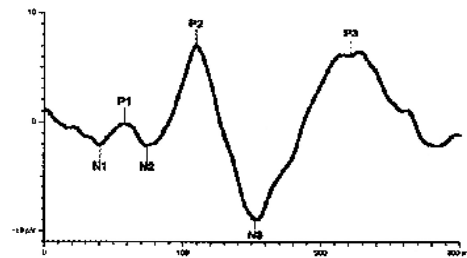
Tüm VEP kayıtları içerisinde hem dalga morfolojisi hem de pik latans değerleri açısından normal toplumda en az değişkenlik gösteren tip pVEP'tir. Bu nedenle birçok durumda tercih edilen işlemdir. pVEP'de N75, P100 ve N135 pikleri mevcuttur. P100 amplitüdünü kendisinden önce gelen N75 pikinden itibaren ölçmek tavsiye edilen yoldur. (Şekil 2)

6. fVEP

fVEP, pVEP'e göre kişiler arasında daha fazla değişkenlik gösterirken bireylerde interoküler asimetrisi daha azdır. fVEP, pVEP için kooperasyon gösteremeyen ya da ortam opasiteleri gibi pVEP kullanımını engelleyen durumlarda faydalı olabilen bir yöntemdir. fVER bir sıra negatif ve pozitif dalgalardan oluşmaktadır. Kaydedilebilen en erken pik latans uyarıdan yaklaşık olarak 30 milisaniye (ms) sonra ortaya çıkar ve 300 ms'e kadar pik latansları alınmaya devam eder. Pikler sayısal sıra ile negatif ve pozitif olarak devam ederler. (şekil 3) Bu adlandırma fVEP'i pVEP'ten ayırt etmek için tavsiye edilmektedir. fVEP için en belirgin komponentler N2 ve P2 pikleridir. P2 amplitüd ölçümü 90 ms civarlarında ortaya çıkan N2 piki ile 120 ms civarlarında ortaya çıkan P2 piki arasında yapılmalıdır.



Şekil 3: pVEP dalgası



Şekil 4: fVEP dalgası

7. Geçici Cevaplar ve Sabit Durum Cevaplar

İki tip VEP cevabı kaydedilebilir. VEP dalgasının şekli uyarının frekansı ile ilişkilidir. **Geçici VEP**'de her bir dalgada negatif ve pozitif pikler mevcuttur ve her bir pikin latans ve amplitüdü ölçülebilir (57). Uyarı hızı yüksek olduğunda dalga hemen hemen sinüzoidal hale gelir ve **sabit-durum VEP** olarak adlandırılır (55).

8. VEP Değerlendirmesi

VEP latans, amplitüd ve dalga morfolojisi yaşa bağımlılık gösterir. Standart cevap tanımlaması 18-60 yaşları arasındaki bir yetişkinin tipik cevabını yansıtır. VEP **latansı** ya da **gecikme zamanı** terimleri uyarının verildiği an ile dalganın en büyük tepe yaptığı zaman arasında geçen süreyi ifade etmektedir **VEP genliği (amplitüdü)** ise bir dalganın tepe noktası ile kendisinden önce gelen dalganın dip noktası arasındaki voltaj farkıdır. **Dalga morfolojisi** ise tipik bir fVEP ya da pVEP dalgasının şeklini ifade eder ki genlik ve latans değerlerinin anlam kazanabilmesi için iyi bir dalga morfolojisinin varlığı zorunludur.

VEP anormallikleri tek bir patolojiye özel değildirler ve bir dizi oftalmolojik ve nörolojik problemde oluşmaktadırlar. Yorumlama normal nüfus değerleri esas alınarak, tek taraflı patolojilerde diğer gözün VEP'i ve daha önceki kayıtlar ile karşılaştırılarak yapılmalıdır. Cevaptaki anormalliğin tipi tanımlanmalı ve klinik veriler ve diğer elektrofizyolojik testlerin sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir.

2.3. GÖRME ALANI

Terminoloji

Görme alanı bir noktaya bakan sabit gözün gördüğü uzay parçasıdır(58). Hedef uyarının boyutu ve aydınlık siddeti azaldıkça, o cismin görme alanı içinde algılandığı saha küçülür. Bu şekilde farklı ısıklar uyarıları, değişik büyüklükte görme alanı halkaları meydana getirir. Bu halkaların her birine **isopter** adı verilir(59). Fokal görme alanı defektleri **skotom** olarak

adlandırılır. Absolu ve relatif olmak üzere ikiye ayrılır. Absolu skotomda total görme kaybı mevcuttur ve en büyük, en parlak ısıık uyararı dahi farkedilemez. Relatif skotomda ise ancak daha parlak ya da daha büyük uyarılar farkedilebilir(59).

Luminans, bir ısıık uyararının aydınlık siddetidir. **Apostilb**(asb), **candela/m²** (cd/m²) ya da **desibel**(dB) birimleriyle ifade edilir(59). Eşik luminans, belirli bir zemin aydınlığında algılanabilen minimum ısıık uyararı siddetidir. Birimi candela/m²' dir. Diferansiyel ısıık duyarlılığı, eşik luminansın desibel cinsinden ifadesidir(59). **Eşik değeri**, %50 oranında algılanabilen uyararı luminansıdır(asb veya Db şeklinde ölçülen) (59). Hemisferik bir yuzeye hedef ısıığın yansıtılmasıyla görme alanının genişliğinin saptanması, perimetre yönteminin esasını oluşturur(60).

Normal Görme Alanı

Traquair(61), normal görme alanını karanlık deniz içinde kıyıları sığ, merkezine doğru yükselen bir ada olarak tanımlar. Burada adanın kıyıları görme alanının periferik sınırını oluşturur. Adanın tepe noktası ise foveadır. Görme duyarlılığı, periferden foveaya doğru gidildikçe artar. Fakat bu artış çizgi tarzında değildir. Bu sebeple görme alanı, santral 10° içinde keskin tırmanışa geçen, temporal periferde ve santral 30° içinde daha dik seyreden bir geometrisiteye sahiptir(62). Bunun iki sebebi vardır. Birincisi retinanın fotoreseptör dağılımının özellikleri, ikincisi santral bir noktaya fikseden gözde perimetrik açı büyüdükçe göze ulaşan ışınların pupillanın gittikçe eliptikleşen daha dar bir alanından geçme zorunlulukları(61). Fizyolojik kör nokta, görme alanı içinde, merkezi, fiksasyon noktasının yaklaşık 15° temporalinde, horizontalde genişliği 6-10°, vertikalde 15-20° olan sahadır. Kör nokta, optik diskin görme alanına yansıması olup optik diskin üzerinde fotoreseptörler bulunmadığından absolu skotom gösterir(62,63). Görme alanının periferik sınırları superiorda 60°, temporalde 110°, altta 75° ve nazalde 65° olmak üzere eliptik bir yapıdadır. Nazal ve superiordaki sınırlanmanın temel nedeni kas arkı ve burun köküdür(63)

Yaşlanmanın Görme Alanı Üzerine Etkileri

Çalışmalar göstermektedir ki yaşla birlikte duyarlılık, tüm görme alanı boyunca azalmaktadır. Goldmann görme alanı ile yapılan çalışmalarda yaşa bağlı olarak tüm kadranlarda isopterlerin kuçulduğu saptanmıştır(64,65). Otomatize perimetrede, görme alanı boyunca statik hedeflerin eşik luminansının yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir(66). Ayrıca 20 yaşından sonra her dekad için duyarlılığın sabit olarak gitgide azaldığı çalışmalarla gösterilmiştir(65- 67). 20 yaştan sonra her 10 yılda bir diferansiyel ışık duyarlılığı yaklaşık olarak 0.5-1 dB kadar azalmaktadır(59).

Duyarlılığın yaşla birlikte azalmasının dört temel sebebi vardır(62):

- a. Okuler media değişiklikleri
- b. Pupil çapında lineer azalma
- c. Fotopigmentlerin abzorban etkisinin zayıflaması
- d. Retino-genikulat ve genikulo-striat yoldaki nöron kayıpları

Duyarlılıktaki bu azalma primer olarak nöron kayıplarına bağlanmıştır(68).

Neden Görme Alanı?

Görme alanının analizi, nörolojik ve oftalmolojik muayenenin önemli bir parçasıdır. Retinadan oksipital kortekse uzanan afferent görme yollarının patolojileri görmeyi etkiler. Bu sebepten oturu görme alanının değerlendirilmesi, görme yolları patolojilerinin tanısında, lokalizasyonunun belirlenmesinde, progresyonunun ve tedavisinin izlenmesinde yardımcıdır(62). Görme alanının tanısai değeri özellikle nöro-oftalmolojik patolojilerde yuksektir. Tanı, tedavi ve takipte görme alanı çok önemli yer tutmaktadır. Özellikle otomatize perimetre ile, görme alanının standardize ölçümleri gerçekleştirilebilir ve bu sayede aynı hastanın farklı zamanlarda yapılmış görme alanları mukayese edilip değişiklikler varsa saptanabilir(62).

Görme Alanı Çeşitleri

Günümüzde otomatize statik görme alanı ve manuel Goldmann görme alanı olmak üzere en sık kullanımda olan iki tip perimetre vardır(62).

Manuel Görme Alanı

Klinikte periferik görme alanının manuel incelemesinde en sık başvuru alanı Goldmann görme alanıdır. Kinetik prezentasyonda, ışık şiddeti ve boyutu bilinen bir uyarının, görülmeyen sahadan ilk farkedildiği alana kadar hareketiyle test uygulanır. Uyarının farkedildiği ilk nokta tabloda işaretlenir. Böylece işaretlenen noktaların birleştirilmesiyle de verili uyarı için isopter oluşturulmuş olur. Farklı şiddette uyarılar kullanılarak görme alanı üzerinde değişik alanda isopterler meydana getirilir. Statik prezentasyonda ise görme alanı içinde sabit bir noktada uyarı fark edilene kadar ışık şiddeti kademeli olarak artırılır ve o nokta için eşik düzeyi belirlenir(59, 62, 63).

Otomatize görme alanları her ne kadar popüler de olsa Goldmann görme alanının tercih edilebileceği durumlar mevcuttur(62):

- a. Fiksasyonu iyi olmayan dikkatsiz hastalar,
- b. Santral 30o nin dışına uzanan defektler,
- c. Reziduel görme adacıkları,
- d. Fonksiyonel görme kaybı saptanması.

Otomatize Statik Görme Alanı (Humphrey Field Analyzer)

Günümüze kadar pek çok sayıda farklı otomatize perimetre geliştirilmiş olsa da şu an kullanımı en popüler olan Humphrey otomatize görme alanıdır(Allergan/Humphrey San Leandro, CA). Kullanım kolaylığı, teknisyen eğitiminin minimal olması ve genellikle görme alanı defektini Goldmann görme alanından erken tespit edebilmesi Humphrey görme alanını üstün konuma getirir(69).

Humphrey görme alanı, bazı özellikleri göz önüne alındığında Goldmann görme alanıyla benzerlikler taşır. Göz ile hedef uyarı arasındaki uzaklık her ikisinde de 33 cm' dir. Arka

zemin aydınlanması her ikisinde de 31.5 asb' dir. Hedef uyaran luminansı ise Goldmann görme alanı ile kıyaslandığında çok daha geniş bir spektruma sahiptir. Otomatize görme alanında hedef uyaran sunumu statik moddadır. Hedef uyaran, görme alanı içinde eşit aralıklarla birbirinden ayrılmış lokalizasyonlarda 200 ms süre boyunca belirir. Böylece belirli bir saha içinde gösterilen hedef uyaranlara hastanın verdiği cevaplar dikkate alınarak bir görme alanı paterni elde edilir(62).

Program Seçimi

Hedef uyaran sunumu, tarama ve eşik stratejileri olarak iki şekilde gerçekleştirilir. Tarama stratejisinde, beklenen normal eşik değerin üstünde uyaranlar verilir. Kabaca görme alanı defekti olup olmadığını gösterir ve taramalarda tercih edilir. Eşik stratejisinde ise duyarlılık kaybı saptandığı gibi, kaybın niceliksel ölçümü de gerçekleştirilir. Dolayısıyla defektin eşik değerden ne ölçüde saptığı belirlenmiş olur. Bu özelliğinden oturu hastalığın takibinde ve progresyonun izlenmesinde tercih edilir(62).

Program algoritması, tam eşik (full threshold) ve SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm) olmak üzere iki turludur. Tam eşik testinde, öncelikle her kadrandan bir nokta olacak şekilde toplam dört noktanın eşik değeri tesbit edilir. Daha sonra ise her kadranda seçili nokta için saptanmış eşik değeri kullanılarak kadrandaki diğer noktaların eşik değerleri saptanır. Uyaran şiddeti 4 dB aralıklarla uyaranın fark edilemediği düzeye kadar azaltılır sonra 2 dB aralıklarla artırılarak uyaranın fark edildiği noktada eşik değeri belirlenir(70). Her noktanın eşik düzeyinin belirlenmesi, bu yöntemle çok vakit almaktadır. SITA stratejisinde ise istatistiksel analiz programları vasıtasıyla, eşik değerler tam eşik testindeki kadar güvenilir ve çok daha kısa sürede belirlenebilmektedir. Bu sayede test süresi SITA ile anlamlı olarak kısalmaktadır(71). Tam eşik algoritması ile SITA' yı karşılaştıran çalışmalarda; glokomun progresyonunun izlenmesinde ve optik nöropatilerde SITA' nın sonuçlarının, tam eşik testi ile eş değerde olduğu ve tekrarlanan testlerle güvenilir bilgiler verdiği saptanmıştır(72,73). Uyaran prezentasyon zonu, test edilecek görme alanı bölgesini ifade eder.

En sık kullanılan uç major zon mevcuttur(62):

1. Santral zon: Fiksasyon noktası merkezde olacak şekilde en sık santral 30o ve 24o lik alan test edilir. Santral görme alanı defektlerinin incelemesinde, santral 10o nin test edildiği program seçilebilir.
2. Periferik Zon: 60o lik alanda test uygulanır.
3. Tam alan (full field): 120 noktanın test edildiği bu program başlıca taramalarda tercih edilir.

Güvenilirlik Göstergeleri

Fiksasyon kayıpları, yanlış pozitif ve negatif cevaplar görme alanı testi güvenilirlik kriterleri olarak ele alınmaktadır(63).

- a. Fiksasyon Kaybı: Hastanın santral fiksasyon ışığından bakışını ne sıklıkta ayırdığını ifade eder. Testin başlangıcında saptanan kor nokta bölgesine aralıklarla ışık uyararı gönderilir(Heijl Krakau metodu). Hasta eğer fiksasyonunu kaybetmişse kor noktaya gönderilen uyarıya cevap verecektir. Fiksasyon kaybı oranının % 20'yi aşması testi güvenilirmez kılar(74).
- b. Yalancı Pozitif Cevaplar: Işık uyararı verilmediği halde hastanın cevap vermesi sonucu oluşur. %33' un üzerinde olması testin güvenilirliğini bozar(35). SITA stratejisinde, yalancı pozitif cevaplar, hastanın uyarılara yanıt verdiği süreler göz önüne alınarak hesaplanmaktadır(75).
- c. Yalancı Negatif Cevaplar: Daha önce hasta tarafından görülen ve eşik değeri saptanan bir noktaya gönderilen eşik üstü uyarıya hasta cevap vermediğinde oluşur. Oranı %33' u aştığında düşük test güvenilirliği söz konusudur(63).

Global Göstergeler

- a. Ortalama Sapma(MD): Hastanın total retinal duyarlılığının, yasa göre düzeltilmiş normal duyarlılıktan sapma miktarını verir. Ortam opasiteleri, jeneralize duyarlılık kayıpları ya da büyük bir absolu skotom varlığında MD artar(62,63).
- b. Kısa Sureli Dalgalanma(SF): Test esnasındaki cevap değişkenliğinin bir ölçüsüdür. Onceden seçilmiş 10 noktanın iki kez test edilmesiyle elde edilir ve hastanın cevaplarındaki tutarlılığı gösterir(76). SITA stratejisinde SF değeri ele alınmamaktadır(63).
- c. Patern Standart Deviasyon(PSD): Test edilen her noktadaki eşik değeri ile, o noktada beklenen normal eşik değeri arasındaki farklılıkların standart sapmasıdır. Jeneralize duyarlılık kaybı yapan nedenleri ekarte ederek, hastanın görme alanının yasa göre düzeltilmiş değerlerden ne kadar sapma gösterdiğini belirtir(76).
- d. Düzeltilmiş Patern Standart Deviasyon(CPSD): Patern standart deviasyonun SF' den etkilenen kısmını ortadan kaldırır ve gerçek görme alanı kaybının neden olduğu düzensizliği verir(63). Humphrey STATPAC istatistiksel analiz programı vasıtasıyla, global göstergeler, total ve patern deviasyon haritalarının numerik, gri skala formatında sonuçları, global göstergelerin numerik değerlerine karşılık gelen olasılık sembolleri ve güvenilirlik indekslerinin sonuçları tek bir çıktı halinde sunulabilmektedir(63).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2010 ile Nisan 2011 tarihleri arasında Celâl Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Nöroloji kliniğinde multipl skleroz (MS) tanısı ile takip edilen 30 hastanın 60 gözü ve poliklinik muayenesinde refraksiyon kusuru hariç herhangi bir hastalığı bulunmayan 30 sağlam katılımcının 60 gözü olmak üzere toplam 120 gözü dahil edildi. Çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri aşağıda tanımlandığı şekilde belirlendi.

1. Her iki grup için retina ve görme yollarını etkileyebilecek sistemik hastalığın (Diabetüs Mellitüs, Hipertansiyon vb.) olmaması
2. Her iki grup için retina ve görme yollarını etkileyen ilaç kullanım öyküsünün olmaması
3. Test sonuçlarını etkileyebilecek protetik cihaz ya da elektromanyetik alan oluşturan cihaz kullanımı
4. Her iki grup için görme keskinliği her bir göz için düzeltilmeli veya düzeltilmesiz 10/10 düzeyinde ya da üzerinde olması
5. MS hastalarının üniversitemiz nöroloji polikliniğinde takip edilen ve kesin MS tanısı almış hastalar olması
6. Deneğin çalışmaya katılmaya istekli olması, uygulamada uyumsuzluk (fiksasyon kaydırma, tahammülsüzlük) olmaması

Prospektif olarak hastalara beyaz – beyaz perimetri ile SİTA FAST santral 30 – 2 eşik (threshold) görme alanı testleri (Humphrey Field Analyser II -750, Zeiss-Humphrey, Inc., Dublin,CA) ve 1 derece (60 dakika) - 0.3 derece (18 dakika) patern VEP (Tomey EP – 1000 Pro Elektrofizyoloji cihazı) ölçümleri yapıldı.

Çalışma kapsamına alınan 30 MS hastası (8 erkek, 22 kadın) 3 gruba ayrıldı ;

Grup 1 (optik nevrit (+) grup) : Geçici görme azalması, görmede bulanıklık şikayeti olmuş hastalar optik nevrit (+) grup olarak kabul edildi.

Grup 2 (optik nevrit (-)grup) : Görme ile ilgili herhangi bir şikayeti olmamış hastalar optik nevrit (-) grup olarak kabul edildi.

Grup 3 (optik nevrit (+) grup + optik nevrit (-) grup) : Çalışmaya dahil edilen tüm MS hastaları geçmişte görme şikayetleri olsun veya olmasın bu gruba dahil edildi.

Bütün hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinlikleri, göz hareketleri, pupil reaksiyonları, renk görme, göz içi basıncı ölçümü (Goldmann applanasyon tonometri), ön ve arka segment muayenesini içeren tam oftalmolojik muayenesi yapıldı. Her 4 grupta katılımcıların görme keskinlikleri 10/10, renkli görme normal, ön ve arka segmentleri doğal, göz içi basınçları her iki gözde 21 mmHg' dan düşük ve Cup/Disk oranları 2/10' dan az idi.

PVER kaydı için aktif elektrod oksipital kemikte Protuberentia Occipitalis Eksterna'nın 2 cm üzerine, referans elektrod alında saçlı deri sınırına yerleştirildi, toprak elektrodu kulak memesine yerleştirildi (4). Hasta 1m önünde bulunan ekrandaki hareketli satranç tahtası şeklindeki desenlerin ortasında bulunan fiksasyon noktasına bakarken oksipital kortekste ortaya çıkan elektriksel potansiyeller kaydedildi. VEP-pattern uygulanan hastalarda; P100 (ms) latansı ve P100 (μ V) amplitüd parametreleri değerlendirilmeye alınmıştır. 2 farklı büyüklükte desen kullanılarak 1 Hz frekansında pVER kaydı yapıldı. Kullandığımız desen büyüklükleri 1°, 0.3° ve kontrast Michelson sabitine göre % 99 idi. Kapak ya da çevresel artefaktlar % 5'in üzerine çıktığında kayıtlar tekrarlandı. Hastanın fiksasyon noktasına baktığı tecrübeli elektrofizyoloji teknisyeni (AK) tarafından yakından takip edildi, hastanın teste uyumu yanı sıra sonuçları etkileyebilecek davranışları, pupil çapı, yaş ve hastanın refraksiyon kusuru testi değerlendiren uzmana rapor edildi. Tüm uygulamalar ve test sonuç değerlendirmeleri Prof. Dr. S.S.İlker ve Arş. Gör. S. Bilgin tarafından gerçekleştirildi.

Görme alanı (GA) ölçümleri sonucunda; ortalama deviasyon (MD: Median Deviation) ve pattern standart deviasyon (PSD: Pattern Standart Deviation) global indeks parametreleri ve santral 0-10, 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları değerlendirmeye alınmıştır. Güvenlik parametreleri; fiksasyon kaybı, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik %20 'nin altında olan GA sonuçları çalışma kapsamına alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel analiz T test ve Independent Samples testi ile yapıldı. $P < 0.005$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler Windows ile uyumlu SPSS 14.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi

4. BULGULAR

Çalışma kapsamındaki hasta gruplarının(Grup 1, Grup 2, Grup 3) ve kontrol grubunun demografik özellikleri; yaş ve cinsiyet Tablo 1, 2, 3, 4 de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan Grup 1 (5 erkek, 13 kadın), Grup 2 (3 erkek, 9 kadın) , Grup 3 (8 erkek, 22 kadın) ve kontrol grubunun (12 erkek, 18 kadın) yaşları 20 ile 50 arasında değişmekteydi ve yaş ortalamaları sırasıyla 37.00 ± 6.82 , 33.66 ± 8.92 , 34.73 ± 11.13 ve 35.66 ± 7.83 idi.

Hasta gruplarının ve kontrol grubunun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında 4 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.005$).

Tablo 1: Grup 3 ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet özellikleri

	Grup 3 (Optik nevit (+) grup + Optik nevit (-) grup)	Kontrol grubu	P
Hasta sayısı	30	30	
Göz sayısı	60	60	
Yaş ort.	34.73 ± 11.13	35.66 ± 7.83	0.596
Cins K/E	8/22	18/12	

Tablo 2: Grup 2 ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet özellikleri

	Grup 2(Optik nevit -)	Kontrol grubu	P
Hasta sayısı	12	30	
Göz sayısı	24	60	
Yaş ort.	33.66 ± 8.92	35.66 ± 7.83	0.677
Cins K/E	9/3	18/12	

Tablo 3: Grup 1 ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet özellikleri

	Grup 1(Optik nevit +)	Kontrol grubu	P
Hasta sayısı	18	30	
Göz sayısı	36	60	
Yaş ort.	37.00 ± 6.82	35.66 ± 7.83	0.273
Cins K/E	13/5	18/12	

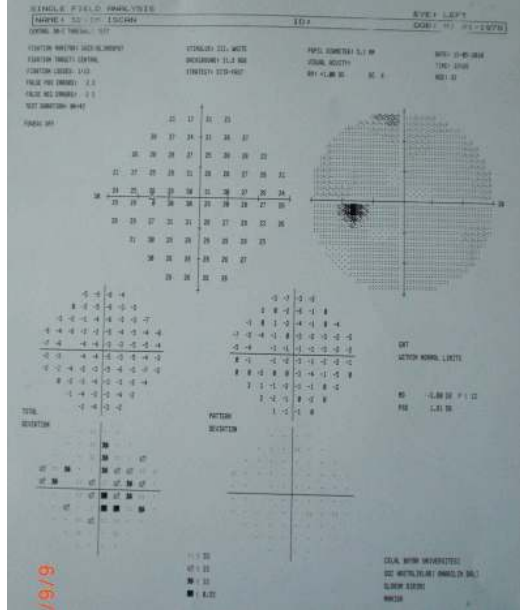
Tablo 4: Grup 1 ve Grup 2 yaş ve cinsiyet özellikleri

	Grup 1 (Optik nevrit +)	Grup 2 (Optik nevrit -)	P
Hasta sayısı	18	12	
Göz sayısı	36	24	
Yaş ort.	37.00±6.82	33.66±8.92	0.107
Cins K/E	13/5	9/3	

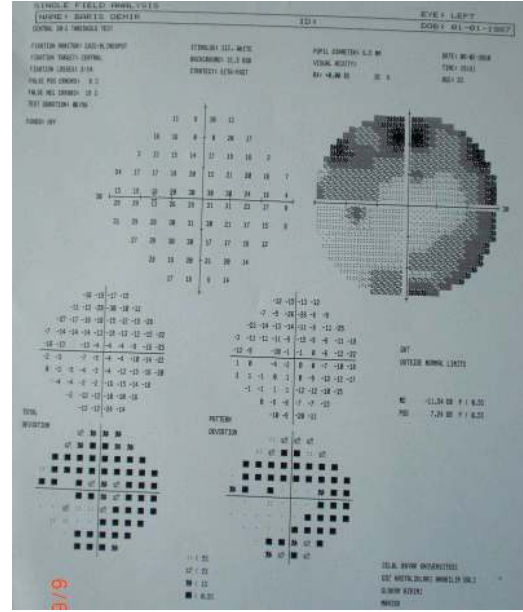
Grup 3 (optik nevrit (+) grup + optik nevrit (-) grup) ve kontrol grubunda MD, PSD, p100 latans (msn), p100 amplitüd(μV) ve santral 0-10, 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) parametreleri karşılaştırıldığında, istatistiki analiz MD, PSD, p100 latans(msn) 1°-0,3°, p100 amplitüd(μV) 1°-0,3° değerleri ve santral 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğunu santral 0-10, 0-20 derecelerde ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığını gösterdi.(tablo 5)

Tablo 5: Grup 3 ve Kontrol grubu pVEP ve Görme alanı değerleri

	Grup 3 (Optik nevrit (+) grup + Optik nevrit (-) grup)	Kontrol	P
MD	-4.47±3.06	-1.69±1.26	0.000
PSD	4.08±2.54	2.03±0.94	0.000
p100 latans(msn) -1°	109.93±11.46	101.94±7.5	0.000
p100 latans(msn)-0,3°	110.52±14.41	103.73±6.55	0.001
P100 amp. (μV) - 1°	10.40±3.71	14.68±5.99	0.000
P100 amp. (μV) - 0,3°	11.16±5.19	16.31±8.05	0.000
Santral 0-10° (db)	29.62±2.19	30.58 ±2.96	0.047
Santral 0-20° (db)	27.77±2.45	29.06±2.67	0.007
Santral 0-30° (db)	26.41±2.88	28.52±1.95	0.000
Santral 10-20° (db)	25.92±2.95	27.53±2.51	0.002
Santral 10-30° (db)	24.81±3.41	27.49±1.68	0.000
Santral 20-30° (db)	23.70±4.15	27.44±1.77	0.000



Resim 6: MS hastasına ait normal GA

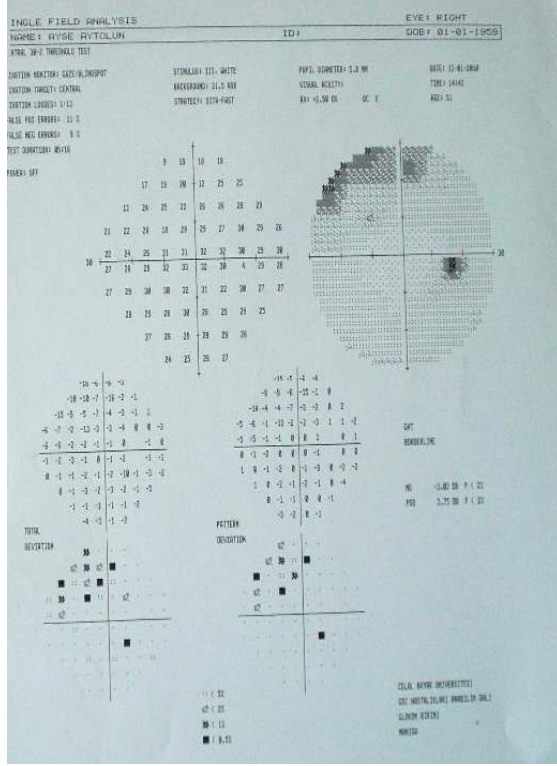


Resim 7: MS hastasına ait arkuat tipi GA hasarı

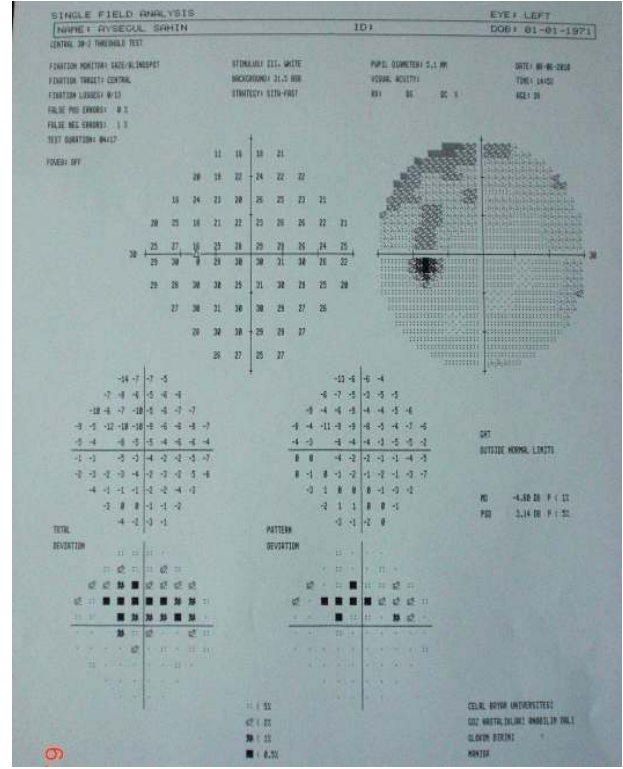
Grup 2 (optik nevrit (-) grup) ve kontrol grubunda MD, PSD, p100 latans(msn), p100 amplitüd(μV) ve santral 0-10, 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) parametreleri karşılaştırıldığında, istatistiki analiz MD, PSD, p100 latans(msn) 1° - $0,3^{\circ}$ ve santral 0-30, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğunu, p100 amplitüd(μV) 1° - $0,3^{\circ}$, santral 0-10, 0-20, 10-20 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını gösterdi(Tablo 6).

Tablo 6: Grup 2 ve Kontrol grubu pVEP ve Görme alanı değerleri

	Grup 2 (Optik nevrit (-) grup)	Kontrol	P
MD	-4.31 $\pm$ 2.63	-1.69 $\pm$ 1.26	0,000
PSD	4.21 $\pm$ 2.79	2.03 $\pm$ 0.94	0,000
p100 latans(msn) - 1°	111.38 $\pm$ 11.14	101.94 $\pm$ 7.5	0,000
p100 latans(msn) - $0,3^{\circ}$	113.91 $\pm$ 12.97	103.73 $\pm$ 6.55	0,000
P100 amp. (μV) - 1°	12.17 $\pm$ 3.87	14.68 $\pm$ 5.99	0,061
P100 amp. (μV) - $0,3^{\circ}$	11.91 $\pm$ 4.85	16.31 $\pm$ 8.05	0,015
Santral 0-10 $^{\circ}$ (db)	30.05 $\pm$ 1.71	30.58 $\pm$ 2.96	0,413
Santral 0-20 $^{\circ}$ (db)	28.32 $\pm$ 1.79	29.06 $\pm$ 2.67	0,220
Santral 0-30 $^{\circ}$ (db)	27.05 $\pm$ 2.32	28.52 $\pm$ 1.95	0,004
Santral 10-20 $^{\circ}$ (db)	26.60 $\pm$ 2.33	27.53 $\pm$ 2.51	0,119
Santral 10-30 $^{\circ}$ (db)	25.55 $\pm$ 3.01	27.49 $\pm$ 1.68	0,000
Santral 20-30 $^{\circ}$ (db)	24.50 $\pm$ 3.90	27.44 $\pm$ 1.77	0,000



Resim 8: MS hastasına ait GA hasarı



Resim 9: MS hastasına ait arkuat GA hasarı

Grup 1 (optik nevrit (+) grup) ve kontrol grubunda MD, PSD, p100 latans(msn), p100 amplitüd(μV) ve santral 0-10, 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) parametreleri karşılaştırıldığında, istatistiki analiz MD, PSD, p100 latans(msn) 1°, p100 amplitüd(μV) ve santral 0-20, 0-30,10-20,10-30,20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğunu, p100 latans(msn) 0.3°, santral 0-10 derecelerde ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığını gösterdi(Tablo 7).

Tablo 7: Grup 1 ve Kontrol grubu pVEP ve Görme alanı değerleri

	Grup 1 (Optik nevit (+) grup)	Kontrol	P
MD	4.58±3.34	-1.69±1.26	0,000
PSD	3.99±2.40	2.03±0.94	0,000
p100 latans(msn) -1°	108.96±11.72	101.94±7.5	0,001
p100 latans(msn) - 0,3°	108.26±15.04	103.73±6.55	0,045
P100 amp. (µV) - 1°	9.23±3.14	14.68±5.99	0,000
P100 amp. (µV) - 0,3°	10.66±5.41	16.31±8.05	0,000
Santral 0-10° (db)	29.34±2.43	30.58 ±2.96	0,037
Santral 0-20° (db)	27.40±2.76	29.06±2.67	0,005
Santral 0-30° (db)	25.99±3.15	28.52±1.95	0,000
Santral 10-20° (db)	25.46±3.24	27.53±2.51	0,001
Santral 10-30° (db)	24.32±3.62	27.49±1.68	0,000
Santral 20-30° (db)	23.17±4.27	27.44±1.77	0,000

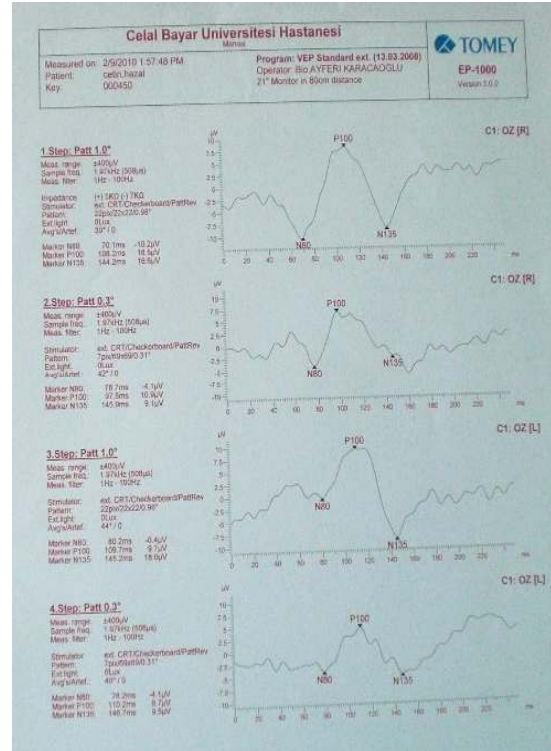
Grup 1 (optik nevit (+) grup) ve Grup 2 (optik nevit (-) grup) MD, PSD, p100 latans(msn), p100 amplitüd(µV) ve santral 0-10, 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) parametreleri karşılaştırıldığında, istatistiki analiz MD, PSD, p100 latans(msn) 1°-0,3°, p100 amplitüd(µV) 0,3° ve santral 0-10, 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını, p100 amplitüd(µV) 1° ise gruplar arasında anlamlı fark olduğunu gösterdi (Tablo 8)

Tablo 8: Grup 1 ve Grup 2 pVEP ve Görme alanı değerleri

	Grup 1 (optik nevit (+) grup)	Grup 2 (optik nevit (-) grup)	P
MD	-4.58±3.34	-4.31±2.63	0,743
PSD	3.99±2.40	4.21±2.79	0,754
P100 latans(msn) -1°	108.96±11.72	111.38±11.14	0,427
P100 latans(msn) – 0,3°	108.26±15.04	113.91±12.97	0,138
P100 amp. (µV) - 1°	9.23±3.14	12.17±3.87	0,002
P100 amp. (µV) - 0,3°	10.66±5.41	11.91±4.85	0,365
Santral 0-10° (db)	29.34±2.43	30.05± 1.71	0,222
Santral 0-20° (db)	27.40±2.76	28.32±1.79	0,156
Santral 0-30° (db)	25.99±3.15	27.05±2.32	0,166
Santral 10-20° (db)	25.46±3.24	26.60±2.33	0,147
Santral 10-30° (db)	24.32±3.62	25.55±3.01	0,174
Santral 20-30° (db)	23.17±4.27	24.50±3.90	0,227



Resim 10: p100 latansta uzama(MS hast.)

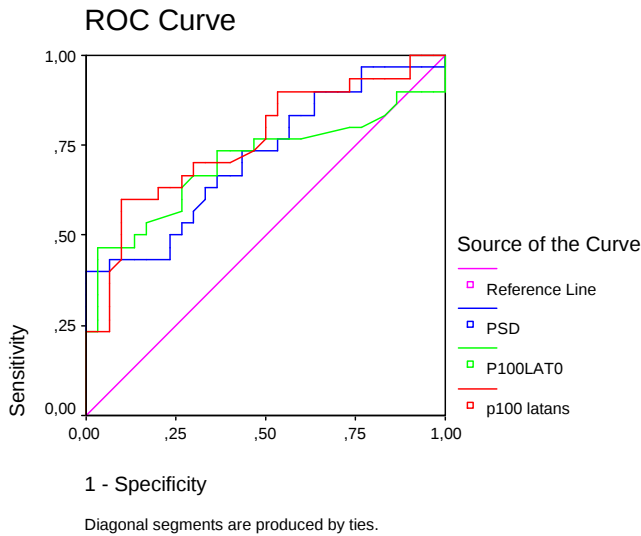


Resim 11: p100 latansta uzama(MS hast.)

5. TARTIŞMA

Birçok çalışmada multiple sklerozda(MS) görme sistemindeki subklinik değişiklikler gösterilmiştir. İlk, Halliday ve ark At.(77) 25'inde optik nevrit hikayesi olmayan 27 MS hastasında yaptıkları çalışmada, p100 latansında gecikme gösterdiler. Ancak bu anormalliklerin sıklığı hakkında veya hangi muayene yönteminin daha duyarlı olduğu konusunda çok az fikir birliği vardır.

Leys ve ark.(78) pVEP ve contrast sensitiviteyi karşılaştırdıkları çalışmalarında optik nevrit olmayan MS hastalarının %58 inde pVEP gecikmiş buldular. Van Diemen ve ark. subklinik MS lerde hastaların %81.8 inde pVEP değerlerini anormal bulmuştur(79). Acar ve ark. pVEP ve MR sensitivitesini karşılaştırdıkları çalışmada kronik optik nevritte MR sensitivitesi %0 pVEP sensitivitesini %75 bulmuşlardır ve optik sinir tutulumu olmayan 6 hastanın hiçbirinde anormal VEP gösterilmedi(80). Bu oran diğer Avrupa ve ABD'den daha düşüktür. Acar ve ark. çalışmalarında 110 ms'nin üzerindeki değerleri anormal yanıt olarak kabul etmişlerdir. Biz optik sinir tutulum öyküsü olmayan grupta p100 latansını 1 derecede ve 0,3 derecede %33 anormal bulduk. Optik sinir öyküsü olan ve olmayanların dahil edildiği grupta bu oran 1 derecede %46, 0.3 derecede %51 idi. Patern VEP sensitivite ve spesifitesi 1 derecede %45 ve %90 iken 0,3 derecede %56 ve %85 idi. Kliniğimizde p100 latansı 1 derecede 106 msn, 0,3 derecede 107 msn de sensitivite ve spesifiteyi %70 gibi kabul edilebilir değerlere çıkarmaktadır.



Çalışmalar arasındaki bu fark MS hastalığının sıklık, demografik özellikleri ve klinik özelliklerinin ırksal farklılıklar göstermesinden kaynaklanmaktadır (7-8,81,82). Grupların homojen seçilmemiş olması, kayıt ve uyarı şartlarındaki farklılıklarda diğer önemli sebepler arasındadır. Bazı çalışmalarda subklinik MS grubuna optik sinir

solukluğu olanlar, renkli görme bozukluğu olanlar veya RAPD'si olan hastalarda dahil edilmiştir. Biz çalışmaya sadece görmesi tam olan diğer oftalmolojik muayenesinde anormal bulgusu olmayan hastaları dahil ettik ve 1 ve 0.3 derece desen paternini kullandık.

Aslında, VEP P100 latansı en yaygın ve en sık optik sinir tutulumu tespit etmek için kullanılan bir parametredir, ancak postkiyazmatik yerleşimli lezyonların tanısında duyarlılığı azdır. Plant ve ark. yaptıkları çalışmada radyolojik yöntemler ile tespit edilen post kiazmatik hasarı olan 13 hastadan 5 inde pVEP anormal bulunmuştu ve takiplerde pVEP latansında hızlı bir düzelme görüldü(83).

Dario Sisto ve ark. optik nevrit hikayesi olmayan ve görsel semptomu olmayan 11 hastanın 22 gözünü dahil ettikleri çalışmada gözlerin %54 ünde VEP latansını 115msn ve üzeri buldular(84).

Atsushi Mizota ve ark görmesi tam ve muayenesi normal olan 29 MS hastasında 30 dk desen paternini kullanarak yaptıkları çalışmada 10 hastanın 16 gözünde pVEP latans uzaması gösterildi ve latans ort. 111.2 ± 12.6 ms idi ve kontrol grubu normallerine göre p100 latansı anlamlı uzamıştı. Genlikte kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark yoktu(85).

Diem R. Ve ark. görmesi tam olan görsel semptomu bulunmayan, görme alanı ve renkli görmesi tam olan 25 MS hastasının 31 gözünü dahil ettikleri çalışmada bizim kullandığımız paternde 1 dereceye ve 0,3 dereceye denk gelen dikey siyah ve beyaz şeritleri içeren iki farklı şerit paternini kullandılar ve kontrol grubuna göre MS hastalarının amplitüdlerinde anlamlı azalma buldular. Uzaysal frekansı 1 dereceye denk gelen geniş şeritler kullanıldığında kontrol bireylerinde 10.6 ± 0.7 μ V olup MS hastaları için ortalama VEP amplitüdü 5.9 ± 0.5 μ V idi. Uzaysal frekansı 0.3 dereceye denk gelen dar şerit patern uyarısı takip edildiğinde kontrol grubundaki 8.2 ± 0.5 μ V değerine kıyasla MS grubunda 5.3 ± 0.5 μ V idi. Geniş şeritler kullanıldığında, kontrol grubundaki 106.62 ± 0.98 ms süresine kıyasla MS hastalarındaki VEP P100 latansı 131.72 ± 2 idi. MS hastaları dar şeritlerde 145.28 ± 2.41 ms değerinde ortalama latensi gösterirken kontrol bireylerindeki ortalama latensi 115.93 ± 2.58 ms idi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, iki farklı uzaysal frekanstaki VEP amplitüdlerinde anlamlı azalma 1 derece latansta anlamlı uzama vardır.(86)

Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda ortalama VEP latansı 1 derecede 109.93 ± 11.46 , 0.3 derecede 110.52 ± 14.41 msn, p100 amplitüdü 1 derecede 10.40 ± 3.71 μ V, 0.3 derecede 11.16 ± 5.19 μ V idi. Kontrol grubu ile arasında her iki derecede amplitüd ve latans değerlerinde anlamlı bir fark vardı. Çalışmamızda 1 derecede VEP amplitüdünü 10 mikrovolt aldığımızda sensitivite %66 spesifite %54 olmaktadır. 0,3 derecede ise sensitivitenin %70 spesifitenin %54 olduğu değer 12 mikrovolttur.

Bu durum bize görme sisteminin nöron kaybını telafi etme özelliğine bağlı olarak sürdürülebilir normal görme fonksiyonuna rağmen optik sinirde veya görme yollarında akson hasarının varlığını göstermektedir. Azalmış VEP amplitüdlerinin nedeni olarak demiyelinizasyona bağlı fokal iletim bloğu tamamen ekarte edilemez. Ancak MS grubunda latansdaki uzama kontrollere kıyasla orta düzeyde olduğundan bu bloğun daha düşük ihtimalde olacağı görülecektir.

Önceleri MS'in sinir aksonlarını tutmayan, tamamen myelin hastalığı olduğu düşünülse, sinirde ve aksonlarda kayıp olduğu patolojik olarak gösterilmiştir.(87) Çalışmamızda amplitüd değerlerindeki düşme aksonal hasarı desteklemektedir. Amplitüd değerleri normal dağılım göstermediği için bir sınır değer bulunmaz. Pratik uygulamada aynı hastanın her iki göz amplitüd değerleri arasında %50'den fazla bir fark anlamlı olarak yorumlanmaktadır(88). Çalışmamızda 1 derecede hastaların %6.6 sında, 0.3 derecede %23.3'ünde her iki göz arasında %50 ve üzeri fark mevcuttu. Hastaların büyük çoğunluğunda her iki göz arası anlamlı bir fark olmayışı subklinik MS hastalarında etkilenmenin büyük oranda bilateral olduğu fikrini desteklemektedir.

VEP analizi, demiyelinizasyon ve akson hasarı gibi patolojik özelliklere fonksiyonel göstergeler sağlar. Doku enflamasyonu ve akson değişikliklerinin ardından gözlenen demiyelinizasyonun birbirleriyle yakından ilişkili olaylar oldukları gösterilmiştir. Akut MS lezyonlarının yanı sıra, daha az akut lezyonların aktif sınırında akson hasarının bir belirteci olarak amiloid prekürsör protein varlığı gösterilmiştir(89). Diğer taraftan, akson dejenerasyonu, glial veya miyelin kaynaklı trofik faktörlerin bulunmayışı gibi enflamatuvar süreçle doğrudan ilişkili olmayan mekanizmalarla da ortaya çıkabilir. Miyelinle ilişkili glikoprotein veya proteolipid proteinden yoksun fareler geç başlangıçlı aksonal patoloji ve dejenerasyon geliştirir(90,91).

Merkezi sinir sistemi (MSS)'nin akson ve nöron kaybını telafi etme yönündeki yeteneğine bağlı olarak klinik hastalık parametreleri MS'un erken evrelerinde akson hasarının izlenmesini sağlayacak kadar hassas olmayabilir. Çalışmalar arası değişkenlik hariç olmak üzere, klinik hastalık seyri sırasında yapılacak tekrarlı VEP kayıtları akson bütünlüğünü tehdit eden alttaki yıkıcı sürecin varlığını ortaya koyan bireye özel (intra-subject) rutin belirteç olarak hizmet edebilir. Ayrıca erken akson dejenerasyonu ve ardından nörolojik fonksiyonların korunmasına rağmen engellilik durumunda ilerleme tehlikesi altındaki MS hastalarının belirlenmesine yönelik bir rutin klinik test olarak hizmet edebilir.

A. Niklas ve ark. MS hastalığının doğal seyrinde patern VEP değişikliklerini göstermek için yaptıkları çalışmaya optik nevrit öyküsü bulunmayan 71 hasta ve optik nevrit atağı yaşamış 53 hastayı dahil ettiler ve çalışmalarında 1 derece paterni kullandılar. 20-60 yaşındaki 30 sağlıklı kontrol gönüllüsünde tanımlanmış olan P100 latensine ait laboratuvar değerleri 101.0 ± 6.0 ms idi (92). Bu değer bizim kontrol grubumuzdaki 1 derece pVEP değerleri ile uyumludur. Bizim kontrol grubu pVEP değerimiz 101.94 ± 7.5 idi.

Aynı çalışmada optik nevrit (ON) öyküsü bulunmayan MS hastalarının gözleri 110.0 ± 10.3 ms değerinde ortalama P100 latansına sahipti ve ikinci ve üçüncü kayıtlarda bu değer hafif artış sergiledi. Başlangıçta normal P100'e sahip etkilenmemiş gözler ortalama 2.95 ms değerinde bozulma sergiledi. Başlangıçta uzamış P100'e sahip etkilenmemiş gözler ortalama 0.73 ms değerinde bozulma gösterdi. ON hastaları etkilenmiş gözde 133.8 ± 18.9 ms ve etkilenmemiş gözde 110.0 ± 13.1 ms değerinde ortalama P100 latansına sahipti. Takip eden iki kayıta, etkilenmiş gözlerin latensleri iyileşme gösterirken, etkilenmemiş diğer gözlerdeki P100 latensi hafif düzeyde kötüleşti.(92)

Bizim çalışmamızda ise ON hikayesi olmayan grupta, p100 latansı 1 derecede 111.38 ± 11.14 , 0.3 derecede 113.91 ± 12.97 ms ve ON öyküsü olan grupta 1 derecede p100 latansı 108.96 ± 11.7 , 0.3 derecede ise 108.26 ± 15.04 ms bulduk. Kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark mevcuttu. ON hikayesi olmayan grupta A. Niclas ve ark.'nın çalışması ile bizim çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz değerler paralel idi.

Optik nevrit grubunda bizim çalışmamıza göre latansta belirgin uzama olmasının iki sebebi vardır. İlki, Niclas ve ark.'nın ON öyküsü olan gruba, görmesi tam olmayan hastaları dahil

etmiş olmalarıydı. İkincisi ise bizim optik nevrit öyküsü olan gruba hastaların etkilenmeyen gözlerini dahil etmemizdir. Eğer bizde ON öyküsü olan gruba etkilenmemiş gözleri dahil etmeseydik p100 latans değerimiz daha uzun olacaktı.

MS'deki remiyelinizasyonun sadece bazı MS lezyonlarında ilerleme sergilediği ve nispeten öngörülemez olduğu bilinmektedir(93). MS'de remiyelinizasyonun tutarsız doğasının nedenleri büyük ölçüde bilinmemektedir. Olasılıkla hücrel, humoral ve geçici faktörlerin karşılıklı karmaşık etkileşimine dayanmaktadır(94). Diğer unsurların yanı sıra remiyelinizasyona karşı yeniden gündeme gelen ilgi MSS'de miyelin tamirinin desteklenmesinde enflamasyonun rolü etrafında şekillenmektedir (95,96). Optik sinir remiyelinizasyonu öncelikle akut enflamasyonun sonuçlanmasının ardından meydana gelirken kronik enflamasyona veya enflamasyonun yokluğuna atfedilebilecek demiyelinizasyon devam etme eğilimindedir.

Tanımlanabilir akut klinik ON atağı bulunmayan MS hastalarında subklinik düzeyde gecikmiş VEP yanıtları ortalama beş yıllık sürede oldukça sınırlı iyileşme göstermektedir. Dolayısıyla, bu optik sinirlerde oldukça sınırlı spontan remiyelinizasyon gerçekleşmektedir. Aynı zamanda, eşit derecede etkilenmemiş gözlerde başlangıçta gözlenen normal latansların ilerleyici subklinik uzama sergilemesi kronik progresif demiyelinizasyonu düşündürmektedir(92). ON bulunmayan MS hastalarında yapılmış çok az sistematik çalışmalar bulunmaktadır.

VEP metodolojisinin daha da artırılması miyelin tamirini amaçlayan klinik çalışmalarda değerini arttırması muhtemeldir.

MS hastalarında görme alanı muayenesinin faydalı olduğu bilinmekte, fakat farklı çalışmalarda duyarlılıkları farklı bildirilmiştir(97,98). Klinik olarak belirgin görsel tutlumu olmayan kesin MS tanılı hastalarda anormal bulguların tespiti GA muayenesi ile %48-%75 dir (97-99). Son olarak Sanders ve arkadaşları GA muayenesini hastaların % 5 inde anormal bulmuştur(100).

Dario Sisto ve ark. ON hikayesi olmayan ve görsel semptomu olmayan 11 hastanın 22 gözünü dahil ettikleri çalışmada gözlerin %63 ünden anormal MD, %18 inde anormal PSD gösterdiler. Ortalama MD $-2,88 \pm 2$ ortalama PSD $2,26 \pm 1.17$ db oldu. GA muayenesinde hemen hemen tüm görme alanı kayıpları MD değişikliklerinde geniş prevelansın olduğu diffüz tip

kayıptı. Gözlerin %18 inde santral 10 derecede depresyon mevcuttu. Bir hastada sol gözde derin santral skotom mevcuttu. %18 gözde merkezi deperesyon santral 20 dereceye uzanıyordu. 2 hastada parsiyel sağ 2 hastada parsiyel sol homonim hemianopsi mevcuttu ve bu hastalarda VEP latansı normal idi(101).

Bizim çalışmamızda ise tüm MS hastalarında ortalama MD -4.47 ± 3.06 ortalama PSD 4.08 ± 2.54 idi. GA muayenesinde tüm görme alanı kayıpları MD değişikliklerinin eşlik ettiği, diffüz tip kayıp mevcuttu. Hastaların %80'inde diffüz tip kayıplara değişik tipte fokal görme alanı defektleri eşlik etmekteydi. %6 Parasentral, %3 santral, %3 sentroçekal skotom, %3 nazal step, %18 arkuat GA defekti ve bir hastada sağ homonim hemianopsi tarzında defekt mevcuttu. Tüm MS hastalarının dahil olduğu grupta özellikle 0-10 derece arası olmak üzere 0-20 derece arası retina duyarlılığında azalma olmakla birlikte kontrol grubuna göre anlamlı değildi. Oysa her üç grupta 0-30, 10-30, 20- 30 dereceler arası retina duyarlılığında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma mevcuttu.

Çalışmamızdaki MD ve PSD değerlerinin daha olumsuz olmasının sebebi, gruplar arası remyelinizasyon süresi ile ilişkili olabilir. ONTT (Optik nevrit tedavi çalışması)'de 10 yıllık izlem sonunda takip edilen görme alanı defektlerinin zamanla düzeldiği gösterilmiştir(102). Bu iyileşme, defekt hafif veya ağır olsun tüm olgularda aynı hızda ve en çok ilk 6 ayda meydana gelmiştir(103).

Retina duyarlılığında santral 30 derecede yaygın azalma olmasına rağmen özellikle 0-10 derecede istatistiksel anlamlı çıkmaması, foveal alanda periferik alanlara nazaran daha hızlı bir iyileşme olduğunu gösterir. Bu durum foveal alanda akson sayısının fazla olması ile açıklanabilir(104). Ayrıca santral görme ihtiyacının fazla olmasına bağlı olarak bu bölgede remyelinizasyon daha hızlı gerçekleşiyor olabilir. VEP optik sinir tutulumunu göstermede etkili iken post kiazmatik lezyonlara duyarlılığı azdır. Buna rağmen sağ homonim hemianopsi tarzında defekti olan hastada p100 latansını uzamış bulduk.

Çalışmalar ON ve görsel bir belirti öyküsü olmayan MS hastalarında görme yolu tutulumunun büyük bir yaygınlıkla var olduğunu göstermektedir. Fakat görme yollarının tutulumunu ortaya koyabilecek spesifik bir test yoktur. Bu durum belirli bir hücre tipinin etkilenmesi ve sinir lifleri ile plakların uyumu, yerleşimi, ve uzanımı arasındaki ilişki gibi birçok

faktöre bağılı olabilir. GA muayenesinde MD %63 anormal FDP de %50 anormallik gösterilmiştir(101). FDP magnocellüler hücre fonksiyonunu gösterir. Dario ve arkadaşları MS'de magnosellüler hücrelerin etkilenmediğini savunmuşlardır(101). Evangelou ve ark. 8 ölü MS hastasında korpus genikulatum laterale de parvosellüler tabakada selektif nöral atrofi buldular. Bu durum MS'da farklı hücre tiplerinin etkilendiği hipotezini destekler(105). Bu tür olgularda, mfVEP yaklaşımıyla başarılabilenlere benzer bir objektif perimetri fonksiyonel hasarların ölçülmesinde faydalı olabilir. Bununla birlikte birden fazla yöntemin kullanımı görsel tutulumu ve görme yollarının tutulumunu ortaya koymada faydalıdır.

Plant ve ark.'nın yaptıkları çalışmada optik trakt, KGL, optik radyasyon, internal kapsülde hasar tespit edilen 13 hastadan 5'inde VEP anormaldi ve bir süre sonra bunlarda hızlı bir şekilde düzelme görüldü. Post kiyazmatik yerleşimli büyük lezyonlar da genelde homonim tip görme alanı defektleri gösterildi ise de, bunlarda da hızla düzelme görüldü(106). Aslında, VEP P100 latansı en yaygın ve en sık optik sinir tutulumu tespit etmek için kullanılan bir parametredir, postkiyazmatik yerleşimli lezyonların tanısında duyarlılığı azdır. Plant'a göre bunun sebebi; birincisi optik radyasyon lifleri geniş bir alana dağılmaktaydı. Bu nedenle tipik MS lezyonlarının (1cm uzunlukta 5 mm genişlikte) bu lifleri hasarlama ihtimali düşüktü. İkincisi, lezyonların sinir liflerine değil venüllere oryante olması. Üçüncü olarak, demiyelinezisyondan sıkıştırıcı etkisinin serebral hemisferde ödemin geniş alana yayılmasını kısıtlamasaydı(106).

Türkçüoğlu P. ve ark. 36 MS hastasının 72 gözünü dahil ettikleri çalışmalarında optik nevrit öyküsü olan grupta retina duyarlılığında azalma, optik nevrit hikayesi olmayan gruba göre daha fazla olmakla birlikte iki grup arası MD değerlerinde istatistiksel anlamlı fark vardı. Bu sonuç daha önce geçirilmiş optik nevrit ataklarının optik sinirde demiyelinizasyona bağılı kalıcı arazlara neden olduğunun kanıtıdır.(107)

Cheng ve ark. yaptıkları çalışmaya 36 hastanın 61 gözünü dahil etmişler ve 28 gözü optik nevrit grubuna, 33 gözü optik nevrit negatif gruba dahil etmişlerdi. ON grubunda GAM gözlerin %82'sinin (23/28) anormal olduğunu gösterdi. -2.58 Görmesi 20/25 ve üzeri olan 16 gözgözde ortalama md -2.58 ± 1.60 ve optik nevrit öyküsü olmayan 33 gözde ortalama md -2.66 ± 4.47 idi. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu(107). Bizim çalışmamızda optik nevrit öyküsü olmayan grupta ortalama md -4.31 ± 2.63 , optik nevrit hikayesi olan grupta -4.58 ± 3.34 idi. Optik nevrit hikayesi olan grupta retina duyarlılığında azalma, optik nevrit hikayesi olmayan gruba göre

hafif daha fazla olmasına rağmen, p100 latansı ve retina duyarlılıkları açısından gruplar arası anlamlı bir fark yoktu. Her ne kadar retina duyarlılığı ve MD, PSD değerleri optik nevrit hikayesi olan grupta daha kötü olsada gruplar arası farkın anlamlı olmayışının birkaç nedeni olabilir.

Multipl Skleroz (MS) hastalarının birçoğu görme bozukluğundan şikayet ederse de bazıları egzersiz, ısı değişikliği veya emosyonel stres ile ortaya çıkan bulanık görme, sisli görme, lekeli görme gibi geçici görme bozukluğundan bahseder. Bu, patogenezi tam olarak anlaşılamamış olan semptom ilk olarak 1890 yılında Uhthoff tarafından tariflenmiştir. Parsiyel demyelinizasyon nedeni ile iletinin korunmasında azalma ve ısı ya da kimyasal iç denge değişiklikleri ile ortaya çıkan geri dönüşümlü ileti bloğu Uhthoff semptomunu ortaya çıkaran neden olabilir(108,109).

Ünal A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Uhthoff semptomları olan hastaların yaklaşık % 22'si (neredeyse 1/4'ü) bir ya da birkaç günlük etkilenmeden söz ediyordu.(110)

Bunun olası nedenleri hastaların tekrarlayan kısa süreli yakınmalannın tümünün oluşma ve geçme süresini toptan ifade ediyor olmaları ya da atağın gerçekten bu kadar sürmüş olması olabilir. Hangi olasılığın doğru olduğu bilinmemekle birlikte bazı hastalarda birinci bazı hastalarda da ikinci olasılık gerçek olabilir. Ancak ikinci olasılığın doğru olduğu durumlarda bu hastaların Uhthoff değil kısmi bir ON atağı geçiriyor olma olasılığı vardır. Bilişsel etkilenme yaratabilen bir hastalığı olan kişilerde geçmişe dönük soruların gerçeği yansıtırma oranı doğal olarak düşecektir. Çalışmamızda optik nevrit pozitif gruba uhthoff semptomu olan hastaların dahil edilmiş olma ihtimali veya belirgin olmayan şikayetleri olan hastaların optik nevrit negatif gruba dahil edilmiş olma ihtimali vardır. Ayrıca şiddetli hastalığı bulunanlar olmak üzere MS hastalarının subjektif alan testleri sırasında karar verme sürecini etkileyebilecek kognitif fonksiyon bozukluğu veya yavaşlamış reaksiyon sürelerine bağlı olabilir. Son olarak optik nevrit hikayesi olan gruptaki atak sonrası remyelinizasyon ve inflamatuvar süreçlerdeki düzelme sağlam grupta ise devam eden henüz görmede belirgin bir semptom oluşturmamış kronik demiyelinizasyon sürecinin varlığı iki grup arası değerlerin birbirine yakın olmasının sebebi olabilir.

Çalışmamızda optik nevrit negatif grupta kontrol grubuna göre 0-30, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıklarında, MD, PSD, p100 latansında anlamlı bir azalma varken

amplitüd değerlerindeki fark anlamsızdı. Bu durum MS hastalığının kronik demiyelinizan bir hastalık olduğunu(112), optik nevrit atakları olmadanda optik sinirdeki demiyelinizasyonun devam ettiğini, henüz aksonal hasarın olmadığını ve atakların demiyelinizasyonu hızlandırarak semptomlara yol açtığı düşüncesini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda görsel semptomu olmayan, görme keskinliği tam olan Multipl Skleroz(MS) hastalarına patern VEP ve santral 30 görme alanı tetleri yapılmıştır. Retina duyarlılığı, MD, PSD, P100 latansı ve amplitüd parametrelerinin grup içi ve gruplar arası ilişkisi değerlendirilmiştir.

Şu sonuçlar bulunmuştur:

1. Çalışmamıza görme keskinliği tam olan 30 MS hastasının 60 gözü olgu grubu olarak ve 30 sağlıklı gönüllünün 60 gözü kontrol grubu olarak dahil edildi.
2. Geçici görme azalması, görmede bulanıklık şikayeti olmuş hastalar optik nevrit (+) grup olarak kabul edildi(Grup1). Görme ile ilgili herhangi bir şikayeti olmamış hastalar optik nevrit (-) grup olarak kabul edildi(Grup2).Çalışmaya dahil edilen tüm MS hastaları geçmişte görme şikayetleri olsun veya olmasın Grup 3 (optik nevrit (+) grup + optik nevrit (-) grup)' e dahil edildi.
3. Grup 3'te MS hastalarının p100 latans ve amplitüd değerlerindeki anormallik oranı, ırksal farklılıklara, kayıt ve uyarı şartlarındaki farklılıklara bağlı olarak diğer Avrupa ülkelerinden ve ABD'den daha düşük çıkmıştır.
4. Grup 3 te,1 derece ve 0.3 derecede p100 latansı kontrol grubuna göre anlamlı uzun,p100 amplitüdü ise anlamlı düşük bulundu($p<0.005$).
5. Grup 3'te hastaların büyük çoğunluğunda iki göz arası p100 amplitüd değerlerinde anlamlı bir fark yoktu. Bu durum MS hastalığında etkilenmenin büyük oranda bilateral tutulum göstermesine bağlıdır.
6. Grup 3' MD ve PSD değerleri kontrol grubuna göre bozuk olup iki grup arası anlamlı fark mevcuttu($p<0.005$).

7. Grup 3'te 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılığında kontrol grubuna göre anlamlı azalma olup, diffüz tip kayıplara değişik tiplerde fokal görme alanı kayıpları eşlik etmektedir($p<0.005$).
8. Çalışmamızda grup 2' de kontrol grubuna göre 0-30, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıklarında, MD, PSD, p100 latansında anlamlı fark varken amplitüd değerlerindeki fark anlamsızdı.
9. Grup 1 de 0-10 derece retina duyarlılığı hariç tüm parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı fark vardı($p<0.005$).
10. Grup 1 de p100 latansı, amplitüdü, ve tüm derecelerde retina duyarlılığı grup 2' ye göre hafif daha kötü olmakla birlikte iki grup arası anlamlı fark yoktur ($p>0.005$).
11. Grup1 de MD ve PSD değerleri grup 2' ye göre hafif daha bozuk olmasına rağmen her iki grup arası anlamlı fark yoktur($p<0.005$).

7. ÖZET

Amaç: Görsel semptomu olmayan, görme keskinliği tam subklinik MS hastalarının patern VEP ve santral otuz görme alanı ile değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Nöroloji kliniğinde MS tanısı ile takip edilen görme keskinliği tam, görsel semptomu olmayan 30 hastanın 60 gözü ve poliklinik muayenesinde refraksiyon kusuru hariç herhangi bir hastalığı bulunmayan 30 sağlam katılımcının 60 gözü olmak üzere toplam 120 gözü dahil edildi.

Çalışma kapsamına alınan 30 MS hastası (8 erkek, 22 kadın) 3 gruba ayrıldı ;

Grup 1 (optik nevrit (+) grup) : Geçici görme azalması, görmede bulanıklık şikayeti olmuş hastalar optik nevrit (+) grup olarak kabul edildi.

Grup 2 (optik nevrit (-)grup) : Görme ile ilgili herhangi bir şikayeti olmamış hastalar optik nevrit (-) grup olarak kabul edildi.

Grup 3 (optik nevrit (+) grup + optik nevrit (-) grup) : Çalışmaya dahil edilen tüm MS hastaları geçmişte görme şikayetleri olsun veya olmasın bu gruba dahil edildi

Prospektif olarak hastalara beyaz – beyaz perimetri ile SİTA FAST santral 30 – 2 eşik (threshold) görme alanı testleri ve 1 derece (60 dakika) - 0.3 derece (18 dakika) patern VEP ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan Grup 1(5 erkek, 13 kadın), Grup 2(3 erkek,9 kadın), Grup 3(8 erkek, 22 kadın) ve kontrol grubunun(12 erkek, 18 kadın) yaş ortalamaları sırasıyla 37.00 ± 6.82 , 33.66 ± 8.92 , 34.73 ± 11.13 ve 35.66 ± 7.83 idi ve 4 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.005$). Grup 3 ve kontrol grubunda MD, PSD, p100 latans(msn) $1^\circ - 0,3^\circ$, p100 amplitüd(μV) $1^\circ - 0,3^\circ$ değerleri ve santral 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar arasındaki fark anlamlı iken($p < 0.005$) santral 0-10, 0-20 derecelerde ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu($p > 0.005$). Grup 2 ve kontrol grubunda MD, PSD, p100 latans(msn) $1^\circ - 0,3^\circ$ ve santral 0-30, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar

arasındaki fark anlamlı iken($p<0.005$) p100 amplitüd(μV) 1° -0,3, santral 0-10, 0-20, 10-20 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar arasındaki fark anlamsızdı($p>0.005$). Grup 1 ve kontrol grubunda MD, PSD, p100 latans(msn) 1° , p100 amplitüd(μV), ve santral 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar arasında anlamlı fark varken($p<0.005$). p100 latans(msn) 0.3° , santral 0-10 derecelerde ise gruplar arasındaki fark anlamsızdı($p>0.005$). Grup 1 ve Grup 2 de MD, PSD, p100 latans(msn) 1° -0,3 $^\circ$, p100 amplitüd(μV) 0.3° ve santral 0-10, 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 derecelerde retina duyarlılıkları(db) açısından gruplar arası fark anlamlıydı($p<0.005$).

Sonuç: Optik nevrit hikayesi olsun veya olmasın görmesi tam olan MS hastalarında görme alanı bozuklukları ve P100 latansında uzama olduğunu, optik nevrit atak öyküsü olanlarda mevcut değişikliklerin tümünün atağa bağlanamayacağını, bazı değişikliklerin hastalığın kronik sürecinde geliştiğini göstermektedir. Kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında, iki farklı uzaysal frekanstaki VEP amplitüdü anlamlı şekilde azalmıştır. Bu gözlem ışığında, aksonal bütünlüğünü tehdit eden alttaki patolojik sürecin, görme sisteminin akson kaybını telafi etme yeteneğine bağlı olarak klinik parametreler tarafından güvenilir şekilde yansıtılabileceği sonucuna varıyoruz. Dolayısıyla, patern VEP MS’de akson patolojisinin tanısının konulması ve izlenmesi için bir objektif araç olarak hizmet edebilir.

Anahtar kelimeler: multipl skleroz, görsel uyarılmış potansiyeller, akson hasarı, VEP amplitüdü, latansı, nörodejenerasyon, nörorejenerasyon, görme alanı değişiklikleri, retina duyarlılığı

8. İNGİLİZCE ÖZET

EVALUATION OF PATTERN VEP AND VISUAL FIELD FINDINGS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH COMPLETE VISUAL ACUITY

Objective: In this study, MS patients with complete visual acuity, who had no visual symptoms, were evaluated via pattern VEP and thirty central degrees of visual field.

Material and Method: A total 120 eyes, consisting of 60 eyes of 30 patients in follow-up at Neurology clinics with MS diagnosis, who had complete visual acuity and no visual symptoms and 60 eyes of 30 healthy subjects who had no other disease with the exception of refractive defects during polyclinic examination were included in the study.

The 30 MS patients (8 males, 22 females) included in the study were divided into 3 groups;

Group 1 (optic neuritis (+) group): Patients with complaints of temporarily decreased sight and blurry vision were included in the optic neuritis (+) group.

Group 2 (optic neuritis (-) group): Patients who had no visual complaints were included in the optic neuritis (-) group

Group 3 (optic neuritis (+) group + optic neuritis (-) group): All MS patients included in the study, regardless of whether they had previous visual complaints, were included in this group.

Prospectively, SITA FAST central 30-2 threshold visual field tests with white-on-white perimetry and 1 degree (60 minutes) – 0.3 degrees (18 minutes) pattern VEP measurements were performed on patients.

Results: Mean age in Group 1 (5 males, 12 females), Group 2 (3 males, 9 females), Groups 3 (8 males, 22 females) and control group (12 males, 18 females) included in the study were 37.00 ± 6.82 , 33.66 ± 8.92 , 34.73 ± 11.13 ve 35.66 ± 7.83 , respectively, and there was no significant difference among the 4 groups ($p > 0.005$). MD, PSD, p100 latency (msn) $1^\circ - 0.3^\circ$, p100

amplitude (μV) 1° - $0,3^\circ$ values and central 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 degrees of retinal sensitivity (db) showed significant difference ($p<0.005$) between Group 3 and the control group, however, there was no significant difference between the groups regarding central 0-10, 0-20 degrees ($p>0.005$). MD, PSD, p100 latency (msn) 1° - 0.3° , and central 0-30, 10-30, 20-30, degrees of retinal sensitivity (db) showed significant difference ($p<0.005$) between Group 2 and the control group, however, there was no significant difference between the groups regarding p100 amplitude (μV) 1° - $0,3$, central 0-10, 0-20, 10-20 degrees ($p>0.005$). MD, PSD, p100 latency (msn) 1° , p100 amplitude (μV) and central 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 degrees of retinal sensitivity (db) showed significant difference ($p<0.005$) between Group 1 and the control group, however, there was no significant difference between the groups regarding p100 latency (msn) 0.3° , central 0-10 degrees ($p>0.005$). MD, PSD, p100 latency (msn) 1° - $0,3^\circ$, p100 amplitude (μV) $0,3^\circ$ and central 0-10, 0-20, 0-30, 10-20, 10-30, 20-30 degrees of retinal sensitivity (db) showed significant difference ($p<0.005$) between Group 1 and Group 2.

Conclusion: The results demonstrate visual field impairment and prolonged P100 latency in MS patients with complete sight, regardless of optic neuritis history, indicating that present alterations can not be associated with the episode in patients with a history of optic neuritis episode and some alterations develop through the chronic course of the disease. The VEP amplitudes are significantly decreased in two different spatial frequencies compared to the control population. In the light of this observation, we conclude that the clinical parameters may not reflect the underlying pathologic process threatening axonal integrity due to the axon loss compensation ability of the visual system. Therefore, pattern VEP may serve as an objective tool to assist diagnosis and follow-up of axonal pathology in MS.

Key words: multiple sclerosis, visually evoked potentials, axonal damage, VEP amplitudes, latency, neurodegeneration, neuroregeneration, visual field alterations, retinal sensitivity

9- KAYNAKLAR

1. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain* 2006;129:3165-72.
2. Patani R, Balaratnam M, Vora A, et al. Remyelination can be extensive in multiple sclerosis despite a long disease course. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:277-87.
3. Burde RM, Savino PJ, Trobe JD. Diplopia and similar sensory experiences. *Clinical Decisions in Neuro-Ophthalmology*. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1992:224–38.
4. Cleary PA, Beck RW, Bourque LB, et al. Visual symptoms after optic neuritis: results from the Optic Neuritis Treatment Trial. *J Neuroophthalmol* 1997;17:18–23.
5. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002;360:1953–62.
6. Sanders EA, Volkers AC, Van Der Poel JC. Estimation of visual function after optic neuritis: a comparison of clinical tests. *Br J Ophthalmol* 1986;70:918–24.
7. Trobe JD, Beck RW, Moke PS, Cleary PA. Contrast sensitivity and other vision tests in the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 1996;121:547–53.
8. Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, et al. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology* 2001;57:1248–52.
9. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage* 2006;31:286–93.
10. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972;1:982–85.
11. Tarataglion A, Oneto A, Bandini F, et al. Electro physiological detection of “silent” plaques in the optic pathways. *Acta Neurol Scand* 1987;76: 246–50.

12. Chiappa KH. Pattern-shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1984;436:315-27.
13. Engel T, Trojaborg W, Raun NE. Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis. A neuroophthalmological investigation by means of visually evoked response, Farnsworth-Munsell 100- hue test and Ishihara test and their diagnostic value. *Acta Ophthalmol* 1987;65:735-40
14. McDonald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis: 1: abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:747–52.
15. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54(9): 1720–25.
16. Corallo G, Cicinelli S, Papadia M, et al. Conventional perimetry, short-wavelength automated perimetry. Frequency-doubling technology, and visual evoked potentials in the assessment of patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(6): 730–38.
17. Acar G, Ozakbas AG, Cakmakci H, et al. Visual evoked potential is superior to triple dose magnetic resonance imaging in the diagnosis of optic nerve involvement. *Int J Neurosci* 2004;114(8):1025–33.
18. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3): 227– 31.
19. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1): 121–27.
20. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, et al. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1993;100:691–97.

21. Van Diemen HA, Lanting P, Koetsier JC, et al. Evaluation of the visual system in multiple sclerosis: a comparative study of diagnostic tests. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94:191–95.
22. Kupersmith MJ, Nelson JJ, Seiple WH et al. The 20/20 eye in multiple sclerosis. *Neurology* 1983;33: 1015–20.
23. Sanders EACM, Volkers ACV, Van Der Poel JC, et al. Estimation of visual function after optic neuritis: a comparison of clinical tests. *Br J Ophthalmol* 1986;70: 918–24.
24. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. London and New York: Martin Dunitz, Taylor&Francis Group, 2003.
25. Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system. *Neurosurgery* 1995;37(5):1022-5
26. Miller DM, Moore SM, Fox RJ, et al. Web-based self-management for patients with multiple sclerosis: a practical, randomized trial. *Telemed J E Health* 2011;17(1):5-13.
27. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011 May;29(2):207-17.
28. Sadovnick D, Ebers GC. Epidemiology of Multiple Sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993; 20(1):17-29.
29. Conorfreux C, Aimard G, Devio M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1990; 103: 281- 300.
30. Sadiq SA, Miller J. Demyelinating diseases. Multiple sclerosis. In Rowland LP, ed: *Merrit's Textbook of Neurology*. 9th ed. New York, Williams & Wilkins, 1995;p: 804- 25.
31. Kumral K, Oktar N; M.S. Ege Üniversitesi Nöroloji Bilimler Dergisi Özel sayısı 1994;11:201- 331.
32. Moseley IF, Miller DH, Gass A. The contribution of magnetic resonance imaging to the assessment of optic nerve and spinal cord involvement in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 15-20.

33. Gilden DH, Devlin ME, Burgoon MP, et al. The search for virus in multiple sclerosis brain. *Mult Scler* 1996; 4: 179-83.
34. Brück W. Oligodendrocytes in the early course of MS. *Ann Neurol* 1994; 35: 65-73.
35. Greenfield JG, Norman RM: Demyelinating diseases. In *Greenfield's Neuropathology*, 2nd ed. London:1963; 475- 519.
36. Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, et al. Pathology of recurrent lesions. *Brain* 1993;116: 681- 93.
37. Cantore WA. Optic neuritis. *Pa Med* 1996;99: 96- 98.
38. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-78.
39. Filous A. Diagnosis of multiple sclerosis. *Cesk Neurol Neurochi.* 1989;52(2):89-94.
40. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, et al. Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;3:231-34
41. McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-27.
42. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. *Atlas of clinical ophthalmology*. London: Wolfe Publishing 1994; p.:17-18.
43. Francis GS, Duquette P, Antel JP. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley WG, Daroff Rb, Fenichel GM. *The Neurological Disorders* 2nd ed. Boston, Butterworth-Heinemann, 1996;p.:1307-43.
44. Van den Burg W, Van Zomeren AH, Minderhoud JM, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol* 1987;44: 494- 501.

45. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45: 1294-96.
46. Adams RD, Victor M. Principles of Neurology, Part IV, Fifth Edition. 1993; 36:776-90.
47. McDonald W, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-27.
48. Luplin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46: 907-11.
49. Chiappa K. Evoked Potentials in Clinical Medicine New York, 1983.
50. Alter M, Halpern L, Kurtland LT, et al. Multiple sclerosis in Israel. *Arch Neurol* 1962;7:253-63.
51. Andersson T, Siden A. An analysis of VEP components in optic neuritis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995;35:77- 85.
52. Spelmann R. Evoked potential primer, 1.ed. Boston, MA: Butterworth Publishers, 1985;126.
53. Fishman, G.A, Birch, D.G, Holder G, et al. Electrophysiologic testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway. Second Edition. Chapter 5, 2001.
54. Doğan, O.K. Oküler Elektrofizyoloji. Aydın P, Akova Y. A. Temel Göz Hastalıkları. 2001 p.:84.
55. Odom J.V, Bach M, Barber C, et al. Visual Evoked Potentials Standard. *Doc. Ophthalmol* 2004;108: 115–23.
56. American Encephalographic Society. Guideline thirteen: Guidelines for standart electrode position nomenclature. *J. Clin. Neurophysiol* 1994; 11:111-13.

57. Skarf B, Glaser J.S, Trick, G.L, et al. Neuro-ophthalmologic Examination: The Visual Sensory system. In: Tasmand W, Jaeger E.A. Duane's Clinical Ophthalmology. Volume 2 Chapter 2, 2002.
58. Demiroğlu U. Nöro-oftalmolojik Hastalıklarda Görme Alanı Lokalizasyonları, Uzmanlık Tezi. 1982; 9.
59. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology, A Systematic Approach, 5.ed. 2002;p: 209- 17, 639-46.
60. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Second Edition Mosby, St Louis, 2004;p:1249-52,1441.
61. Zawojski A, Dudziński A. Principles of static perimetry from the perspective of the computer-assisted method. Klin Oczna. 1986;88(8):296-98.
62. Barton JS, Benatar M. Field of Vision, A Manual and Atlas of Perimetry. Humana Pres. 2003; p:1- 6.
63. Aydın P. Görme Alanı El Kitabı. İstanbul: Aksu Yayıncılık, 2005;p:16- 25,145- 62.
64. Wolf E, Nadroski AS. Extent of the visual field: changes with age and oxygen tension. Arch Ophthalmol 1971;86: 637- 42.
65. Drance SM, Berry V, Hughes A. Studies on the effects of age on the central and peripheral isopters of the visual field in normal subjects. Am J Ophthalmol 1967;63:1667-72.
66. Haas A, Flammer J, Schneider U. Influence of age on the visual fields of normal subjects. Am J Ophthalmol 1986;101:199- 203.
67. Drance SM, Berry V, Hughes A. The effects of age on the central isopter of the normal visual field. Can J Ophthalmol 1967;2:79- 82.
68. Johnson CA, Adams AJ, Lewis RA. Evidence for a neural basis of age related visual field loss in normal observers. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989;30: 2056- 64.

69. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology* 1995;102: 21- 26.
70. Donahue SP. Perimetry techniques in neuro-ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999; 10: 420-28.
71. Shirato S, Inoue R, Fukushima K, et al. Clinical evaluation of SITA: a new family of perimetric testing strategies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999, 237: 29-34.
72. Bengtsson B, Heijl A. Evaluation of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 268- 72.
73. Wall M, Punke SG, Stickney TL, et al. SITA standard in optic neuropathies and hemianopias: a comparison with full threshold testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42: 528- 37.
74. Katz J, Sommer A. Reliability of visual field results over repeated testing. *Ophthalmology* 1991;98: 70-75.
75. Bengtsson B, Olsson J, Heijl, A et al. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75: 368- 75.
76. Flanagan JG, Wild JM, Trope GE. The visual field indices in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34: 2266- 74.
77. Halliday AM, Mc Donald WI, Mushin J. Visual evoked responses in the diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J*. 1973;15; 4(5893): 661–64
78. Leys MJJ, Candaele CMLJ, De Rouck AF, et al. Detection of hidden visual loss in multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol* 1991; 77(3): 255–64.
79. Van Diemen HA, Lanting P, Koetsier JC, et al. Evaluation of the visual system in multiple sclerosis: a comparative study of diagnostic tests. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 191–95.
80. Acar G, Ozakbas AG, Cakmakci H, et al. Visual evoked potential is superior to triple dose magnetic resonance imaging in the diagnosis of optic nerve involvement. *Int J Neurosci* 2004; 114:1025–33.

81. Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci.* 1981;49(2): 253–71.
82. Western and Asian features of multiple sclerosis in Mexican Mestizos. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(2):146-51.
83. Plant GT, Kermode AG, Turano G, et al. Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis: clinical features, visual evoked potentials, and magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42(1): 68-76.
84. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M et al. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(4): 1264-68.
85. Mizota A, Asaumi N, Takasoh M et al. Pattern visual evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis without history of visual pathway involvement. *Doc Ophthalmol.* 2007; 115(2):105- 109.
86. Clinical study Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. Diem MD, Tschirne A, Bahrl M. MD *Journal of Clinical Neuroscience* 2003 ;10(1):67–70.
87. Trap BD, Peterson J. Aksonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338: 278- 85.
88. Celesia GG, Brigell M. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. In: Deushl G. *Guidlines of the International Federation of Clinical Neuropsychology.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52:53-67.
89. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393–99.
90. Yin X, Crawford TO, Griffin JW, et al. Myelin-associate glycoprotein is a myelin signal that modulates the caliber of myelinated axons. *J Neurosci* 1998;1:1953–62.

91. Griffiths I, Klugmann M, Anderson T, et al. Axonal swellings and degeneration in mice lacking the major proteolipid of myelin. *Science* 1998;98:1610–13.
92. Outcome measures for trials of remyelinating agents in multiple sclerosis: retrospective longitudinal analysis of visual evoked potential latency. A Niklas, H Sebraoui. *Multiple Sclerosis* 2009; 15:68–74.
93. Bruck W, Kuhlmann, T Stadelmann. Remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003; 206: 181- 185.
94. Franklin RJ. Why does remyelination fail in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002;3: 705- 14.
95. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Meinl E. Dual role of inflammation in CNS disease. *Neurology* 2007; 68:58-63.
96. Rodriguez M. Effectors of demyelination and remyelination in the CNS: implications for multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007; 17: 219- 29.
97. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, et al. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1993;100:691–97; 697–98.
98. Van Diemen HA, Lanting P, Koetsier JC, et al. Evaluation of the visual system in multiple sclerosis: a comparative study of diagnostic tests. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 191–95.
99. Patterson VH, Heron JR. Visual field abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychol* 1980; 43: 205–09.
100. Sanders EACM, Volkers ACV, Van Der Poel JC, et al. Estimation of visual function after optic neuritis: a comparison of clinical tests. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 918–24.
101. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, et al. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(4): 1264-68.

102. The Optic Neuritis Study Group. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2004;137:77- 83.
103. Fang JP, Lin RH. Recovery of Visual Field Function in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Am J Ophthalmol* 1999;128:566- 72.
104. Fang JP, Lin RH. Global visual field involvement in acute unilateral optic neuritis. *Am J Ophthalmol* 1999;128:554- 65.
105. Evangelou N, Konz D, Esiri MM, et al. Size-selective neuronal changes in the anterior optic pathway suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis. *Brain* 2001;124:1813– 20.
106. Plant GT, Kermode AG, Turano G, et al. Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis: clinical features, visual evoked potentials, and magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42: 68–76.
107. Türkçüoğlu P, Yılmaz T, Yoldaş T, et al. Multipl Skleroz Hastalarında Görme Alanı Parametrelerinin İncelenmesi. *TK Oftalmoloji* 2008; 17,182-86.
108. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, et al. The Relationship between Visual Field and Retinal Nerve Fiber Layer Measurements in Patients with Multiple Sclerosis *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(12): 5798–805.
109. Ku YE, Leslie D, Webbon B. Hemodynamic and thermal responses to head and neck cooling in men and women. *Arch J Phys Med Rehabil* 1996;75: 443- 50.
110. Chaudhry V, Crawford TO, Derossett SE. Thermal sensitivity in demyelinating neuropathy. *Muscle and Nerve* 1993;16:301- 06.
111. Ünal A, Sütlaş N, Multipl Skleroz Hastalarında Gelip Geçici Görsel Etkilenme. *Düşünen Adam* 2000;13(4): 240- 45.
112. Edwards LJ, Tench CR, Gilmore CP, et al. Multiple sclerosis findings in the spinal cord. *Expert Rev Neurother* 2007;7:1203- 211.