



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ OLGULARINDA EDSS VE
YÜRÜME ÖLÇEKLERİ İLE SONUÇLARI
ORDİNAL HALE GETİRİLMİŞ SEP VE MEP
YANITININ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHU ÜNSAL PARLAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nefati KIYLIOĞLU

AYDIN-2012

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ OLGULARINDA EDSS VE
YÜRÜME ÖLÇEKLERİ İLE SONUÇLARI
ORDİNAL HALE GETİRİLMİŞ SEP VE MEP
YANITININ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHU ÜNSAL PARLAZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nefati KIYLIOĞLU

AYDIN-2012

**Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından BAP
TPF-11012 kod numaralı proje ile desteklenmiştir.**

ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, örnek bir akademik kişiliğe sahip değerli hocam Prof. Dr. Nefati Kıyılıoğlu'na;

İhtisas sürecimde eğitimime katkıları ve emeklerinden dolayı saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Akyol'a;

Uzmanlık eğitimimim süresince her türlü yüksek bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocalarım; Prof. Dr.Cengiz Tataroğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Ayça Özkul'a, Yrd. Doç. Dr. Utku Akyıldız'a, birlikte çalışmaktan ve tanımaktan onur duyduğum, kader birliği yaptığımız değerli asistan arkadaşlarıma, sağlık hizmetinin işleyişinde vazgeçilmez rol oynayan hemşire arkadaşlarım ve diğer sağlık personeline;

Teşekkürlerimi sunarım.

Benim bugünlere kadar gelmemde hiçbir fedakarlığı esirgemeyen sevgili aileme ve varlığı ile bana hayat veren sevgili eşim Nusret Parlaz'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ahu Ünsal Parlaz

Aydın,2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	Sayfa III
İÇİNDEKİLER.....	Sayfa IV
TABLO DİZİNİ.....	Sayfa V
ŞEKİL DİZİNİ.....	Sayfa VIII
KISALTMALAR DİZİNİ.....	Sayfa IX
GİRİŞ VE AMAÇ.....	Sayfa 1
GENEL BİLGİLER.....	Sayfa 3
MULTİPL SKLEROZ	Sayfa 3
SERVİKAL SPONDİLOTİK MYELOPATİ.....	Sayfa 30
GEREÇ VE YÖNTEM.....	Sayfa 35
BULGULAR.....	Sayfa 45
TARTIŞMA.....	Sayfa 76
SONUÇLAR.....	Sayfa 86
ÖZET.....	Sayfa 87
SUMMARY.....	Sayfa 89
KAYNAKLAR.....	Sayfa 90

TABLO DİZİNİ

Tablo I: Multipl Skleroz hastalarında görülen immunolojik anormallikler.....	Sayfa 6
Tablo II: Multipl Sklerozda başlangıç bulguları.....	Sayfa 6
Tablo III: Nörolojik hastalıklarda transkraniyal manyetik stimülasyon değişiklikleri.....	Sayfa 14
Tablo IV: Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (McDonald Kriterleri, 2001 ve 2005).....	Sayfa 18
Tablo V: Progresif seyir için tanı kriterleri (McDonald 2001 ve 2005).....	Sayfa 18
Tablo VI: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRI kriterleri (McDonald 2001,2005).....	Sayfa 19
Tablo VII: Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (McDonald Kriterleri 2010).....	Sayfa 20
Tablo VIII: Multipl Skleroz ile karışabilecek hastalıklar.....	Sayfa 21
Tablo IX: Normal kontrol, multipl skleroz ve myelopati olgularında yaş, boy ve BMI değerleri.....	Sayfa 45
Tablo X: Normal kontrol, multipl skleroz ve myelopati olgularında MS yürüme Ölçeği (MSYS –12), 25 adım yürüme zamanı (25 – AYZ), Modifiye Asworth skalası (MAS), EDSS, EDSS Motor fonksiyonel skala (EDSS MFS), EDSS ambulasyon skala (EDSS AS) değerleri.....	Sayfa 46
Tablo XI: Normal kontrol, multipl skleroz ve myelopati olgularında cinsiyet Dağılım.....	Sayfa 46
Tablo XII: Normal kontrol olgularında sağ üst ekstremité SEP değerleri.....	Sayfa 47
Tablo XIII: Normal kontrol olgularında sol üst ekstremité SEP değerleri.....	Sayfa 48
Tablo XIV: Normal kontrol olgularında sağ alt ekstremité SEP değerleri.....	Sayfa 49
Tablo XV: Normal kontrol olgularında sol alt ekstremité SEP değerleri.....	Sayfa 50
Tablo XVI: Normal kontrol olgularında median ve fibular sinir uyarımı ile elde edilen periferik yanıtların latans değerleri.....	Sayfa 51
Tablo XVII: SEP N20-P39 amplitüd değerleri, sağ / sol amplitüd oranları, kortikal ve periferik M yanıtı amplitüd değerleri, kortikal / periferik M yanıtı amplitüd oranı yüzde değerleri, kortikal eşik değer yüzdesi, sessiz periyod (SP) ile ilişkili parametreler, transkallozal inhibisyon (TKİ) ile ilişkili parametreler, korpus kallozum (KK) geçiş süresi değerleri, sessiz periyod / transkallozal inhibisyon süre oranları.....	Sayfa 51

Tablo XVIII: Kortikal ve spinal motor uyarılmış yanıtları ile santral motor gecikme değerleri.....	Sayfa 54
Tablo XIX: Normal kontrol, Multipl Skleroz ve Myelopati olgularında çalışma sırasında elde edilen puanların dağılımı. Yüzde değerler o grupta, normal grup maksimum değerleri üzerinde puan alan olguların yüzdesidir.....	Sayfa 58
Tablo XX: Normal kontrol, Multipl Skleroz ve Myelopati olgularında gruplar arası karşılaştırmalar ve sonrasında ikili karşılaştırmaların sonuçları.....	Sayfa 60
Tablo XXI: Normal Kontrol ve Multipl Skleroz olgularında normal grupta elde edilen maksimum değerlerin sınır değer olarak alınması ile gözlenen duyarlılık ve özgüllük oranları.....	Sayfa 62
Tablo XXII: Normal kontrol ve Multipl Skleroz olgularında ROC analizine göre elde edilen kesim değerleri ve gözlenen duyarlılık oranları.....	Sayfa 63
Tablo XXIII: Normal Kontrol ve Multipl Skleroz olgularında ROC eğri analizine göre elde edilen sınır değerlerinin kullanılması ile yeniden kodlanan puanların, olgulardaki dizabilite varlığına göre değerlendirilmesi ile elde edilen duyarlılık ve özgüllük oranları.....	Sayfa 65
Tablo XXIV: Multipl Skleroz olgularında EDSS, EDSS motor fonksiyonel skor (EDSS MFS), EDSS ambulasyon skoru (EDSS – AS), 12 soruluk MS yürüme ölçeği (MSYS – 12), 25 adım yürüme zamanı (25 AYZ), Modifiye Asworth skalası (MAS), SEP skoru, MEP skoru ve toplam uyarılmış yanıt skoru arasındaki ilişki değerleri(Spearman).....	Sayfa 67
Tablo XXV: Multipl Skleroz olgularında EDSS, EDSS motor fonksiyonel skor, EDSS ambulasyon skoru, MS yürüme ölçeği, 25 adım yürüme zamanı, spastisite ölçeği (Asworth skalası) ile üst ve alt ekstremitedeki SEP - MEP skoru arasındaki ilişki değerleri.....	Sayfa 68
Tablo XXVI: Myelopati olgularında EDSS, EDSS motor fonksiyonel skor (EDSS-MFS), EDSS ambulasyon skoru (EDSS-AS), 12 soruluk MS yürüme ölçeği (MSYS-12), 25 adım yürüme zamanı (25-AYZ), Modifiye Asworth skalası (MAS), SEP skoru, MEP skoru ve toplam uyarılmış yanıt skoru arasındaki ilişki değerleri.(Spearman)	Sayfa 70
Tablo XXVII. Myelopati olgularında EDSS, EDSS motor fonksiyonel	

skor (EDSS-MFS), EDSS ambulasyon skoru (EDSS-AS), 12 soruluk MS yürüme ölçeği (MSYS-12), 25 adım yürüme zamanı (25-AYZ), Modifiye Asworth skalası (MAS) ile üst ve alt ekstremitedeki SEP-MEP skoru arasındaki ilişki değerleri (Spearman).....	Sayfa 71
Tablo XXVIII. EDSS ile uyarılmış potansiyel ile ilişkisini araştıran çalışmalar ve sonuçların dökümü.....	Sayfa 77

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Normal kontrol olgusunda sol üst ekstremitde 2 kez çalışılmış ve süperpoze edilmiş trase üzerinden latans değerlerinin işaretlenmesi.....	Sayfa 38
Şekil 2. Normal kontrol olgusunda sağ alt ekstremitde 2 kez çalışılmış ve süperpoze edilmiş trase üzerinden latans değerlerinin işaretlenmesi.....	Sayfa 39
Şekil 3. Normal kontrol olgusunda sağ alt ekstremitde 4 kez çalışılmış kortikal ve spinal M yanıtlarının görünümü.....	Sayfa 40
Şekil 4. Normal kontrol olgusunda sağ (üstteki trase) ve sol (alttaki trase) ekstremitde eş zamanlı alınan kayıtlarda kortikal uyarım ile elde edilen üstte sessiz periyod ve altta transkallozal inhibisyon süresi görülmektedir. Her bir örnek 4 kez çalışılmış ve yanıtlar süperpoze edilmiştir.....	Sayfa 41
Şekil 5. Gruplara göre EDSS ile EDSS-MFS ilişkisinin grafik olarak görünümü.....	Sayfa 72
Şekil 6. Gruplara göre EDSS ile EDSS-A ilişkisinin grafik olarak görünümü.....	Sayfa 72
Şekil 7. Gruplara göre EDSS ile MSYS-12 ilişkisinin grafik olarak görünümü.....	Sayfa 73
Şekil 8. Gruplara göre EDSS ile MAS skoru ilişkisinin grafik olarak görünümü.....	Sayfa 73
Şekil 9. Gruplara göre EDSS ile 25-AYZ skoru ilişkisinin grafik olarak görünümü..	Sayfa 74
Şekil 10. Gruplara göre EDSS ile SEP toplam puanı ilişkisinin grafik olarak görünümü.....	Sayfa 74
Şekil 11. Gruplara göre EDSS ile MEP toplam puanı ilişkisinin grafik olarak görünümü.....	Sayfa 75
Şekil 12. Gruplara göre EDSS ile SEP + MEP toplam puanı ilişkisinin grafik olarak görünümü.....	Sayfa 75

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAN	:American Academy of Neurology; Amerikan Nöroloji Akademisi
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
APC	:Antijen Presenting Cell; Antijen Sunan Hücre
ALS	:Amiyotrofik Lateral Skleroz
BAEP	:Brain Stem Evoked Potentials; Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CMCT	:Central Motor Conduction Time; Santral Motor Gecikme
EDSS	:Expanded Disability Status Scale; Multipl Skleroz'da Özürlülük Durum Ölçeği
EMG	:Elektromyografi
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FS	:Fonksiyonel Sistem
GBS	:Gullain Barre Sendromu
HBV	:Hepatit B Virüsü
HLA	:Human Leukocyte Antigen; İnsan Lökosit Antijen
HTLV-1	:Human T-lymphotropic virus Type I; İnsan T hücreli Lenfositik Virüs Tip 1
IFN-β	:İnterferon beta
Ig	:İmmünoglobülin
INO	:İnternükleer Oftalmopleji
IVIG	:İntravenöz immunglobulin
KİS	:Klinik İzole Sendrom
KBB	:Kan Beyin Bariyeri
KK	:Korpus Kallozum
M	:Myelopati
MA	:Kortikal motor amplitüd
Maks.	:Maksimum
MAS	:Modifiye Asworth Skalası
ME	:Kortikal motor eşik
MEP	:Motor Evoked Potentials; Motor Uyarılmış Potansiyeller

MHC	:Majör Histokompabilite Kompleksi
Min.	:Minimum
MR	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	:Multipl Skleroz
MSFC	:Multiple Sclerosis Functional Composite
MSYS –12	:Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği
n	:Sayı
NK	:Normal Kontrol
OKB	:Oligoklonal Bant
ON	:Optik Nörit
Ort.	:Ortalama
PPMS	:Primary Progressive Multiple Sclerosis; Birincil İlerleyici Multipl Skleroz
PRMS	:Progressve Relapsing Multiple Sclerosis; İlerleyici ve Ataklarla Seyreden Multipl Skleroz
RİS	:Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	:Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; Atak ve İyileşmelerle Seyreden Multipl Skleroz
SEP	:Somatosensorial Evoked Potentials; Duyusal Uyarılmış Potansiyeller
SLE	:Sistemik Lupus Eritamatosus
SP	:Kortikal Sessiz Period
SPMS	:Seconder Progressive Multiple Sclerosis; İkincil ve İlerleyici Multipl Skleroz
SSM	:Servikal Spondilotik Myelopati
SSS	:Santral Sinir Sistemi
Std. Dev.	:Standart Deviasyon
25 – AYZ	:25 adım yürüme zamanı
TÇS	:Torasik Çıkış Sendromu
TKİ	:Transkallozal İnhibisyon
TMS	:Transcranial Magnetic Stimulation; Beynin Manyetik Uyarımı
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
VCAM-1	:Vascular Cell Adhesion Molecule 1; Vasküler Hücre Adhezyon

Molekül- 1

VEP

:Visuel Evoked Potentials; Görsel Uyarılmış Potansiyeller

UP

:Uyarılmış Potansiyel

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) kronik, progresif seyirli, santral sinir sitemini (SSS) farklı lokalizasyonlarda etkileyen, inflamatuvar, demyelinizan ve dejeneratif doğada bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı enlem derecesi ile ilişkili olarak değişmekle birlikte 1-100/100.000 arasında değişmektedir. Sıklıkla genç erişkinlerde görülür ve kadın cinsiyet hakimiyeti vardır. Başlangıç şikayetleri sıklıkla görme bozukluğu, duyu kayıpları, uyuşmalar, güçsüzlük ve yürüme zorluğudur. Klinik seyir hastalar arası büyük değişkenlik göstermekle birlikte olguların çoğunda ataklar ve iyileşmeler ile seyreder ve ilerleyen dönemde progresif bir hal alır.

Etyopatogenez ile ilgili bilgiler hala yetersiz olmakla birlikte genetik yatkınlığı olanlarda, çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan otoimmün yanıt üzerinde durulur. Başrolde miyeline spesifik aktif CD4+ T helper (Th) hücreleri yer alır. Bu hücrelere ek olarak makrofajlar, antikolar ve bazı immün mediyatörlerin de katılımının olduğu inflamatuvar süreçte miyelin, oligodendrosit ve akson harabiyeti gözlenir.

MS’de tanı klinik ve Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme bulgularına dayanır. MS hastalarındaki anatomik değişiklikleri başarılı şekilde yansıtan MR ile plakların erken safhada tanınması ve asemptomatik plakların gösterilmesi mümkündür. Ancak normal görünen beyaz cevherdeki doku durumunu ve nörodejenerasyonu göstermede MR yetersiz kalmaktadır. MR öncesi dönemde tanı koyma aşamasında yardımcı inceleme olarak kullanılan uyarılmış potansiyel incelemeleri (UP), MR’nin doku düzeyinde çok ayrıntılı bilgi verebilmesi ile beraber yerini ve önemini yitirdi. UP incelemeleri fizyolojik sistemi değerlendiren yöntemlerdir. Hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkan dizabilite (özürlülük), anatomik zemindeki değişmelerin fizyolojik sistemi bozması ile ortaya çıkar. MR anatomik detayları oldukça iyi derecede göstermekle birlikte, fizyolojik sistemin detaylarını anatomi kadar veremez. MR ile hastanın özürlülük ve olası prognozu arasında bir ilişki aranmış ancak bulunamamıştır (1,2). Fizyolojiyi değerlendiren UP çalışmaları geçmişte normal–patolojik, ya da düzelme var–sabit–kötüleşme var şeklinde değerlendirmeler ile kullanılmıştır. Ayrıca MS olgularında ilk dönemde yapılan UP incelemelerinde standardizasyon yokluğu, sürekli verinin ordinal skora dönüştürülememesi ile ortaya çıkan istatistiksel güç kaybı, negatif sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuştur (3). UP çalışmaları gözden düşmüş ve kullanımları da

azalmıştır. Fizyolojiyi yansıtmada konusunda var olan eksiklik ise günümüze dek devam etmiş, somut ve yaygın kullanılabilir işaretçi olamamıştır.

Klinik pratikte özürölük durumunu göstermede kullanılan Expanded Disability Status Scale; Multipl Skleroz'da Özürölük Durum Ölçeği (EDSS) ve Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) gibi geliştirilmiş özürölük ölçekleri, prognoz belirlemede, klinik çalışmaların sonuçlarını belirleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmıştır. Eksiklikleri ise her zeminde tartışılmaya devam etmiş, örneğin EDSS için standardizasyon, duyarlılık, lökomotor fonksiyon açısından baskın olması, kognitif fonksiyonu test etmemesi konuları ön plana çıkmış iken, MSFC için 3 farklı ölçüm gösterilmiştir. Sonucu değerlendirecek olan "altın standart" parametre değerinin -ki bu ölçekler de olabilir- objektif, duyarlı, yeniden üretilebilir, geçerli ve klinik anlamlı, kişi içi ve kişiler arası güvenilirliği yüksek olan bir parametre olması gerekliliği vardır. Bugün için ne MR ne de ölçekler bu ideal konumu sağlamamıştır.

Bu çalışmanın amacı, MS olgularında EDSS ve yürüme ölçekleri ile ordinal hale getirilmiş SEP ve MEP yanıtlarının ilişkisini araştırmaktır. İlişkinin sorgulanmasındaki temel amaç uyarılmış potansiyel incelemelerinin klinik pratikteki yerini yeniden sorgulamak ve eğer olumlu olursa bunu pratikte kullanmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz genç erişkin dönemde, santral sinir sisteminin beyaz cevherini multipl lokalizasyonlarda etkileyen, alevlenme ve düzelmelerle seyreden kronik demiyelinizan bir hastalıktır (4,5). Hastalar klinik seyir, tedaviye yanıt ve patolojik bulguların farklı olması gibi konularda birbirlerinden farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, MS'nin tek bir hastalıktan çok bir sendrom olabilme fikrinin oluşmasına neden olur (6).

Epidemiyoloji

Multipl skleroz, Avrupa kökenlilerde ve beyaz ırkta sık, Asya kökenlilerde ve siyahılarda nadir görülür (7). Prevelansı enlem derecesi ile ilişkili olarak değişmekle birlikte 1-100/100.000 arasındadır. Kuzey yarım kürede güneyden kuzeye, güney yarım kürede ise kuzeyden güneye doğru prevelans artmaktadır. Kurtzke yüksek, orta, düşük prevelans oranlarına sahip coğrafi bölgeleri tanımlamıştır. Bütün Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin kuzeyi, Kanada, güney Avustralya ve Yeni Zelanda yüksek prevelans, Asya, Karaibler, Meksika, güney Amerika'nın kuzeyi, Venezuela ve Kolombiya düşük prevelans bölgeleri olarak sınıflanmıştır (8). Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar hala sürdürülmektedir (7). Göçmenler üzerinde yapılan çalışmalarda, 15 yaş sonrası göç edenlerde göç öncesi yaşadığı bölgeye benzer yüksek veya düşük risk seviyesi izlenmiştir. Bu durum yaşamın erken dönemlerinde etkili olan çevresel faktörler ya da bazı enfeksiyöz ajanların olmasına atfedilmiştir (9).

En sık 20 ile 40 yaşları arasında başlar, 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra başlangıç nadirdir. Kadınlarda daha sık ve daha erken yaşta görülür. Çocukluk çağında yine kızlarda daha sıktır. Geç başlangıçlı olgularda ise her iki cinsten görülme sıklığı benzerdir (7,10).

Etyoloji

Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlığı olanlarda, çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün bir yanıtın ortaya çıktığı düşünülür.

Genetik: Bazı ırklarda MS'nin fazla görülmesi, ikizlerde konkordansın yüksek olması ve MS'lilerin birinci derece akrabalarında daha sık görülmesi genetik etkinin önemini arttırmıştır (7). Ailesinde MS bulunan bireyin hastalık geliştirme riski %3'tür. İkiz çalışmalarında monozigotlarda % 30 konkordans ve aynı cinsiyetten dizigot ikizlerde % 2,6 konkordans saptanmıştır. Konkordans oranında mono ve dizigotik ikizlerde gözlenen farklılık, hastalıkta birden fazla genin rolünün olduğunu (poligenik bir hastalık olduğunu) düşündürür (11,12,13).

Multipl skleroz hastalarında bazı human leukocyte antigen; insan lökosit antijenlerine (HLA) daha sık rastlanır. Sınıf II Majör Histokompabilite Kompleksi (MHC Sınıf II) antijenleri lenforetiküler sistem hücrelerinde bulunan ve T hücrelerinin bazı antijenleri tanımasında rol alan bir antijendir. MHC Sınıf II gen kodu 6. kromozomda HLA-D bölgesinde (6p21.1-21.3) bulunur. HLA-DR2, DR15, DR3, DR B1, B7, B18, A3, DQ A1, DQ B1, DQ6 ve Dw2 MS hastalarında kontrol gruba göre daha yüksek oranda gözlenir (14). Buradaki alellik ilişkiler populasyonlar arasında da farklılıklar gösterir. Beyazlarda MS risk artışı ile ilişkili olan sınıf II haplotipleri DR15, DQ6 ve Dw2'dir. Kuzey Avrupa'da DR2, A3, B7 bağlantısı gösterilmiş, ülkemizde ise DR2-DR4 ve DQ2-DR14 ilişkileri saptanmıştır. MS ile ilişkisi olduğu düşünülen diğer genler ise 5q13-23, 7q21-22 ve 19q13'tür (14,15,16).

Virüsler: Majör çevresel faktör olarak suçlanan virüsler için önerilen olası patogeneze, oligodendrosit hücre yüzeyi üzerinde ya da miyelin kılıf içinde yerleşme ve ardından çapraz reaksiyon oluşturma temelinde gerçekleşir. Ancak yapılan ko-kültür ve MS'li beyin dokusundan virüs izole etme çalışmaları başarılı olamamış, MS'nin doku nakli yoluyla pasif transferi de yapılamamıştır. Üzerinde en çok çalışılan viral etkenler sitomegalovirüs, herpes simpleks, insan T hücreli lenfositik virüs (HTLV-1), kızamık, parainfluenza, paramyxovirüs, corona virüs, human herpes virüs 6, epstein-barr virüsüdür (11).

İklim Koşulları: Ekolojik araştırmaların soğuk ve nemli iklim ortamı, radyasyon, kimyasal ve endüstriyel atıkların MS için risk oluşturduğu yönünde sonuçları vardır. Soğuk iklim koşulları sık üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açar ve indirek yollar ile MS gelişimini uyarabilir. Güneş ışınlarının az olması, D vitamini düzeylerini azaltarak immün sistemini olumsuz olarak etkiler (17).

D vitamini: Vitamin D seviyesinin MS gelişiminden sorumlu bir çevresel faktör olup olmadığı araştırılmıştır. Vitamin D proinflatuar sitokin üretimini azaltır,

antiinflamatuvar sitokin üretimini arttırır. İmmun cevabın düzenlenmesinde görevlidir. Güneş ışığına az oranda maruz kalma sonucu olan düşük vitamin D seviyesi, MS insidansında gözlenen coğrafi farklılığı açıklayabilir. Bu durumu destekleyen diğer bir durum da, D vitamini seviyesini yükselten geleneksel diyetleri tüketen ve benzer ortamda yaşayan insanlarda, MS insidansının yüksek olmamasıdır (9,8,18).

Aşılar: Bugüne kadar difteri, kuduz, çocuk felci, kızamıkçık ve grip aşıları ile MS gelişimi arasında ilişki kurulmuş, fakat immunizasyonun hangi mekanizma ile hastalığı tetiklediği konusu açıklığa kavuşturulamamıştır. Son yıllarda özellikle hepatit B virüs (HBV) aşısı ile MS arasında ilişki kurulmuş, ancak henüz HBV aşısının MS nedeni olup olmadığı veya kliniği etkileyip etkilemediği ile ilgili yeterli veriye ulaşılamamıştır. Kabul edilen görüş aşılarda genetik olarak yatkın kişilerde MS'nin ortaya çıkışını kolaylaştırdığı yönündedir (7,18).

Sosyo-kültürel Düzey: Sosyo-kültürel düzeyi daha yüksek kişilerde MS daha sık görülmektedir. Düşük sosyo - ekonomik ve hijyenik koşullara sahip insanların enfeksiyonlarla daha küçük yaşlarda karşılaşması ve bağışıklık kazanması, koruyucu gibi görünmektedir (7).

İmmunopatogeneze

Lezyonların histolojik görünümü yanı sıra immünomodülatör ve immünosupresif tedaviye cevap veriyor olması, gözlenen kan ve BOS anormalliklerinin olması MS'nin otoimmün temelde bir patogenezi olduğu düşüncesini desteklemektedir (Tablo I). Başrolde miyeline spesifik aktif CD4+ T helper (Th) hücreleri yer alır. Bu hücrelere ek olarak makrofajlar, antikorlar ve bazı immün mediyatörler bulunur ve bu faktörler miyelin, oligodendrosit ve akson harabiyetine neden olur (19,20). CD4+ T hücreleri periferde duyarlı hale gelir. Bu duyarlılık, antigen presenting cell; antijen sunan hücrenin (APC) bir otoantijeni lenfositlere sunması ile olur. Nötr durumda bulunan CD4+ T hücreleri, T helper hücrelerine dönüşür ve aktive olur. Aktive olan Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokinleri (tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve beta, interferon (INF) gama, lenfotoksin, interlökin 1 ve 2) salgılar. TNF alfa, INF gama gibi sitokinler astrosit ve lökositlerden kemokin salgılamasını ve endotel hücrelerinden adhezyon moleküllerinin salınımını uyarır. Aktif T hücreleri, bozulan kan beyin bariyerini geçip vasküler endotelde bulunan adhezyon molekülleri ile etkileşir, endotelden SSS'e geçer, nitrik oksit (NO) ve serbest radikallerin sentezini uyarırlar. Mikroglial hücreler

ve makrofajlardan salınan NO kan beyin bariyeri hasarına, demyelinizasyona, akson ve oligodendrosit kaybına yol açar (21). Eş zamanlı aktive olan diğer bir hücre grubu ise Th2 hücreleridir. Bu hücrelerin salgıladığı sitokinler inflamatuvar olayları inhibe eder ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırırlar. Basit bir ifade ile atak döneminde bu hücrelerin görünümü şu şekilde ifade edilebilir; Th1 sitokinleri ve adhezyon moleküllerinin üretimi artmış, buna karşın Th2 sitokinlerinin üretimi azalmış, proinflamatuvar süreç baskın duruma gelmiştir (22,23,24).

Tablo I: Multipl Skleroz hastalarında görülen immunolojik anormallikler

Periferik kan	Beyin omurilik sıvısı (BOS)
Nonspesifik T supresör hücre fonksiyon kaybı	Gama globülin düzeyinde artma
T supresör indükleyen lenfosit sayısında azalma	Oligoklonal immünoglobülin (Ig) G bandı görülmesi
Aktif lenfosit sayısında artma	T helper indükleyen lenfositlerin, T supresör indükleyen lenfositlere oranında artma
	Aktif lenfosit sayısında artma
	Serumdakinden farklı lenfositik aktivasyon özellikleri

Klinik bulgular

Multipl skleroz ataklar ile nörolojik fonksiyonların kaybı ve ardından tam veya kısmi düzelmenin olduğu dönemler ile karakterize bir hastalıktır. En sık duyuşsal bulgular ile başlangıç olur ve ilk dönemde gözlenen ataklar tamamen düzelir. Zaman içinde ataklar tam olmayan düzelmeler gösterir ve sekel kalır. Biriken sekel nörolojik bulgular ile dizabilite doğar (25,12).

Tablo II: Multipl Sklerozda başlangıç bulguları

Bulgu	%
Duyusal bozukluk	40
Retrobulber nörit	17
Ekstremitte güçsüzlüğü	12
Diplopi	11
Vertigo, ataksi, sfinkter bozukluğu	20

Motor bulgular: Motor belirti ve bulgular kortikospinal ve kortikobulber yolların tutulumuna bağlıdır. Kuvvet kaybı genelde bacaklarda kollardan daha belirgindir. Ayrıca var olan kuvvetsizlik ruhsal durum, yorgunluk ve ısı değişikliklerinden etkilenebilir. Ek olarak

tonus artışı da olur. Spastisite erekt postürü sağlayarak hayatı kolaylaştırabilirken, şiddetli ise ağır dizabiliteye de neden olabilir (26). Özellikle alt ekstremitedeki ağır spastisite yürüme ve dengeyi bozar. Kullanılmamaya bağlı olarak da ileri dönemde kas atrofisi gelişebilir (27,28).

Somatosensoryel bulgular: Hastaların çoğunda sızlama, batma, uyuşma, iğnelenme gibi duysal yakınmalar hastalık seyri sırasında olurken, klinik bakıda en sık görülen duysal bulgular sırası ile vibrasyon duyusunda azalma, eklem pozisyon duyusunda azalma ve yüzeysel duyu kaybının olmasıdır (29,30). Duyusal semptomlar arasında ağrı da oldukça sık görülür. Boynun pasif fleksiyon hareketi ile ortaya çıkan omuz, sırt ve bazen anterior uyluk bölgelerine yayılan elektriklenme hissi “Lhermitte bulgusu” olarak adlandırılır. Boyun fleksiyonu ile indüklenen spinal kordun gerilmesi ve demiyelinizasyona uğramış aksonların artmış duyarlılığı nedeni ile olur (31,30). Benzer şekilde sinir kökü giriş zonunda olan demiyelinizan plaklar da radiküler ağrı ortaya çıkarır (32).

Beyin sapı bulguları: Multipl skleroz zengin nörooftalmolojik belirti ve bulgulara sahiptir. Oküler motor sinir bozuklukları ve nistagmus, en sık görülen beyin sapı bulgularıdır. Sıklıkla 6. kranial sinir tutulumu olurken, 3. ve 4. kranial sinir tutulumları daha nadirdir. Bilateral internükleer oftalmopleji (INO) özellikle gençlerde olur ve MS için tipiktir. İşitme kaybı, vertigo, hiperakuzi gibi nörootolojik bulgular yanında trigeminal nevralji, fasial paralizi, yutma güçlüğü gibi bulgular beyin sapı etkilenmesine bağlı olarak görülebilir (28,33).

Serebellar bulgular: Serebellar etkilenme sonucu dengesizlik, koordineli hareketlerde güçlük ve konuşma bozukluğu gibi yakınmalar olurken, nörolojik bakıda dismetri, disdiadokokinezi, hipotoni, intansiyonel tremor, trunkal ataksi, nistagmus, oküler dismetri ve fiksasyon bozukluğu izlenebilir (28,33).

Visüel belirtiler: Retrobulber optik nörit (ON) MS’nin en sık görülen belirtilerindendir. Klinik görünümde tek taraflı görme kaybı, göz hareketleri ile ortaya çıkan ağrı ve diskromatopsi triadı olur. Hastaların %70’inde unilateral, %30’unda bilateral başlangıç görülür. Parlak ışıktaki görmede bozulmanın yanı sıra egzersiz ve sıcaklıkla da yakınmalarda artma “Uhthoff fenomeni” adıyla bilinir. Görme alanı incelemesi santral veya çeko-santral defekti ortaya koyar. Görsel uyarılmış potansiyel çalışmasında P100 dalga latansında gözlenen uzama subklinik olguları ortaya koyabilir (28,33). Hastaların tanımladığı bir diğer yakınma da fosfenlerdir. Fosfenler geçici parlak veya siyah kareler şeklinde flaş çakmaları olarak ifade edilir. ON atağından önce, esnasında ya da iyileştikten aylar sonra

ortaya çıkabilir, saatler ya da aylar sürebilir. Renkli görmeye kayıp bir diğer durumdur. Görme keskinliği geri dönse de hastalar renk – kontrast duyumundaki kayıptan yakınabilirler (34). ON sonrasında hastalık değişken sürelerde sessiz kalabilir ve bu sürenin uzun olması iyi prognoz göstergesidir (35,36). Optik sinir etkilenmesi yanı sıra oküler motor sinirlerin ya da beyin sapının etkilenmesi ile diplopi, nistagmus, osilopsi gibi bulgulara izlenir. Diplopi sıklıkla internükleer oftalmoplejiye bağlı iken, daha nadiren kraniyal sinir tutulumuna ikincil olarak gelişir (4).

Kognitif ve psikiyatrik bozukluklar: Kognitif bozukluklar hastalığın ilerlemesi ile daha dikkat çeker hale gelmekle birlikte erken dönem MS olgularında bile %44 oranında “bilişsel yetilerde etkilenme” olarak saptanmıştır (37). En sık bellek, dikkat, konsantrasyon ve problem çözme alanında etkilenme olur. Bu belirtiler kortikal-subkortikal veya kortikal-kortikal bağlantıların kesilmesi ile ilişkilidir (38,39). Psikiyatrik belirti ve bulgular da sık olarak görülür. Depresyon sıklığı normal popülasyona göre 2-3 kat fazla, %13-34 oranlarında bildirilmiştir (40,41).

Yorgunluk: En sık görülen yakınmalardan biridir. Ataklara bağlı olabileceği gibi depresyon, nokturi ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği, enfeksiyonlar, anemi, tiroid hastalığı gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da gelişebilir (42,43).

Mesane, bağırsak ve cinsel fonksiyon bozuklukları: Sık idrar yapma, idrar ve gaita kaçırma, idrar retansiyonu ve kabızlık, erkeklerde erektil disfonksiyon, her iki cinsten libido azalması hastalık seyri boyunca görülebilen bulgulardır. Yaşam kalitesini belirgin olarak etkileyebilen bu yakınmalar medulla spinalis lezyonlarına bağlı olarak gelişir (44,45).

Paroksizmal belirtiler: Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyel fenomenlerdir. Diplopi, epizodik ataksi, epizodik dizatri, Lhermitte bulgusu, trigeminal nevralji, tonik spazmlar ve hemifasiyal spazmlar bu gruba örnek olarak verilebilir. Bir gün içinde saniyeler ve dakikalar içinde ve çok sayıda görülebilir. Duysal uyaran ve hiperventilasyonla tetiklenebilir (46,47).

Epileptik nöbetler: Hastalarda parsiyel, kompleks-parsiyel veya jeneralize tonik-klonik nöbetler olabilir ve genellikle antikonvülzan tedaviye yanıtları iyidir (48).

Ekstrapiramidal sistem bozuklukları: Kinesiyojenik distoni ve koreoatetoz, omurilik kaynaklı segmentel myoklonus ile nadiren de trismus ve parkinsonizm tabloları rapor edilmiştir (49).

MS’de Sınıflandırma

Multipl skleroz hastaları klinik seyre göre basitçe dört grupta sınıflandırılabilir. Relapsing ve remitting form [Atak ve iyileşmeler ile giden form (RRMS)] %85-90 oranı ile en sık gözlenen formdur. Ortalama 25-29 yaşlarında başlar. Başlangıçta ataklarda tam veya ileri derecede düzelme olurken, ilerleyen dönemde düzelme oranı azalır ve 10 yıl içinde olguların yarısı, 25 yıl içinde %90’ı sekonder progressif forma [ikincil ve ilerleyici form (SPMS)] döner. RRMS den farklı olarak modifiye edici tedavilere yanıt bu formda kötüdür.

Primer progressif form (PPMS) %10-15 oranında görülür. Başlangıçtan itibaren atak olmaksızın progresyon izlenir. Sıklıkla spinal kord tutulumuna bağlı progresif paraparezi ile seyreder. Ortalama başlama yaşı 35-39 iken kadın erkek oranı eşittir (50,51,52,53). Progressif relapsing form (PRMS) en nadir görülen gruptur ve %5’in altında gözlenir. Primer progressif formdan farkı progresyon üzerine atakların eklenmesidir. Ataklarda nörolojik semptomlarda tam veya kısmi iyileşme görülebilmekle beraber, ataklar arasında ilerleme devam eder. Genelde yaşlı erkek hastalarda görülür ve prognozu kötüdür.

Klinik izole sendrom (KİS)

Henüz multipl skleroz tanı kriterlerini karşılamayan, ancak MS gelişiminin yüksek olduğu durumu tanımlamak için kullanılır. Monofokal ya da multifokal klinik gözlenen ve en az bir lezyonu olan hastalarda MS tanı kriterlerini karşılama olasılığı normal görüntüleme bulgusu olanlara göre daha yüksektir. Klinikte MS ile ilişkili bir atak olmadan, görüntüleme yönteminde MS ile uyumlu bulgularının olması ise radyolojik izole sendrom (RİS) başlığı altında vurgulanmıştır (54).

Laboratuvar

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemesi: BOS’un beynin etrafını sarıyor olması ve beyinde ortaya çıkan değişikliklerin BOS’a yansıyor olması incelemeyi değerli hale getirmektedir.

Hücre sayısında artış pleositoz olarak bilinir. MS vakalarının 1/3’ünde, hücre sayısında ılımlı bir artış olabilir. Hücre sayısı genellikle mm³’te 25–50 civarında ve T lenfositlerden baskın olarak izlenir. Protein düzeyi bakılabilecek bir diğer değerdir ve genellikle normaldir. Bazı durumlarda, özellikle alevlenme döneminde kan beyin bariyeri (KBB)’ndeki bozulmaya bağlı olarak ılımlı bir yükselme olabilir ve yükselme 100 mg/dl’yi

geçmez (55,56). Protein artışı yanı sıra kandan immunglobulinler (Ig) de geçmektedir. MS hastalarında kandan geçen Ig yanı sıra, intratekal bölgede Ig sentezinde bir artış olur ve bu artış özellikle IgG türünde artışla olur. Intratekal artışı ortaya koymada IgG indeksi kullanılır. BOS IgG indeksi = (BOS IgG/BOS Albumin) / (Serum IgG/Serum Albumin) formülü ile hesaplanır ve indeksin 0,7'nin üzerinde olması patolojiktir. MS tanısı almış hastaların %70-90 'nında IgG indeksi pozitifken, izole optik nörit ve sadece spinal kord tutulumu olan vakalarda bu oran MS'ye göre daha düşüktür. Klinik pratikte bakılan bir diğer parametre BOS'ta elektroforez yöntemi ile gösterilen, serumda olmayan IgG bantlarının olmasıdır. Bu durum oligoklonal band (OKB) olarak bilinir. MS hastalarının %90-95'inde OKB izlenir. Hastalığın başlangıç döneminde negatif olsa bile tekrarlayan incelemeler ile varlığının gösterilebileceği, bir kez pozitif olduktan sonra da hep pozitif olarak kaldığı bildirilmiştir (56).

Uyarılmış potansiyel çalışmaları (UP): Görsel, işitsel ya da taktıl uyarı gibi bir dış uyarana karşı SSS'nin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan değişme olarak tanımlanabilir. Vizüel sistem, beyin sapı işitsel sistem, spinotalamik yol ve kortikospinal yol hakkında bilgiler edinilir. Normal kişilerle kıyaslandığında MS'li hastalarda UP'ler farklılıklar gösterir. Ataklar sırasında var olan değişimleri ortaya koyabilmesi yanı sıra klinik olarak stabil olgularda asemptomatik etkilenmeyi de ortaya koyabilir. Bu durum hastalığın süregiden progresyonu yansıtabileceği gibi, parsiyel demiyelinize aksonların instabilitesini de gösterebilir. MS'de yaygın olarak MR öncesi dönemde kullanılmış ve tanı sürecinde rol oynamıştır. MR ile tanı basamağındaki yerini yitirmiş, kendine yeni alanlar bulmaya çalışmaktadır. Örneğin demiyelinize sinir fonksiyonunu iyileştirmeyi amaçlayan tedavilerin yanıtını görmek için uygun bir izlem yöntemidir (50). MS'de tüm afferent sistemde dağınık tutulum olduğu için tek bir UP çalışması yerine hepsinin kullanıldığı multi-modal UP'ler daha yararlıdır. Klinikte dizabilite ile özellikle motor ve duysal uyarılmış potansiyeller iyi derecede korelasyon gösterir (57,58).

Visuel evoked potentials; Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP): Retinadan görme korteksine kadar uzanan görme yollarındaki bilgi akışını değerlendirmede kullanılır. Göze verilen tekrarlı uyarılar ile oksipital bölgeki görme korteksinde bir potansiyel ortaya çıkar. VEP yanıtında saptanan anormallik, optik kiazma sonrasında nazal retina lifleri çapraz yaptığı için ön görsel yollardaki disfonksiyonu ortaya koyar. Her iki gözden alınan yanıtların latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması ile tanıya gidilir. Klinik seyir sırasında vizüel sistem tutulumunun monitorizasyonuna olanak sağlar (50,59). Tanısal değeri ile ilgili olarak

pek çok çalışma yapılmış, vizüel aktivite ile VEP arasında güçlü bir ilişki izlenmiştir (60). MS'li hastalarda P100 latansı ve amplitüdü ile taraf farkları incelenir. P100 latansındaki gecikme sinirdeki demiyelinizasyonu işaret ederken, izlenen ileti bloğunun bir kaç gün içinde düzelmesi ödem ve sinirdeki şişmeyle ilişkilidir. VEP takibi, ON atağından sonra latans değerinin vizüel fonksiyonlardaki düzelme ile ilişkili olmadığını ortaya koyarken, amplitüd düzelmesinin görme keskinliğinde düzelme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. VEP latans anormalliği, subklinik olarak da izlenebilir (61,62,59).

Somatosensorial evoked potentials; Duyusal uyarılmış potansiyeller (SEP):

Afferent periferik sinir liflerinin uyarılması ve kalın miyelinli lifler, arka kordon, mediyal lemniskus aracılığı ile kortekse ulaşan duysal sistem üzerinde kayıtlanan bir dizi potansiyelin alınması ile yapılır. Uyaran hafif bir parmak hareketi oluşturmaya yetecek kadar şiddette elektriksel uyarıdır. Latans, latanslar arası fark, kortikal amplitüd ve taraflar arası değerlerin karşılaştırılması ile sonuca ulaşılır (51). Elde edilen potansiyelleri basitçe ifade etmek gerekirse üst ekstremitede mediyen SEP için Erb noktasında N9 potansiyeli, servikal bölgede N13 potansiyeli, talamus öncesi lemniskal aktiviteyi yansıtan P14 potansiyeli, talamik subkortikal N18 potansiyeli, kortikal N20 ve P25 potansiyelleridir. Potansiyel latans farkları ile pleksus brakialis-omurilik iletim zamanı (N9-N13), santral iletim zamanı (N13-N20), intrakraniyal iletim zamanı (P14- N20) elde edilir (50,63). Alt ekstremitede tibial SEP için popliteal fossadan N8 potansiyeli, P17 lumbosakral pleksus potansiyeli, N22 lumbosakral omurilik potansiyeli, P30 servikomeduller bileşke potansiyeli ile kortikal P39, N50 ve P60 potansiyelleri elde edilir. Ayrıca spinal iletim zamanı (N22-P30) ve intrakraniyal iletim zamanı (P30-P39) ile santral ileti zamanı (N22- P39) potansiyel farklarının elde edilmesi ile hesaplanır (50).

SEP incelemesinde anormal bulgular lezyon düzeyinde ve distalinde ortaya çıkması beklenen potansiyelin gözlenmemesi veya latans değerlerinin uzamasıdır (51). Latans ölçümü amplitüd ölçümüne göre çok daha değerli iken, sağ - sol taraflar arası latans farkı varlığı tek taraflı lezyonları daha kolay ortaya koyan bir yöntemdir (50). Bu anormallikler somatosensoriyel yol üzerindeki sessiz plakların gösterilmesinde faydalıdır (64). Ayrıca SEP periferik sinirlerin proksimal kesimlerini tutan Gullain Barre Sendromu (GBS), torasik çıkış sendromu (TÇS), servikal spondilolitik myelopati (SSM), subakut kombine dejenerasyon gibi pek çok hastalıkta elektromyografi (EMG) incelemesinin sağladığı bilgilere katkı sağlayan bir yöntemdir.

Brain stem evoked potentials; Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP):

İşitme sinirinin ve beyin sapındaki işitme yollarının fonksiyonunu değerlendirir. Sırası ile her iki kulağa da işitme eşiğinin 60-70 dB üzerindeki bir şiddette ve 10 Hz frekanstaki bir klik sesi verilir. Eş zamanlı diğer kulağa da bu uyarıyı maskeleyerek amacıyla beyaz gürültü verilir. BAEP'i oluşturan potansiyeller, işitsel uyarıyı izleyerek beyinsapı işitsel yollarının ardışık aktivasyonu ile ortaya çıkan bir dalgalar serisidir. İlk 5 dalga her normal bireyde çıkar. Son iki dalga ise (6. ve 7.) her normal bireyden elde edilemeyebilir. Bu dalgaların kaynaklandığı anatomik bölgeler şöyledir;

I. dalga: VIII sinir aksiyon potansiyeli

II. dalga: Koklear nükleus (ve VIII. sinir)

III. dalga: İpsilateral süperior oliver nükleus

IV. dalga: Lateral lemniskus nükleus veya aksonları

V. dalga: İnférieur kollikulus

Beyinsapı işitsel yolları etkileyen bir lezyon varlığında, lezyonun etkilediği düzeyden sonra beklenen potansiyellerin latansları uzar ya da kaybolur. Ek olarak VIII. sinir ve alt ponsa ilişkili patolojik durumlarda I-III interpike latansı, orta pons ve alt mezensefalon lezyonunda III-V interpike latansı uzar. I-V interpike latansı santral iletim zamanını yansıtan bir değer olarak görülür (50,51). MS hastalığında SEP ve VEP yöntemlerine göre daha az oranda patolojik bulgular verir. Kesin MS tanısı olan hastaların ancak %50'sinde, beyin sapına ait klinik bulgu ve yakınmaların yokluğunda olası ve muhtemel MS tanısı alan hastaların yaklaşık %20'sinde BAEP anormallikleri saptanır. Ayrıca beyin sapını etkileyen santral pontin miyelinolizis, metakromatik lökodistrofi ve adrenolökodistrofi gibi diğer demiyelinizan süreçlerde ve arka çukur tümörlerinde de BAEP anormallikleri görülür (50).

Motor evoked potentials; motor uyarılmış potansiyeller (MEP):

Transcranial magnetic stimulation; beynin manyetik uyarımı (TMS) günlük pratiğe girmiş bir yöntemdir. En çok santral ve daha az olarak periferik iletim zamanını ölçmek amacıyla kullanılır. MEP kortikospinal yolun etkilenmesini yüksek sensitivite ile göstermektedir (65,66,67). TMS'de koil adı verilen dairesel bobinden geçen elektrik akımı nöral dokuyu uyarır. Manyetik alan yarı yağ ve kemik dokudan her hangi bir değişikliğe uğramadan geçer. Dairesel bobinler güçlü bir manyetik alan yaratarak geniş bir alanı ve oldukça derin yapıları uyarırken, odaksal uyarım yapamaz. Kelebek şeklindeki koiller ise odaksal uyarım yapar. TMS ile tek, çift, üçlü, ya da düzenli tekrarlayıcı uyarılar uygulanabilir (65,67). Uygulamanın bugüne kadar

bildirilmiş önemli bir riski yoktur. Güvenli bir yöntem olmakla birlikte bazı şartların yerine getirilmesi gerekir. Bu şartlar arasında pacemaker gibi elektronik implantların hasta ve kullanıcıda olmaması, manyetik alanda bozulabilecek cihazların (saat, bilgisayar disketi, banka kartı) uzaklaştırılması, yakın çevrede hareket edebilecek metal, bozuk para, anahtar vs gibi küçük metallerin uzaklaştırılması, yanı sıra anestezi gazlarının bulunduğu ortamlar gibi ortamlarda kullanılmaması uygundur (67). Uyarım ile elde edilen yanıtın latansında uzama, amplitüdünde düşme ya da kayıp, kortikal uyarılabilirlik değeri ve santral motor ileti zamanı bakılabilecek parametreler arasındadır (68). Paryetal korteks, sentrum semiovale ve kapsula internada MR ile sinyal değişikliği gösteren olgularda TMS anormallik oranı da yükselmektedir (69). TMS ile değerlendirilen parametrelere kısaca değinmek uygun olacaktır.

Kortikal motor amplitüd (MA): Periferik sinirlerin normal olması durumunda MEP amplitüdü kortikospinal yolun bütünlüğünü, motor korteksin ve alfa motor nöronların normal uyarılabilirliğini yansıtır. Normal aralık sağlıklı kişilerde oldukça geniştir (70).

Kortikal motor eşik (ME): Kortikal uyarım sırasında, kasılma yok iken elde edilecek 50 100 mikrovoltun üzerinde, kasılma var iken de 200 mikrovoltun üzerinde, 10 - 20 kasılmanın yarısında gözlenen potansiyellerin olduğu değer eşik değer olarak kabul edilir. Elde edildiği kası ilgilendiren motor korteks nöronlarının santral çekirdeği hakkında bilgi verir. Nöronal membranın eksitabilitesini yansıtır. İntrensek el kasları için daha düşük değerleri alırken, proksimal kol kasları, alt ekstremité kasları ve gövde kasları için daha yüksek değerlere ulaşır. Kortikospinal projeksiyonların gücündeki farklılıklarla ilişkili olduğu kabul edilir (65).

Santral motor gecikme (SMG): Motor korteks ile spinal ön boynuz motor nöronları arasındaki kortikospinal yolun iletim zamanıdır. İki metodla ölçülebilir. Manyetik uyarımın motor korteksten, servikal ve lomber bölgelerde de intravertebral foramina bölgesinden yapılması ile elde edilir. Her iki yanıt latansı birbirinden çıkarıldığında santral motor gecikme zamanı bulunur. Aynı süre kortikal uyarım latansından, F yanıtı ile hesap edilen periferik gecikmenin çıkarılması ile de elde edilebilir. Bu amaçla $(F \text{ dalga latansı} + M \text{ dalga latansı} - 1)/2$ formülü kullanılır. İkinci yöntemin daha doğru bir hesaplama sağladığını ifade eden çalışmalar yanında fark olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (71,68). Sonuçlar yaş ve boydan etkilenir. Motor korteks ile servikal segment arasındaki mesafe lomber bölgeye olandan daha kısa olduğu için boyla olan ilişki üst ekstremité için ihmal edilebilirken alt ekstremité için dikkate alınmalıdır. Üst ekstremité için cinsiyet farkı yokken alt ekstremité

için kadınlarda daha kısadır (65). Hedef kas maksimum gücünün %5-20 ile kasılıyorken ölçülmesi önerilir. İstirahat halindeki kasta daha kısa bulunur. İzlenen anormalliklerin sebebi demyelinizasyon, iskemi veya dejeneratif süreçle kortikospinal liflerin etkilenmesidir (71). Kesin MS tanılı hastalarda SMG değerlerinde uzamalar izlenir. Anormallik oranı %55-72'dir. Bu çeşitlilik hasta seçimi ve hedef kas sayısı ile ilişkilidir. Alt ekstremitte kasları seçildiğinde sensitivite artmaktadır. Sensitivite ayrıca MS tipi ile de ilişkilidir. İleti zamanındaki uzama progressif MS'de, RRMS'ye göre daha belirgindir (65,69).

Kortikal sessiz period (SP): Kortikal stimülasyon ile oluşan bileşik kas aksiyon potansiyelinin hemen arkasından, kas aktivitesinin kayıtlanamadığı sessiz dönem izlenir. Motor aktivitedeki bu kesilme TMS'nin motor korteks üzerindeki inhibitör etkisine bağlıdır. Kortikal inhibitör internöronlar SP oluşumunda önemli bir role sahiptir (72). Epilepsi, inme, hareket hastalıkları, ALS, migren gibi hastalıklarda ilgi çeken bu değer oluşmasında muhtemelen inen motor yollar dışında farklı nöronal devreler de etkilidir (70,73). Farklı hastalıklarda izlenen bulgular Tablo III'de verilmiştir.

Kortikal harita çıkarma: Bu yöntemde odaksal uyarım veren koiller kullanılır ve kayıt alınan kasa ait korteksin bölgesel haritası çıkarılır. Cerrahi öncesi beyin bölgelerinin preoperatif değerlendirilmesinde ve kortikospinal motor yol fonksiyonunun intraoperatif monitorizasyonunda kullanılır (74,75).

Tablo III: Nörolojik hastalıklarda transkraniyal manyetik stimülasyon değişiklikleri

Hastalık	MA	SMG	ME	SP
Multiple skleroz	Azalmış	Artmış	Artmış	Uzalmış
Strok	Azalmış	Artmış	Artmış veya Azalmış	Kısalılmış
Servikal miyelopati	Azalmış	Artmış	Artmış	Kısalılmış
Amyotrofik lateral skleroz	Azalmış	Artmış	Azalmış (erken) Artmış (geç)	Normal veya kısalılmış
Parkinson hastalığı	İstirahatte fasilite	Normal	Normal	Kısalılmış
Distoni	Normal	Normal	Normal	Kısalılmış
Serebellar ataksi	Normal ya da azalmış	Artmış	Artmış	Uzalmış

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): Multipl skleroz hastalarının tanı ve takibinde öncelikli tetkiktir ve beyaz cevher lezyonlarının değerlendirilmesinde yüksek

duyarlılığa sahiptir (76,77). Yöntem duyarlı olmakla beraber seçici değildir. İskemi, sistemik lupus eritematosus (SLE), Behçet hastalığı, vaskülitik durumlar, HTLV-1 ve sarkoidoz gibi hastalıklarda izlenen lezyonlar birine ve MS'ye yüksek benzerlik gösterir ayırt ettirtmez (78). Multipl skleroz hastalarında plak adı verilen lezyonları tipik olarak periventriküler, korpus kallozum, sentrum semiovale, internal kapsül, pons ve brakium pontis yerleşimli olup derin beyaz cevher yapılarında ve bazal ganglionlarda daha az oranda görülür. Korpus kallozuma radial tarzda dik yerleşim gösteren ovoid şekilli plaklar özellikle izlenir ve varlığı sorgulanır. Erken evrede lezyonlar tipik olarak ince ve lineer görünüme sahiptir ve “Dawson’s fingers” olarak bilinir. Bu görünüm muhtemelen ventriküler sisteme dik uzanan dilate perivenüler boşlukların inflamasyonu ile ilişkilidir. Beyaz cevher yapıları olan korpus kallozumun, U liflerinin ve optik sinirin etkilenmesi MS’yi serebrovasküler hastalıklardan ayırt etmede yararlıdır (77). T1 ağırlıklı aksiyel görüntülerde akut lezyonlar izointens olurken, kronik lezyonlar doku hasarı ve şiddetli enflamatuvar ödeme bağlı olarak hipointens görülür. “Kara delik” olarak bilinen bu lezyonlar aksonal kayıp ve matriks yıkımını gösteren kalıcılığı işaret eden bir bulgu olabilir. Kontrastlı T1 aksiyel görüntülerde akut dönemde diffüz boyanan bu lezyonlar, kapalı ya da açık halka şeklinde görüntüler de verebilir. RRMS’li hastada SPMS’ye göre daha sık görülür (76,79,80,81). Kontrastlanan lezyonların subklinik olabilir ve klinik atak varlığında değerli olma özelliği taşır. Kontrast madde tutulumu 4-6 hafta sürebilir (82,77).

Spinal kord lezyonları sıklıkla servikal ve torasik düzeyde ve genellikle periferik yerleşimli olup, iki vertebral segment uzunluğunu geçmeyen bir dağılım gösterir. Lezyonlar genelde kordun tek tarafında görülürler. Akut plaklar kontrastlanıp kordda şişmeye neden olabilir (76). Hastalığın aktif olduğunu gösteren radyolojik bulgular arasında çekilen filmlerde yeni lezyonların ortaya çıkması, kaybolan bir lezyonun yeniden ortaya çıkması ya da reaktivasyonu, var olan lezyonun genişlemesi ya da reaktivasyonu (1 cm’den küçük lezyonlarda %70’lik, 1 cm’den büyük lezyonlarda ise %10’luk bir büyüme olması), lezyonun boyutundan bağımsız olarak kontrast tutması gibi durumlar sayılabilir (81).

Tanı

MS’de kesin ve erken tanı hastalığın seyrini etkileyen immun modölatör ve immünsüpresif tedavilerin kullanıma girmesi nedeni ile önem taşır. Tanı esas itibarı ile bir kliniğe dayanır ancak diğer nedenlerin dışlanması koşulunu taşır. Bu aşamada tanı öykü, nörolojik muayene, nöro - görüntüleme, hematolojik ve serolojik incelemeleri içeren kan paneli, BOS incelemesi, elektrofizyolojik çalışmalar tanıyı destekleyen araçlardır (69,78,83). MS’de tanıya gidişi kolaylaştırmak ve standardize etmek amacıyla günümüze dek farklı sınıflamalar yapılmış ve kullanılmıştır. En çok kabul gören sınıflamalar arasında, Schumacher (1965), Rose (1976), Poser (1983) ve McDonald kriterlerine ait sınıflamalar (2001, 2005, 2010) sayılabilir. Schumacher ve ark. (4) tarafından 1965 yılında yapılan sınıflamada, kesin MS, olası MS (probable) ve muhtemel MS (possible) olmak üzere sınıflandırılır. Sınıflamada anamnez ve muayene bulguları, lezyonların zaman ve alan içerisindeki dağılımları dikkate alınır.

Schumacher kriterlerine göre MS sınıflaması

- 1) Hastalık başlangıç yaşının 10-50 arası olması
- 2) Nörolojik muayenede objektif bulguların tespit edilmiş olması
- 3) Santral sinir sisteminde beyaz cevher tutulumu gösteren bulgular
- 4) Zaman içerisinde dağılım
 - En az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan iki veya daha fazla atak
 - En az 6 aydan beri devam etmekte olan ve progresyon gösteren klinik seyir
- 5) Alan içerisinde dağılım (yani lezyonların multifokal oluşu)
 - İki veya daha fazla lezyon ile açıklanabilen semptom ve muayene bulguları
- 6) Tanı yönünden MS'den daha iyi açıklamanın olmaması

Poser 1983 yılında laboratuvar bulgularının da tanı sistemine dahil olduğu bir başka kriter grubu geliştirmiştir. Bunlar arasında nörofizyolojik testler ve BOS çalışması yer alır (4,84).

Poser kriterlerine göre MS sınıflaması

Kesin MS

Klinik olarak kesin MS

- A1. İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu
- A2. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu

Laboratuvar destekli kesin MS

B1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

B2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu

B3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

Olası MS

Klinik olarak olası MS

C1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu

C2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu

C3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu

Laboratuvar destekli olası MS

D1. İki atak ve BOS bulgusu

McDonald tanı kriterleri

MR'ın MS tanısındaki yeri arttırılarak, 2001 yılında erken tanıya ve erken tedaviye yönlenmeyi sağlayan, yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip McDonald kriterleri oluşturulmuş olup 2005 ve 2010 yıllarında tekrar gözden geçirilmiştir (Tablo IV,V,VI,VII). MS tanısında ana unsur olan lezyonların gelişimi ve zaman içinde değişimi, bunun öneminin vurgulanması, farklı görüntüleme kriterlerinin tanı şemasına dahil edilmesi, BOS'a verilen önemi arttırması, PPMS tanısını koymayı daha kolay hale getirmesi gibi avantajları olmuştur (85). Revize edilmiş kriterler önceki kriterleri daha basitleştirmiş, netleştirmiş görüntüleme kriterlerinin daha esnek kullanılmasına uygun hale getirmiştir.

Tablo IV: Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (McDonald Kriterleri, 2001 ve 2005)

Klinik bulgu	MS tanısı için ek bilgi
≥ 2 atak, ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Ek bulguya ihtiyaç yok
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	MR ile alanda yayılım veya MR’de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS (İzoelektrik foküslleme yöntemiyle serumdan farklı olarak BOS’da oligoklonal bant varlığı veya IgG indeksinde artış) veya farklı bölgeyi tutan yeni bir atak beklenmesi
1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	MR ile zamanda yayılım veya ikinci klinik atağı beklemek
1 atak ve 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (KIS)	MR ile alanda yayılım veya MR’de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve MR ile zamanda yayılım veya ikinci klinik atağı beklemek

Tablo V: Progresif seyir için tanı kriterleri (McDonald 2001 ve 2005)

MS düşündür progresif seyir	McDonald 2001	McDonald 2005
Ek bulgular	Anormal BOS ve MR ile alansal yayılım (≥ 9 T2 beyin lezyonu veya ≥ 2 T2 spinal lezyon veya 4-8 beyin lezyonu + 1 spinal kord lezyonu veya anormal VEP (VEP kaydında P100 dalga latansında uzama) ve 4-8 beyin lezyonu veya <4 beyin lezyonu + 1 spinal kord lezyonu) ve MR ile zamansal yayılım veya 1 yıllık progresyonun sürmesi	1 yıllık progresyon (retrospektif/prospektif olabilir) ve aşağıdakilerden en az 2 kriterin varlığı Kraniyal MR’de ≥ 9 T2 lezyon veya ≥ 4 T2 lezyon ile pozitif VEP Spinal kord MR’de ≥ 2 fokal T2 lezyon Anormal BOS

Tablo VI: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRI kriterleri (McDonald 2001,2005)

McDonald 2001	Aşağıdakilerden en az üçü ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥ 1 kontrast tutan lezyon ≥ 3 periventriküler lezyon	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MR’de kontrast tutan lezyon yeterli, yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MR’de kontrast tutan lezyon veya yeni T2
---------------	--	---

	≥ 1 jukstakortikal lezyon ≥ 1 infratentoriyel lezyon Bir spinal kord lezyonu bir beyin lezyonu olarak sayılabilir	lezyon saptanması
McDonald 2005	Aşağıdakilerden en az üçü ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥ 1 kontrast tutan lezyon ≥ 3 periventriküler lezyon ≥ 1 jukstakortikal lezyon ≥ 1 infratentoriyel lezyon Spinal kord lezyon/lezyonları İnfratentoriyel lezyon yerine geçebilir, total lezyon sayısına dahil olabilir ve kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MR'de kontrast tutan lezyon ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse veya ilk klinik olayda çekilen referans MR'den en az 30 gün sonra çekilen MR'de, referans MR ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi; ≥ 2 karakteristik lokalizasyonda (periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord) ≥ 1 lezyon olması Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MR'de yeni T2 lezyonu

Tablo VII: Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (McDonald Kriterleri 2010)

Klinik bulgu	MS tanısı için ek bilgi
≥ 2 atak, ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu veya 1 lezyonun objektif klinik bulgusu ile birlikte daha önceki atak öyküsü	Ek bulguya ihtiyaç yok
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım; MR'de MS için tipik 4 alandan en az 2'sinde ≥ 1 T2 lezyonu (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) veya farklı bölgeyi tutan yeni bir atak beklenmesi

1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım;
	Asemptomatik godolinyum tutan ve herhangi bir zamanda godolinyum tutmayan bir lezyon veya takip MR'da yeni T2/godolinyum tutan lezyon veya ikinci klinik atağı beklemek
1 atak ve 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (KİS)	Alanda ve zamanda yayılım
	veya ikinci klinik atağı beklemek
Progresif seyreden MS için kriterler	1 yıllık progresyon (retrospektif/prospektif olabilir) ve aşağıdakilerden en az 2 kriterin varlığı
	Kranyal MR'da en az 1 alanda (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal) ≥ 1 T2 lezyonu*
	Spinal kord MR'da ≥ 2 T2 spinal kord lezyonu *
	Anormal BOS
	*Godolinyum tutulumu şart değil.

Ayırıcı tanı

Tanı kriterlerinde belirtildiği gibi MS zaman ve lokalizasyon dağılımı içerisinde SSS'yi etkileyen kronik bir hastalıktır. Tanı koyma işlemi kolay bir süreç değildir. Bu süreçte aralıklı duyuşal yakınmalar tarifleyenler, yakınmalarını tarif etmede zorlanan bireyler yanlışlıkla psikiyatrik tanılar alabilir. Semptom ve bulguların tek bir SSS bölgesine lokalize olduğu durumlarda tanıya şüphe ile yaklaşmak uygun olacaktır. Ancak hastalık monofazik ve tek bir bölgede de görülebilir ve yanlışlıkla kitle, enfeksiyon, vasküler olay tanısı da alabilir. Progresif kötüleşmenin olduğu durumlarda da enfeksiyon, kord basısı, arteriovenöz malformasyon gibi tanılar alabilir (81,86). Sıklıkla karşılaşılan sorunlardan biri de beyin MR görüntülemelerinde nonspesifik T2 lezyonlar nedeni ile MS olarak değerlendirilen hastalardır. Bu noktada klinik ilişki ve MR bulgularının MS için tipik olup olmadığına dikkat edilmelidir (18).

Tablo VIII: Multipl Skleroz ile karışabilecek hastalıklar

Vasküler	İnme ve iskemik hastalıklar
	Primer SSS vaskülit
	Spinal kordun vasküler malformasyonları
İnfeksiyonlar	HIV'e bağlı myelopati
	Meningovasküler sfilit
	HTLV- 1 enfeksiyonu
	Lyme hastalığı

	Progresif multifokal lökoensefalopati
Neoplaziler	Spinal kord tümörleri Paraneoplastik sendromlar Glioma ya da lenfoma
Dejeneratif hastalıklar	Spinocerebellar ataksi
Genetik hastalıklar	X'e bağlı adrenomyelopati
Otoimmün hastalıklar	Behçet hastalığı SLE Sjögren hastalığı Granulomatöz anjrit Paraneoplastik ensefalomyelit Poliarteritis nodosa Akut dissemine ensefalomyelit
Endokrin/metabolik hastalıklar	Hipotiroidizm Vitamin E eksikliği Vitamin B12 eksikliği
Granulomatöz hastalıklar	Wegener granülomatozu Sarkoidoz (80,87).

Prognoz

Multipl Skleroz hastalarında klinik progresyon değişkendir. Tedavi edilmediğinde hastaların yaklaşık %30'unda 20-25 yıl sonra ciddi dizabilite gelişir. En kötü seyir PPMS'li erkek hastalarda izlenmektedir. Bu grupta spinal kord lezyonlarının fazla oranda görülmesi hızla ilerleyen dizabilite için önemli bir faktördür. MS'li hastalarda ölüm genellikle sekonder komplikasyonlara bağlıdır (18). Hızlı ilerlemeyi tahmin etmek, tedaviye erken başlamak ve tedavi derecesini belirlemek için önemlidir. MS hastaları için tanımlanmış prognostik faktörler vardır ve kısaca şu şekilde özetlenebilir. Erken yaşta başlangıç, kadın cinsiyet, optik nörit ya da duyuşal bulgular ile başlangıç, ilk atakta tam iyileşme, ilk 2 yılda düşük atak sıklığı (<2 atak/yıl) iyi prognostik bulgular iken, piramidal – beyin sapı – serebellar bulgular ile başlangıç ve progressif bir seyir izlenmesi de kötü prognozu işaret eder (50,51).

Özürlülük Ölçekleri

Expanded Disability Status Scale; Multipl Skleroz'da Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS): Multipl skleroz hastalarının değerlendirilmesinde yaygın biçimde kullanılan

ve iyi tanımlanmış bir ölçektir. EDSS puanı MS’de kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. 0 – 10 arasında 20 basamaktan oluşur. EDSS basamakları 1.0–4.0 arasında 7 fonksiyonel sistem (FS) temel alınarak yapılan sorgulama ve nörolojik muayene bulgularını birleştirilmesi ile belirlenir (85).

EDSS Ölçeği

0 : Normal nörolojik inceleme (FS’lerin tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)

1.0 : Özürlülük yok, bir FS’de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1. derece hariç)

1.5 : Özürlülük yok birden fazla FS’de minimal bulgular (Birden fazla FS grade 1).

2.0 : Bir FS’de minimal özürlülük (Bir FS 2. derece; diğerleri 0 ya da 1).

2.5 : İki FS’de minimal özürlülük (İki FS 2. derece, diğerleri 0 ya da 1).

3.0 : Bir FS’de orta derecede özürlülük (Bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS’ de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulator hasta.

3.5 : Tam ambulator hasta, ancak bir FS’de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)

4.0 : Yardımsız tam ambulator hasta, bir FS’de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulator hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS’de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS’de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları).

5.5 : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS’de tek başına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları).

6.0 : Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları).

6.5 : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları).

7.0 : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece).

7.5 : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçiste yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS).

8.0 : Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir).

8,5 : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir).

9.0 : Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar).

9.5 : Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)

10.0 : MS'e bağlı ölüm

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.

4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.
5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.
6. Kuadripleji.

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

V. Bilinmeyen

X. incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizatri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

V. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek basına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk

4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

V. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

V. Bilinmeyen

Görsel Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında
3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

V. Bilinmeyen

X. Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir.

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu

2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma

3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma

4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)

5. Demans ya da kronik beyin sendromu

V. Bilinmeyen

Diger Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular

V. Bilinmeyen

Tedavi

Multipl skleroz hastalarında tedavi akut atak tedavisi, hastalık modifiye edici tedavi, yakınma ve komplikasyonların tedavisi olarak 3 başlık altında toplanabilir. MS hastalarının tedavi izleminde öncelikle düzenli bir hayat sürmeleri, tedavilerini aksatmadan sürdürmeleri ve düzenli olarak hekimlerine kontrole gitmeleri önem taşır. Atakları tetikleyebilecek ya da semptomları kötüleştirecek faktörlerden uzak durulmalıdır. Bu faktörler arasında enfeksiyonlar, stres ve fiziksel travma sayılabilir.

Akut atak tedavisi: Dizabilite yaratan ataklar tedavi edilirken, geri kalan ataklar tedavi gerektirmez. Görmeyi ileri derecede bozan optik nörit, belirgin motor dizabilite, akut ataksi gibi durumlar bunlar arasında sayılabilir. Akut atakta en iyi seçenek steroid tedavisidir. Olası etki mekanizmaları arasında ödemin azaltılması, kan-beyin bariyerinin stabilizasyonu, proinflatuar sitokinlerin ve T hücre apoptozu ile T hücre sayısının azalması sayılabilir. Kortikosteroidlerin akut atakta düzelmeyi hızlandırdığı, atak şiddeti ve süresini kısalttığı, ancak özürlülük ve hastalığın uzun süreli seyrinde etkilerinin olmadığı

bilinmektedir. Antiinflamatuvar tedavi akut atakta duysal bulgulardan daha çok motor bulgulara etkili olmaktadır. Günümüzde majör MS ataklarında yüksek doz IV metilprednizolon (1 gr/gün 3-7 gün) ile tedavi, standart tedavi protokolü haline gelmiştir. Atak tedavisi süresince immünmodülatör tedavileri kesmeye gerek yoktur (88,89,90).

İntravenöz immunglobulin (IVIG) ve plazmaferez tedavisi akut atakta standart olarak önerilmemektedir. Ancak 2011 American academy of neurology; Amerikan nöroloji akademisi (AAN) klavuzu plazma değişiminin steroid tedavisine dirençli RRMS'de etkili olabileceğini vurgulamıştır.

Koruyucu tedavi: Koruyucu tedavi olarak interferon beta (IFN- β), glatiramer asetat, natalizumab, IVIG, immünosupresif ajanlar ve diğer bazı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Hastalık modifiye edici tedavi olarak bilinen bu tedaviler tamamen iyileşme sağlamaz ancak atak sıklığını ve şiddetini , dizabilite gelişimini azaltmada, yaşam kalitesini düşürmeden sürdürmede, MR'deki lezyon yükünü düşük tutmada ve SSS atrofi hızını yavaşlatmada faydalı bulunmuştur. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa, o kadar fazla fayda görülmektedir (88,91,87). İnterferon tedavilerini karşılaştırıldığı çalışmalar göz önüne alındığında yüksek doz interferon tedavisi düşük doza oranla relapsların önlenmesinde daha etkili gibi görünmektedir (18).

İmmünosupresif ajanlar yan etkileri nedeni ile kısıtlı kullanıma sahiptir. Tedaviye rağmen progresyon gösteren hastalarda düşünmek ve erken evrede kullanmak gerekir. Bu amaçla mitoksantron, metotreksat, siklosporin, siklofosfamid ve azotiopürin kullanılmaktadır (91).

Ataklar ile seyreden forma göre progresif hastalığın tedavisi zordur. PPMS için etkili bir tedavi seçeneği yoktur. SPMS hastalarında ise sadece IFN β -1b etkili olarak bulunmuştur (92,93). Yine immünosupresif tedavilerden mitoksantron SPMS veya agresif RRMS'te kullanılabilir. Lösemi ve idiyosenkratik kardiyak toksisite açısından izlenmelidir. Benzer durumda kullanılan siklofosfamid de lösemi, lenfoma, enfeksiyon, hemorajik sistit açısından takip edilmelidir (18).

Klinik izole sendrom olguları için hastalık modifiye edici ajanların rolü ile ilişkili yapılan çalışmalarda KİS ve RİS hastalarında IFN β -1a, IFN β -1b ve glatiramer asetat ile yeni lezyon oluşumu ve klinik kötüleşmede azalma izlenmiştir (94).

Interferon Beta: Organizma içinde doğal olarak sentezlenen ve immun sistem üzerine etkili olan bu yapı dışarıda sentez edilmiş formu ile etki eder. Ticari adları Avonex ve

Rebif olan iki IFN β -1a preparatı enjeksiyon protokolleri ve dozları ile farklıdır. Rebif haftada üç gün subkutan 6 milyon ünite (22 ug) veya 12 milyon ünite (44 ug) uygulanabilirken Avonex haftada bir gün 30 ug (6 milyon ünite) intramuskuler olarak uygulanır. Ticari adı Betaferon olan IFN- β 1b preparatı ise günde 0,25mg (8 milyon ünite) dozunda subkutan olarak verilir (92,93). Etki mekanizmasında otoreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu ve SSS içine migrasyonunu azaltmak bulunur. İmmünoşüpresif sitokinleri indükler ve inflamatuvar olayların gerilemesine yol açarlar. Grip benzeri semptomlar, enjeksiyon yerinde kızarma, karaciğer enzimlerinde yükselme, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite reaksiyonları, depresyon gibi yan etkiler görülebilir.

Glatiramer Asetat (Copaxone): Rastgele dizilmiş 4 aminoasitten oluşan (L-glutamik asit, L-lisin, L-alanin, L-tirozin) bir polipeptittir ve günde tek doz 20 mg subkutan olarak uygulanır. RRMS hastalarında atak sıklığını ve MR lezyon yükünü azalttığı ayrıca dizabilite progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir. Progresif hastalarda da faydalı olabileceği düşünülse de bu hipotezi destekleyen yeterli kanıt yoktur (95). Etki mekanizmasında T hücre aktivasyonunu önlediği, antijen-spesifik şüpresör hücreleri indükleyerek Th1'den Th2'ye doğru kaymaya yol açtığı gösterilmiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonu, flushing, göğüste sıkışma hissi, dispne, palpasyon anksiyete gibi yan etkiler görülebilir.

Mitoksantron: Antrasiklin grubu immünoşüpresif bir ajan olup in vitro T hücre, B hücre ve makrofaj proliferasyonunu inhibe eder (96). Mitoksantron için en uygun hastalar agresif seyreden RRMS (yılda 2'den fazla atak veya primer hastalık modifiye edici tedavilere rağmen lezyon yükü artan hastalar) ve IFN- β tedavisine kötü yanıtı olan hastalardır. Ancak bu hastalarda diğer hastalık modifiye edici tedavinin devamı gerekmektedir. PPMS ve ileri evre SPMS'de kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Büyük bir faz 3 çalışmayı da kapsayan 3 klinik çalışma RRMS'de kullanımını desteklemiştir (97,98,99). MIMS çalışmasında (100) yüksek doz mitoksantron tedavisinin SPMS hastalarında etkinliği gösterilmiştir. Bu sonuçlar temel alınarak mitoksantron pek çok Avrupa ülkesinde kötüleşen RRMS, PRMS ve SPMS tedavisinde kullanılmaktadır (101). Bununla birlikte bu tedavi yaklaşımı birtakım ciddi riskleri de beraberinde getirmektedir. Tedaviden 5 ya da daha fazla yıl zaman sonra kardiyotoksik ve lösemi ile ilişkili sorunlar ortaya çıkabilmektedir (102).

Natalizumab: MS'de ilk selektif immünoşüpresif ajan olup Nötrofiller dışında tüm lökositlerin yüzeylerinde eksprese edilen adhezyon molekülleri olan α 4 β 1 ve α 4 β 7 integrinlere karşı hümanize monoklonal antikordur. Adhezyon molekülünü bloke ederek

ligandları olan vasküler hücre adhezyon molekül 1 (VCAM)-1 ve fibronektin ile ilişkisini önler. Böylece lökositlerin SSS'ye transmigasyonu ve aktivasyonu önlenir. B hücre proliferasyonu üzerine de olası etkileri bulunmaktadır (103). Fiziksel dizabilitenin artışı geciktirmek, atak sıklığını ve MR lezyon aktivitesini azaltmak için ayda bir kez infüzyon şeklinde kullanılır. İyi tolere edilen bu tedavide en büyük risk progresif multifokal lökoensefalopati gelişmesidir. Özellikle hücrel bağışıklık sisteminin bozulduğu lösemi, lenfoma gibi durumlarda ortaya çıkan ve hemiparezi, afazi, dizartri, sensoryal kayıp, entelektüel yıkım gibi klinik bulguların görüldüğü bu tabloda etken JC virustür.

Fingolimod: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan yeni bir ilaç olup oral yoldan 0.5 mg/gün olarak uygulanır. RRMS hastalarında hastalık modifiye etkisi gösterilmiştir. Relapsları ve nörolojik hasarın progresyonunu azalttığı izlenmiştir. Timosit, lenfosit, nörol hücre yüzeyinde bulunan sifingozin-1-fosfat reseptör modulatörü olup fosforilize olduktan sonra ikincil lenfatik organlardan lenfosit çıkışını engeller, ayrıca SSS içindeki inflamatuvar hücreleri lenf nodlarına çekerek uzaklaştırır. Eldeki tek oral ilaç olan bu molekülle iyi sonuçlar elde edilmesine karşın bradikardi, AV blok, cilt ve meme kanseri gibi ciddi risklerinden bahsedilmektedir (104).

Oral cladribine: Bir purin analogu olan bu ilaç lenfositlerde birikip DNA sentezini bozmaktadır. Hem santral sinir sistemindeki hem de periferdeki hücreleri etkilemektedir. CLARITY (105) çalışmasında RRMS hastalarında relaps oranı ve dizabilite progresyonunda azalma izlenmiştir. Rusya ve Avusturalya'da kullanılmasına rağmen henüz FDA onayı alamamıştır.

MS tedavisinde kullanılabilecek diğer ajanlar azotiozin, metotreksat, siklofosfomid, myofenolat, laquinimod, teriflunomid, BG00012, rituximab, daclizumab, alemtuzumab olup bunlarla ilişkili yeterli faz 3 çalışma yok ya da devam etmektedir.

SERVİKAL SPONDİLOTİK MYELOPATİ

Servikal spondilotik miyelopati (SSM) yaşlılarda en sık rastlanan omurilik hastalığı olup travmatik olmayan spastik paraparezi ve tetraparezinin de en sık nedenidir (106). Servikal spondilotik değişiklikler yaşlanmanın doğal bir sonucu olup 40 yaş sonrası görülmekle birlikte özellikle 65 yaş sonrasında % 85 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır. Predispozan faktörler arasında konjenital servikal dar kanal, servikal travma, romatoid artrit,

ağır kaldırma, postür bozukluğuna yol açan işler sayılabilir. Ancak hiçbir etken olmadan da yaşla birlikte gelişebilir (107).

Patogenezi

Servikal spondiloz intervertebral disklerin fragmentasyonu, sıvı içeriğinin azalması ve kollapsı ile omurganın süregelen dejenerasyonu sonucunda ortaya çıkan ilerleyici bir süreçtir. Disklerin dejenerasyonu ile vertebra cisimleri arasındaki hareketlerde artma olur. Sonuçta disk aralığına komşu vertebra cisminin arka yüzeyinde osteofit oluşumu, ligamentum flavumun hipertrofisi ve faset eklemlerindeki ligamental yapının gevşemesi görülür. Hareketin daha fazla olduğu C5-6 ve C6-7' de osteofit oluşumunun daha fazla olmaktadır (108). Böylece önden osteofitlerle, yandan hipertrofik faset eklemleriyle ve arkadan da kalınlaşmış ligamentum flavumla spinal kanal daralır. Kanal içine doğru büyüyen osteofitler ve subluksasyona sekonder olarak ortaya çıkan omuriliğe veya vasküler yapılara bası miyelopati semptomlarının ortaya çıkmasından sorumludur (109).

Omuriliğin yerleştiği spinal kanalın çapı önemli bir patogenetik faktördür. Spinal kanalın ön-arka çapı normal erişkinlerde 17 mm civarındadır. Spinal kanalın ön-arka çapı 14-15 mm den büyük olgularda osteofit ve ligament hipertrofisiyle kanal sıkıştırılsa bile miyelopati pek görülmez. Fakat kanalı konjenital olarak 10-11 mm olan olgularda, küçük bir spondilolitik çıkıntı bile belirgin bir omurilik basısı oluşturabilmektedir (110).

Servikal miyelopatinin şiddeti sadece omuriliğin bası miktarıyla ilişkili değildir. Ciddi omurilik basısı olan olgularda miyelopati semptomları görülmezken ılımlı basısı olan olgularda belirgin miyelopati bulguları izlenebilir. Bunun nedeni birden fazla seviyedeki basının omurilik üzerindeki etkilerinin toplanarak kliniğe yansmasıdır (111).

Omuriliğin vasküler beslenmesi çeşitli sebeplerle bozulmasının SSM patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Her ekstansiyon hareketinde omurilik anteriordan osteofitlerle, posteriordan içeri katlanmış ligamentum flavumla sıkıştırılır ve sıkışma seviyesinde omurilik mikrosirkülasyonunda bozulma olur (110). Bası ve iskemi sonucunda anterior spinal arter ve parankimal arteriollerde kalınlaşma ve hiyalinizasyon ortaya çıkmaktadır (112). En çok etkilenen bölgeler dorsal ve lateral kolonlardır. Kortikospinal traktus iskemik hasarda en çok etkilenen yapı olup kompresyonun kaudalinde değişiklikler gözlenir. Omuriliğin santral bölgesinin drenajını sağlayan anterior median spinal ven ventral osteofitlerin basısı altında kalabilir ve venöz akımının bozulması sonucu miyelopati

gelişebilmektedir. Sonuç olarak, arterial veya venöz akımın bozulması sonucu omurilikte görülen kelebek şekilli nekroz oluşmaktadır (113).

Klinik belirtiler

Klinik belirtiler daha sık olarak erkeklerde ve 5-6 dekatlarda başlar. Klinik genelde sinsi başlangıçlı olup uzun dönem aynı şekilde seyredebilir. Ayrıca ara ara kötüleşmeler izlenebilir. Miyelopati geliştikten sonra tamamen düzelme nadirdir (112).

Klinik tablo boyunda ağrı ve sertleşme, kollarda ağrı ve beceriksizlik, bacaklarda değişen derecede spastisite ile birlikte yürüme zorluğundan oluşur (107,114). Boyun ağrısının nedeni sinir basısı, disk, eklem veya ligament dejenerasyonu ve segmental instabilitedir. Ağrı servikal veya oksipital bölgeye sınırlı kalabileceği gibi omuzlara veya kola yansıyabilir. SSM'li olgularda rastlanan motor kayıp sıklıkla elin intrinsik kaslarıyla triseps kasından başlar. Kronik dönemde atrofi eklenir (115). Üst ekstremitelerdeki motor ve duysal yakınmalara, sinir köklerinin foraminal basısı değil omurilik basısı neden olur. Buna bağlı olarak duysal defisit radiküler bir dağılım göstermeyip ve genellikle bilateralidir. Bazı olgularda sıklıkla bir ya da iki elde başlayan hissizlik ve parestezi ön kol boyunca yayılır (116). Posterior kolon tutulumu nadirdir. Alt ekstremitelerde güçsüzlüğü genellikle kalça fleksörleriyle sınırlıdır. Yürüme karakteristik olarak geniş adımlı ve spastik tarzdadır. Muayene bulguları alt ve üst motor nöron bulgularından oluşmaktadır. Üst ekstremitelerde bası seviyesinde alt motor nöron bulgusu, DTR'lerde azalma ya da kayıp, atrofi ve fasikülasyonlar görülebilir. Lezyon seviyesinin altında birinci motor nöron tutulumuna bağlı güçsüzlük, spastisite, DTR'lerde artış, patolojik refleks izlenir (117).

Görüntülü teşhis yöntemleri

Direkt grafi: SSM olgularında ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntem olduğu için öncelikli olarak tercih edilir. Disk aralıklarının yüksekliği, konjenital anormallikler, travma belirtisi veya osteofitik kemik çıkıntıları görülebilir. Sagittal grafiler ayrıca omurganın dizilimi hakkında cerrahi yaklaşımlara karar vermeye yardımcı olur. Direkt lateral grafilerde spinal cisimlerin düzgünlüğü önemlidir. Fakat bunların kanalın içine yaptıkları bası tespit edilemez (118).

Miyelografi: Suda eriyen noniyonik maddeler ile C1-C2 ya da L3-L4 ponksiyonu yolu ile verilir. Doğru değerlendirme için foramen magnumdan C7'ye kadar lateral, oblik ve

anterior-posterior çekimler yapılmalıdır. Miyelografi invaziv bir yöntemdir ve tanıdaki spesifite değeri düşüktür. Yerini Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MR'ye bırakmıştır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Osteofit, kalsifiye diskler ve omurilik kanalının transvers, ön-arka çap ve şeklinin belirlenmesinde faydalıdır. Kemik kanalın boyutları kesin bir şekilde ölçülebilir iken, servikal omurilik ve sinir kökleri uygun şekilde değerlendirilemez. Bundan dolayı BT'nin servikal spondilozdaki rolü sınırlıdır (119).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): Non-invaziv olup omuriliği direkt olarak gösteren tek ve en çok kullanılan tanı yöntemidir. Aksiyal ve sagittal görüntülemeler ile spinal ve paraspinal anatomi T1 ve T2 sekansları ile detaylı olarak değerlendirilebilir. Sagittal T1 ağırlıklı kesitlerde vertebra cisimleri, intervertebral diskler, omurilik tekal-subaraknoid aralık ve posterior elemanlar incelenirken, aksiyal T1 ağırlıklı kesitler ile intratekal sinir kökleri, omurilik morfolojisi, vertebra cisimleri, posterior elemanlar, intervertebral kanal ve yumuşak dokular değerlendirilir (120). Ayrıca intramedüller lezyonlar da MR ile net olarak tespit edilebilir. BT'ye göre daha uzun tarama zamanı, kalp pili ya da ferromanyetik implant takılmış olgularda kullanılamaması gibi dezavantajları vardır (121,122).

Elektrofizyolojik yöntemler: Klinik ve radyolojik olarak tanımlanmış bulguların elektrofizyolojik karşılığını bulmak için yapılır. Elektromyografi (EMG) servikal bölge incelemelerinde özellikle sinir kökü, pleksus ve perifik sinir lezyonlarını ayırt etmede yardımcıdır. Tanı sırasında faydalanılan diğer elektrofizyolojik yöntemler arasında SEP, MEP bulunur. SEP ve MEP omurilik disfonksiyonlarında direkt değerlendirme yapabildiği için EMG'ye oranla biraz daha üstün gibi görünmektedir. Ürodinamik inceleme de faydalı bilgiler sağlar (123,124).

Ayırıcı tanı

Servikal spondiloz, orta yaşlı olgularda yaygın olarak, yaşlı olgularda ise hemen her zaman görülebilir. Spondilotik basının neden olduğu omurilik disfonksiyonun, omurilik disfonksiyonuna neden olan başka bir hastalığın spondiloz ile ko-insidans göstermesinden ayırt edilmesi gerekir. Bu bazen zor olabilir. Bu hastalıklar şimdi basitçe incelenecektir.

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS): ALS progressif seyreden birinci ve ikinci motor nöron tutulumu ile seyreden dejeneratif bir hastalıktır. Ortalama yaşam süresi 3-5 yıldır ve SSM ile kolayca karıştırılabilir. Her iki durumda da birinci ve ikinci motor nöron bulguları varken, ALS hastalığında birinci motor nöron bulguları her zaman ikinci motor nöron

bulgularının proksimalinde yer alır. ALS'de ayrıca duyu bozukluğu ve sfinkter tutulumu olmaz. ALS'de ayrıca MR'de kortikospinal yollarda artmış intensite izlenebilir (125).

Multipl skleroz: MS'de de omurilik tutulumu olabilir ve SSM gibi klinik tablo gözlenebilir. Ancak gerek klinik ve gerekse de radyolojik bulgular ile kolaylıkla ayırt edilebilir.

Yumuşak disk herniyasyonu: Kırk yaşın altındaki hastalarda yumuşak disk herniyasyonu, spondiloza göre daha yaygın bir miyelopati nedenidir. Klinik belirti ve bulgular spondilozda görülene benzer, ancak hastalığın seyri süratlidir. Yumuşak disk hernisi, spondilotik çıkıntıdan hem BT, hem de MR tetkikiyle kolayca ayırt edilir (115).

Yer kaplayan lezyonlar: İntramedüller veya ekstrapedüller tümör ya da siringomiyeli gibi spinal kanalın yer kaplayan lezyonları MR ile kolayca tanınabilir.

Subakut Kombine Dejenerasyon: Vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı bir dejeneratif durumdur. Klinik genellikle ayaklarda başlayan paretezilerle ortaya çıkar. Vibrasyon ve eklem pozisyon duyulan özellikle ayaklarda azalmıştır. Hem periferik sinirler ve hem de spinal kord tutulumu olur (126). Korda hem arka kordon bulguları ve hem de lateral kord tutulumuna ait bulgular olurken, daha çok servikal bölgenin etkilendiği radyolojik görüntülemelerde izlenir (127). Tanı, düşük serum kobalamin düzeyinin ve yüksek metilmalonik asit ve homosistein düzeyinin tespitiyle konur.

Normal basınçlı hidrosefali: Normal BOS basıncı ve ventriküler dilatasyon ile karakterize bir durumdur. Klinik triadını demans, yürüme apraksisi ve idrar inkontinansı oluşturur. MR'de aksiyal T1 ve T2 ağırlıklı çalışmalarda ventrikülomegali görülür (128).

Yukarıda adı geçen hastalıkların dışında transvers miyelit, herediter spinal musküler atrofi, famiyal spastik parapleji, spinoserebellar dejenerasyon, radyasyon miyelopatisi v.b. hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi

Nörolojik tutulumun ağırlığı, hastalığın ilerleme hızı ve süresi tedavide önemlidir. İmmobilizasyon önemli bir tedavi seçeneğidir. SSM'nin erken belirtilerini gösteren hastalar, boyunluk kullanarak immobilizasyonla tedavi edilebilir. Bu şekilde kısa dönemde nörolojik defisitini ilerlemesini durdurmak veya minör bulguları ortadan kaldırmak mümkündür. Cerrahi risk yüksek ise bu önemli bir alternatif yöntemdir. Ayrıca servikal mobilitiyi azaltmak cerrahi başarıyı da arttırmaktadır. Ancak servikal boyunluk boyun kaslarında atrofi yapar ve uzun

dönemde nörolojik defisitlerin ilerlemesini engelleyemez (115). Mekanik traksiyon servikal immobilizasyonu sağlayan ve nöral foramenleri genişleten bir diğer yöntemdir (129). İzometrik ve kas güçlendirici egzersizler, derin ısı uygulananı, antienflamatuvar ilaç kullanımı da önerilebilir. Cerrahın amacı basıyı kaldırıp, miyelopatinin ilerlemesini önlemektir. Uzun süre devam eden ağır miyelopatide cerrahi fayda sınırlıdır. Erken evrede, yakınmalar geri döndürülebilir durumda iken cerrahi dekompresyon iyi bir seçenektir. Cerrahi tedavinin yakınma başlangıcından sonraki ilk 18 ay içinde yapılması gerektiği, konservatif tedavi ile iyileşme oranının %35, iken cerrahi tedavide bu oranın %43 olduğu ifade edilmiştir (130). Cerrahide uygulanan yöntemler, mikroskopik anterior servikal diskektomi, mikroskopik anterior servikal foraminotomi ile anterior servikal diskektomi ve kadavra kemik grefti ile füzyonudur. Başarılı sonuç, omurilik basısının lokalizasyonu, şiddeti ve seviyesine göre bireyselleştirilmiş cerrahinin titizlikle uygulanmasıyla elde edilir. Yetersiz yanı ya da geç kötüleşmenin nedenleri arasında ise omuriliğin yetersiz dekompresyonu, tedavi edilmeyen bölgelerde spondilozun ilerlemesi, yumuşak disk herniyasyonu, laminektomi memranı oluşması, yanlış tanı, ileri yaş, ağır ve uzun süreli nörolojik fonksiyon kaybı, çok seviyeli tutulum, omurilikte atrofi gibi geri dönüşümsüz patolojilerin oluşmuş olmasıdır (115,131).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji AD EMG ve Uyarılmış Potansiyeller laboratuvarında, 2009-2011 yılları arasında yapıldı. Etik kurul onayı alındı. Nöroloji genel poliklinik ve MS polikliniğine gelen olgular dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılıyor ise çalışmaya davet edildi. Gönüllülük temelinde alınan olgulara yeterli bilgilendirme yapıldı. Kabul eden olgulara yöntem sözlü olarak anlatıldıktan sonra sırası ile uyarılmış potansiyel incelemeleri (SEP ve MEP), klinik bakı, subjektif test olarak (hastanın algıladığı yürüme durumu) 12 soruluk MS yürüme ölçeği (MSYS-12), objektif test olarak MSFC ölçeğindeki 25 adım yürüme zamanı (25-AYZ) ve EDSS ölçeği kullanıldı. Testler çoğunlukla bir oturum sırasında, nadiren de SEP ve MEP için 1 haftayı geçmeyen farklı zaman dilimleri içinde yapıldı.

Dahil Edilme Kriterleri:

Normal olgular için;

- Yapılacak işlemi tolere edebilmesi ve gönüllü olması
- Kraniyal ve spinal kordu etkileyen patolojik süreçleri taşımıyor olması
- Kognitif olarak normal süreçlerde bulunması
- Periferik sinir sistemi tutuluğu olmaması
- Epilepsi hikayesi, kafa içi metal obje varlığı (anevrizma klipsi, kurşun parçaları, koklear implant...vs), kalp pili ya da intrakardiyak uzanımlı cihazların olmaması (ilaç pompası)

MS olguları için;

- Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olması
- EDSS skoru 0 - 6.5 arasında olması
- Son 2 ay içinde yeni atak geçirmemiş olması
- Yapılacak işlemi tolere edebilmesi ve gönüllü olması
- Epilepsi hikayesi, kafa içi metal obje varlığı (anevrizma klipsi, kurşun parçaları, koklear implant..vs), kalp pili ya da intrakardiyak uzanımlı cihazların olmaması (ilaç pompası)

Myelopati olguları için;

- Myelopati klinik ve radyolojik görünümü olması
- Yapılacak işlemi tolere edebilmesi ve gönüllü olması
- EDSS skoru 0 - 6.5 arasında olması
- Epilepsi hikayesi, kafa içi metal obje varlığı (anevrizma klipsi, kurşun parçaları, koklear implant..vs), kalp pili ya da intrakardiyak uzanımlı cihazların olmaması (ilaç pompası)

Dışlama Kriterleri:

Normal olgular için;

- Yapılacak işlemi tolere edemeyecek olması
- Kognitif süreçlerin anormal olması
- Periferik sinir sistemi tutulmuş olması
- Kraniyal ve spinal kordu etkileyen patolojik süreçler taşıması
- Epilepsi hikayesi, kafa içi metal obje varlığı (anevrizma klipsi, kurşun parçaları, koklear implant..vs), kalp pili ya da intrakardiyak uzanımlı cihazların varlığı (ilaç pompası)

MS olguları için;

- Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almamış olması
- EDSS skoru 6.5'tan yüksek olması
- Son 2 ay içinde yeni atak geçirmiş olması
- Yapılacak işlemi tolere edemeyecek olması
- Epilepsi hikayesi, kafa içi metal obje varlığı (anevrizma klipsi, kurşun parçaları, koklear implant..vs), kalp pili ya da intrakardiyak uzanımlı cihazların varlığı (ilaç pompası)

Myelopati olguları için;

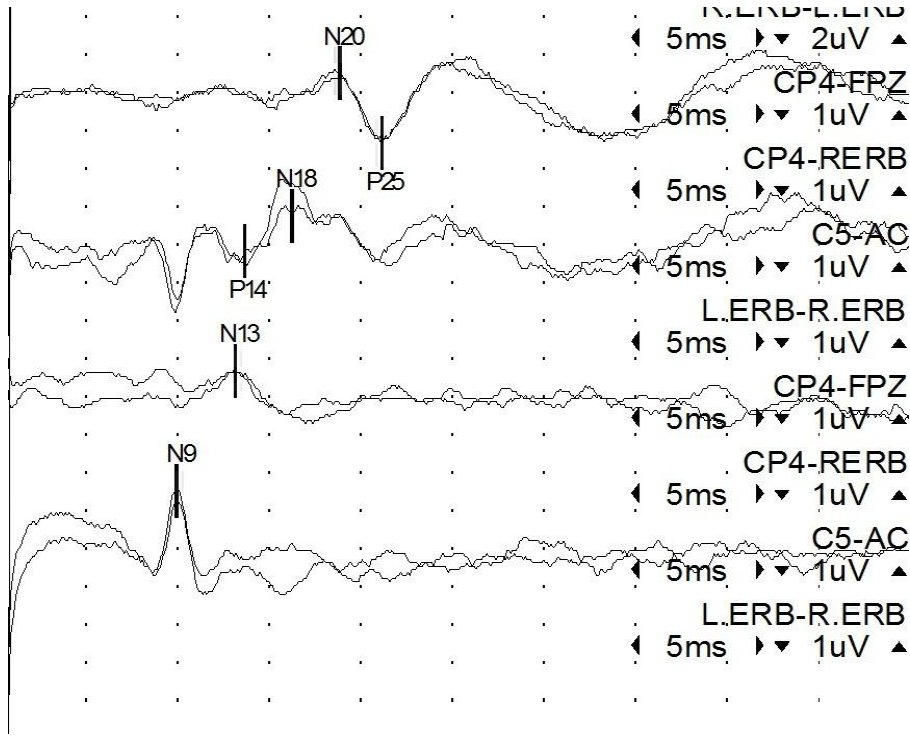
- Yapılacak işlemi tolere edemeyecek olması
- EDSS skoru 6.5'tan yüksek olması
- Yürümenin myelopati dışında ortopedik bir nedenle bozulmuş olması
- Epilepsi hikayesi, kafa içi metal obje varlığı (anevrizma klipsi, kurşun parçaları, koklear implant..vs), kalp pili ya da intrakardiyak uzanımlı cihazların varlığı (ilaç pompası)

Çalışma süreci boyunca ortam sıcaklığının 26 °C , vücut sıcaklığının ise 32 °C'nin üzerinde olması sağlandı.

SEP Çalışması

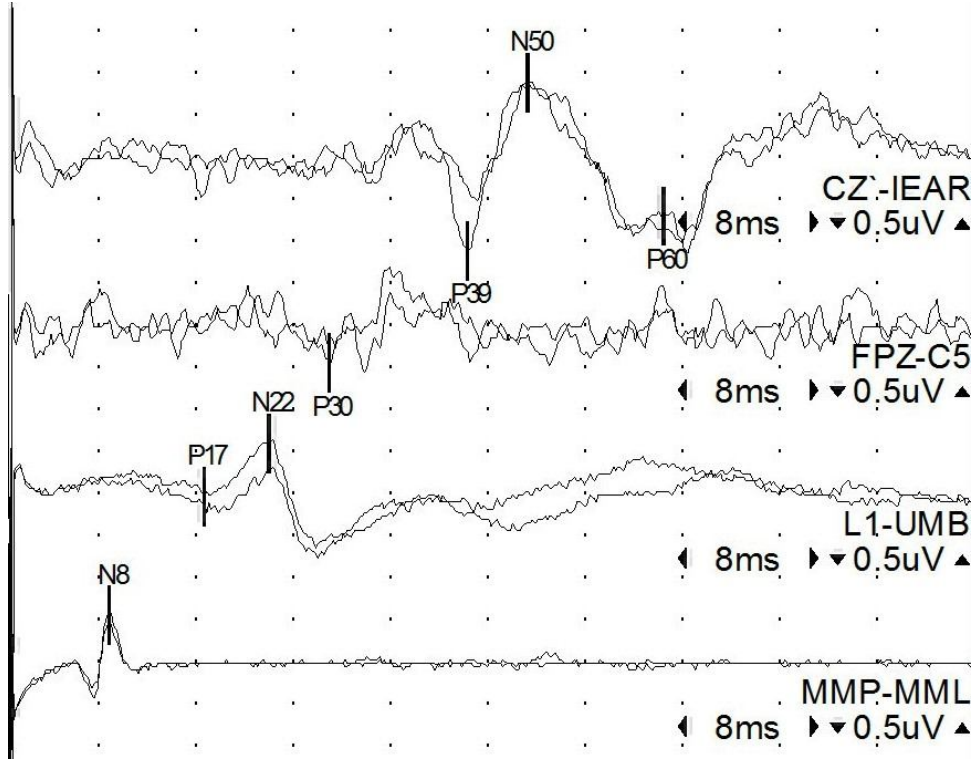
Çalışmada VikingSelect™ Version 11.1 (Viasys™ Healthcare) cihazı kullanıldı. Kayıtlamalarda 9 mm çaplı Ag/AgCl₃ yüzeyel elektrodlar kullanıldı. Sefalik kayıtlamalar için lokalizasyonlar 10-20 elektrod kayıtlama sistemine göre inion-nasion arası ile her iki interaurikular mesafe ölçülerek saptandı. Dört ekstremitenin de uyarılması ile elde edilen periferik, spinal ve kortikal yanıtlar kayıt edildi. Non sefalik ve sefalik kayıtlamalar sağ median sinir SEP kaydı için şu çiftlerden oluşturuldu. CP3-FPz; CP3-ERB_{KL}; C5-Anterior servikal; ERB_{IL}-ERB_{KL}. Sağ tibial sinir SEP kaydın için ise çiftler şu şekilde idi. CPz-Ei; FPz-C5; L1-Umblikus; Popliteal fossa-politeal fossa medial. Toprak elektrod kayıt ile stimulator elektrod arasına yerleştirilirken, kayıt elektrod direnci 5 kΩ'un altında tutuldu. Uyarı için parmakta minimal hareket oluşturan, hastayı rahatsız etmeyen, 0,2 ms süreli kare dalga 2 Hz frekansında verildi. Tarama zamanı üst ekstremité için 50 ms, alt ekstremité için 80 ms; duyarlılık farklı kanallarda 0,2 ile 2 mikrovolt/divizyon idi. Filtre değerleri 30 Hz-3 KHz aralığında idi. Kayıt süresince tüm elektrodlar hasta üzerine yapışkan bantlar ve de cırt bant ile sabitlendi. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken üst ekstremité için 500 yanıt, alt ekstremité için 1000 yanıt ortalaması alındı ve işlem 2 kez tekrar edildi. Ölçümler süperpoze edilmiş yanıtlar üzerinden işaretlendi ve hesaplandı.

Üst ekstremitéde median SEP çalışmasında N9 pleksus potansiyeli olgularda periferik iletimin durumunu belirlemek için kullanıldı. Bilek-Erb noktası ölçülerek sinir ileti hızı bulundu. N13 servikal kord-kuneat nükleus potansiyeli, P14 servikomedüller bileşke potansiyeli, N18 talamik nükleus potansiyeli, N20 parietal, P25 frontal korteks potansiyelleri elde edildi. N13-N18 subkorteks iletim zamanı, P14-N20 intrakraniyal iletim zamanı, N13-N20 santral iletim zamanı değerleri bulundu. Ayrıca N20 amplitüd değeri, iki taraf arası amplitüd oranı, N9-N20, N13-P14, P14-N18, N20-P25 aralık değerleri de hesaplandı (Şekil 1, Tablo XII-XIII).



Şekil 1. Normal kontrol olgusunda sol üst ekstremitde de 2 kez çalışılmış ve süperpoze edilmiş trase üzerinden latans değerlerinin işaretlenmesi.

Alt ekstremitde tibial SEP çalışmasında N8 popliteal fossa potansiyeli olgularda periferik iletimin durumunu belirlemek için kullanıldı. Medial malleol-Popliteal fossa arası ölçülerek periferik sinir ileti hızı bulundu. P17 lumbosakral pleksus, N22 kord gri cevher potansiyeli, P30 servikomedüller bileşke potansiyeli, P39 paryetal korteks potansiyeli, N50 ve P60 potansiyelleri işaretlendi. N22-P30 spinal iletim zamanı, P30-P39 intrakraniyal iletim zamanı ve N22-P39 santral iletim zamanı değerleri hesaplandı. Ayrıca P39 amplitüd değeri, iki taraf arası amplitüd oranı, P17-P30, P17-P39, P39-N50, P39-P60, N50-P60 aralık değerleri de hesaplandı (Şekil 2, Tablo XIV-XV).



Şekil 2. Normal kontrol olgusunda sağ alt ekstremitde de 2 kez çalışılmış ve süperpoze edilmiş trase üzerinden latans değerlerinin işaretlenmesi.

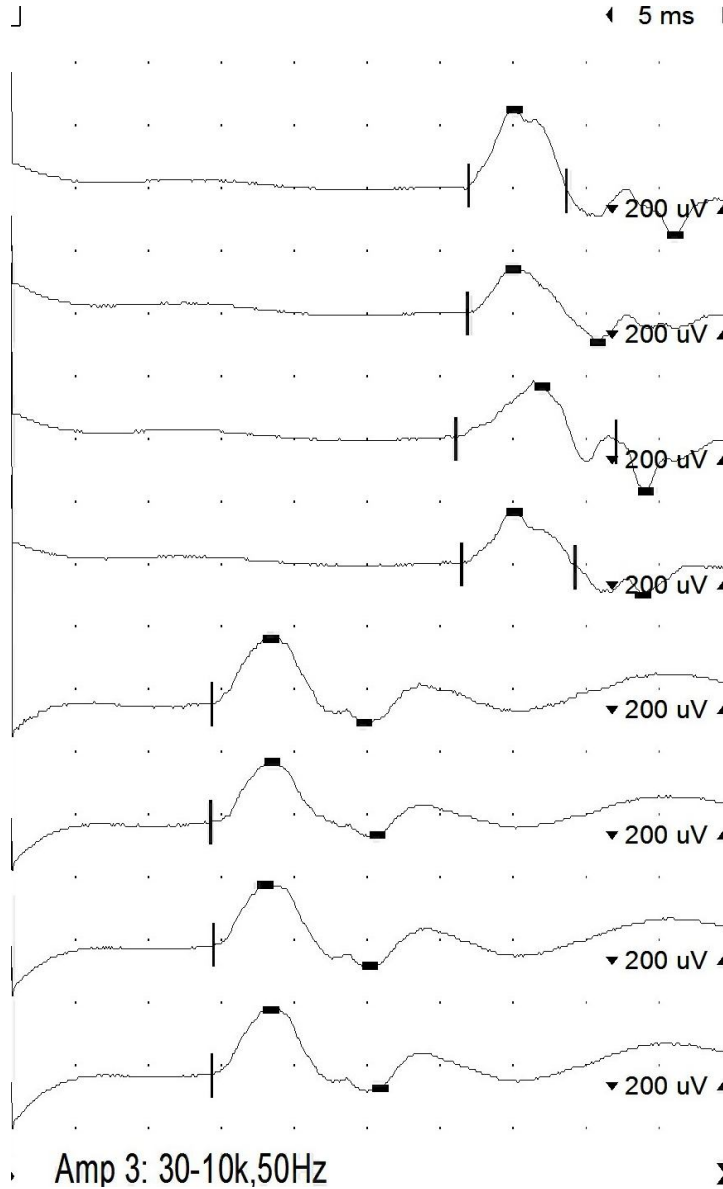
MEP Çalışması

Çalışmada Magstim Rapid2 manyetik stimulator cihazı ile VikingSelect™ Version 11.1 (Viasys™ Healthcare) cihazı kullanıldı. Kayıt elektrodu üstte her iki tenar kas üzerine, altta ise her iki tibialis anterior kasları üzerine kas göbeği-tendon bağlantısı ile yerleştirildi. Yüzeysel EMG kaydı için frekans aralığı 10 Hz, 10 KHz arası idi.

İstirahat motor eşik saptanması, manyetik stimulator toplam çıkış gücünün yarısı seviyesinden başlanarak % 2-3'lük artışlar ile 50-100 mikrovolt/divizyon ekranında 10 uyarının yarısında 50 mikrovoltun üzerinde yanıtların bulunması ile saptandı. Bu değer çıkış gücü benzer şekilde azaltılarak yapılan inceleme sırasında amplitüdün kaybolduğu değerin saptanması ile de re-test edildi. Toplamda yaklaşık 15-25 uyarı verildi.

Kortikal motor uyarım, istirahat motor eşiğin % 125'i seviyesinde ve kas tam istirahat halinde iken, ilişkili kortikal yüzey üzerinde halkasal koil kullanarak (dış çapı 130 mm-iç çapı 50 mm) yapıldı. Uyarım sağ hemisfer üzerinde saatin tersi yönünde, sol hemisfer üzerinde ise saat yönünde dönen akım ile verildi. Servikal ve lumbal köklerden verilen uyarımlar ile bulunan periferik iletim zamanı, kortikal iletim zamanından çıkarılarak o

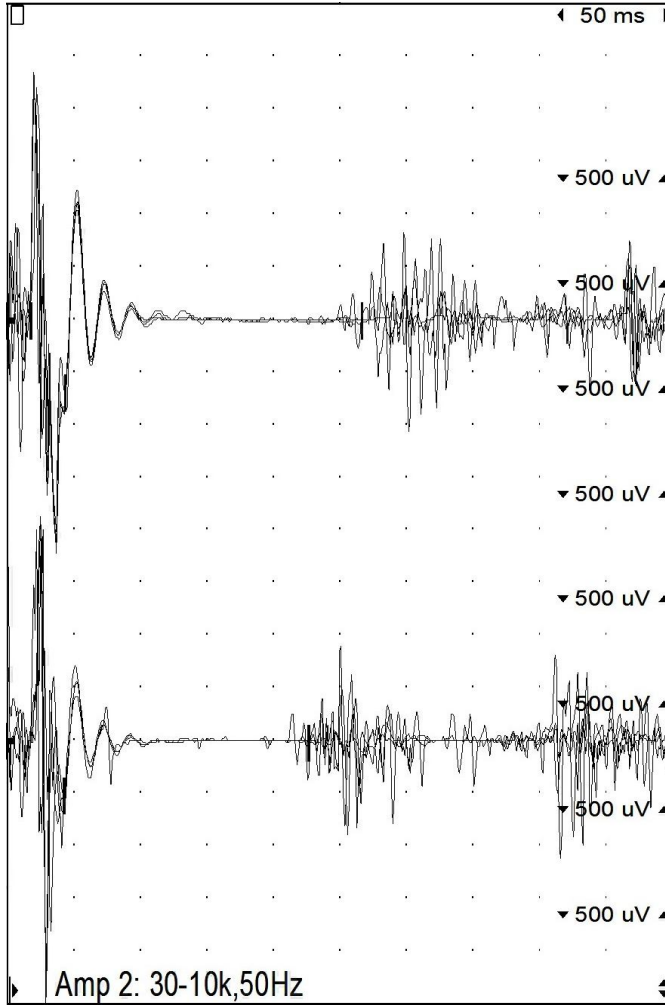
ekstremiteler için santral motor gecikme zamanı bulundu (132,133,134,135,136). Ayrıca üst ve alt ekstremiteler için minimum kortikal M yanıtı latansı dikkate alındı (Şekil 3).



Şekil 3. Normal kontrol olgusunda sağ alt ekstremitelerde 4 kez çalışılmış kortikal ve spinal M yanıtlarının görünümü.

Her iki tenar bölge maksimum kası halinde iken önce sol, sonra da sağ hemisferin ilişkili kortikal alanından uyarılar verilerek eş zamanlı kontralateral tenar bölgede gözlenen sessiz periyod ile ipsilateral tenar bölgede gözlenen kallozal inhibisyon süresi elde edildi. Sessiz periyodu M yanıtı başlangıcı ile transkallozal inhibisyonun başladığı yer arası zaman korpus kallozum geçiş zamanı değerini verdi. Bu çalışmada izlenen başlangıç ve bitiş zamanları ile elde edilen süre değerleri hesaplandı. Ayrıca eş zamanlı çalışılan sessiz periyod-

transkallozal inhibisyon süresi oranı, ekstremiteler arası sessiz periyod ve transkallozal inhibisyon süre oranları (üst ve alt kendi içinde sağ- sol olarak) hesaplandı.



Şekil 4. Normal kontrol olgusunda sağ (üstteki trase) ve sol (alttaki trase) ekstremitede eş zamanlı alınan kayıtlarda kortikal uyarım ile elde edilen üstte sessiz periyod ve altta transkallozal inhibisyon süresi görülmektedir. Her bir örnek 4 kez çalışılmış ve yanıtlar süperpoze edilmiştir.

Kortikal uyarım ile elde edilen M yanıtı amplitüdünün, kasta izlenen periferik M yanıtı amplitüdüne oranlanıp yüzde değerinin alınması ile kortikal-periferik M yanıtı yüzdesi bulundu.

Üst ve alt ekstremitede eşik değer yüzdesi, kortikal periferik M yanıtı yüzdesi, kallozal geçiş zamanı, sessiz periyod- transkallozal inhibisyon başlangıç ve bitiş anormallikleri ile süre ve oran anormallikleri, santral motor gecikme değeri ve minimum kortikal M yanıtı latansı değerleri MEP yanıtı için alınan parametrelerdi. Kallozal geçiş

zamanı için sessiz periyod M yanıtı başlangıcı ile transkallozal inhibisyon başlangıcı arasındaki süre değeri hesaplandı.

Yukarıda tanımlanan SEP ve MEP'e ait parametrelerin sınır değerleri (normal dağılan değerler için $Ort \pm 2,5$ SD; normal dağılmayan değerler için % 5-95 persentil değerleri) normal olgulardan elde edildi. Normal sınırlar içindeki değerlere 0 puan verilirken, kayıp olan ya da patolojik olan değerlere 1 puan verildi. NK, MEP çalışmasında eşik değer, santral motor gecikme, MEP kortikal M latansı, kontrateral sessiz periyod süresi, ipsilateral transkallozal inhibisyon süresi, kallozal geçiş süresi gibi değerler ve değerlere ait oranlar hesaplandı. Burada normal olan değerler 0 puan alırken, kayıp ya da patolojik olan değerlere 1 puan verildi. Bu işlem normal kontrol (NK), MS ve Myelopati (M) grubunda yapıldı, olguların aldığı puanlar bulundu.

12 Soruluk MS Yürüme Skalası (MSYS-12)

MS'de hasta temelli yürüme durumunu gösteren bir test olarak geliştirildi (137). Yeniden üretilebilirliği % 78'in üzerinde iken, güvenilirliği % 94'ün üzerinde idi. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmamış olan bu test, alsında kendi kendine yanıtlanan bir test olmasına rağmen, bu çalışmada sorulan sorulara yanıt alınması yolu ile yapıldı. Ölçeğe ait sorular aşağıda verildi. Bu sorulara hastanın Hiç yok (1), Biraz (2), Orta derecede (3), Ağır (4), Çok ağır (4) şeklinde yanıtlar vermesi istendi.

Sorular...

Son 2 hafta içinde ...

Yürümede sınırlılık var mı?

Koşmada sınırlılık var mı?

Merdiven inme ve çıkmada sınırlılık var mı?

İş yaparken ayakta durmak daha zor geliyor mu?

Dikilirken ya da yürürken dengede sınırlılık var mı?

Uzaklara yürümede sınırlılık var mı?

Yürümek için daha fazla güç harcıyor musunuz?

Evde iş yaparken destek ihtiyacı duyuyor musunuz?

Sokakta gezerken destek ihtiyacı duyuyor musunuz?

Yürümeniz yavaşladı mı?

Yürümenizdeki yumuşaklık - kolaylık ne kadar etkilendi?

Yürümeye konsantre olmanız gerekiyor mu?

25 Adım Yürüme Zamanı (25-AYZ)

Olgularda 25 adımlık mesafeyi geçiş zamanları, protokolde belirtildiği gibi 2 kez yaptırılmış yürümenin ortalama değerini alınması ile yapıldı. Bu testte yürüme hızı elde edilmeden sadece yürüme zamanları kullanıldı.

Modifiye Asworth Skalası (MAS)

Kalça ve diz eklemlerindeki fleksiyon-ekstansiyonu ile kalça eklemi adduksiyon-abduksiyon hareketleri sırasında izlenen alt ekstremité spastisite puanları hesaplandı. Üç eklem hareketi x 2 taraf x 5 puan=30 puan (maksimum) üzerinden değerlendirildi. Altta verilen değerlendirme kriterleri kullanıldı.

0. (0) Tonus artışı yok

1. (1) Hareket açıklığının sonunda yakalama ve gevşeme veya minimal bir direnç ile karakterize hafif tonus artışı mevcut

1. (2) Eklem hareket açıklığının yarıdan azı boyunca, minimal direncin izlendiği hafif kas tonusu artışı mevcut

2. (3) Kas tonusu tüm eklem hareket açıklığı boyunca ve daha fazla artmış, fakat eklemler kolayca hareket ettirilebiliyor

3. (4) Pasif hareketi zorlaştıran belirgin tonus artışı mevcut

4. (5) Etkilenen kısımlar fleksiyon ve ekstansiyonda rijit

EDSS

Kurtzke tarafından geliştirilen 8 farklı fonksiyonel sistemin değerlendirilmesi ile elde edilen MS olgularında dizabileyi derecelendirmek için kullanılan bir ölçektir (138). 0-10 arasında puan alan olgularda puanlama pramidal, serebellar, beyin sapı, duyusal, mesane ve barsak, vizüel sistem gibi fonksiyonel sistemlerin ve ambulasyon durumunun değerlendirilmesi ile hesaplandı. Ölçek genel bilgiler bölümünde verilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 26 NK, 28 MS ve 13 M olgusu alındı. Demografik özelliklerden yaş, boy, vücut kitle indeksi (BMİ) değerleri normal dağılım özellikleri gösterirken, MSYS-12, 25-AYZ, MAS, EDSS değeri, EDSS motor fonksiyonel sistem değeri (EDSS-MF), EDSS ambulasyon değeri (EDSS-A) normal dağılım özellikleri göstermedi. Normal dağılılan parametrelerde Oneway ANOVA yöntemi ile önce gruplar arası fark ve ardından post-hoc analiz yöntemi (Scheffe) ile grup içi farklılık arandı (Tablo IX). Myelopati olguları MS ve NK olgularından daha yaşlı iken MS olguları ile NK olguları benzer yaş grubunda idi. Boy ve BMİ değerleri farklılık göstermedi.

Tablo IX. Normal kontrol, multipl skleroz ve myelopati olgularında yaş, boy ve BMİ değerleri.

Parametre	Grup	N	Ort.	Std. Dev.	Min.	Maks.	p*	Post hoc analiz	p**
Yaş	NK	26	39,27	8,013	28	57	0,0001	NK-MS	0,388
	MS	28	35,64	9,138	21	60		NK-M	0,0001
	M	13	60,08	13,054	42	83		MS-M	0,0001
Boy (cm)	NK	26	167,85	7,320	153	183	0,476		
	MS	28	165,36	8,991	150	180			
	M	13	165,15	8,754	150	180			
Vücut kitle indeksi	NK	26	25,727	4,689	19,5	40,4	0,126		
	MS	28	24,355	4,280	18,5	36,8			
	M	13	27,744	6,48	19,1	44,2			

Normal kontrol (NK), multipl skleroz (MS) ve myelopati (M); vücut kitle indeksi (BMİ); Oneway ANOVA*; Scheffe**

Sayı (n), Ortalama (Ort.), Standart Deviasyon (Std. Dev.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.).

Normal dağılım göstermeyen olgularda gruplar arası fark Kruskal Wallis testi ile ve ardından grup içi farklılıklar ikili karşılaştırma testlerinden Mann-Whitney U testi ile arandı (Tablo X). Tüm gruplar göz önüne alındığında MSYS-12, MAS, EDSS, EDSS-MFS değerleri gruplar arasında farklı idi. İkili karşılaştırmalar için $p < 0,166$ değeri sınır olarak alındı. 25-AYZ sadece myelopati ile normal olgular arasında farklı bulundu. EDSS AS değeri ise MS ve NK olgularının benzer, myelopati olgularının ise hem NK grubundan ve hem de MS grubundan farklı olduğunu ortaya koydu.

Tablo X. Normal kontrol, multipl skleroz ve myelopati olgularında MS yürüme ölçeği (MSYS-12), 25 adım yürüme zamanı (25-AYZ), Modifiye Asworth skalası (MAS), EDSS, EDSS Motor fonksiyonel skala (EDSS-MFS), EDSS ambulasyon skala (EDSS AS) değerleri.

Parametre	Grup	n	Ort.	Median	Min.	Maks.	p*	Post hoc analiz	P**
MSYS-12	NK	26	13,42	12	12	31	0,0001	NK-MS	0,0001
	MS	28	22,17	20,5	12	48		NK-M	0,0001
	M	13	35,46	40	12	60		MS-M	0,012
25-AYZ	NK	26	5,60	5,3	4,2	9,2	0,007	NK-MS	0,058
	MS	28	6,27	5,62	4,5	11,5		NK-M	0,004
	M	11	7,69	7,2	5	10,9		MS-M	0,046
MAS	NK	26	0	0	0	0	0,0001	NK-MS	0,007
	MS	28	0,85	0	0	8		NK-M	0,0001
	M	13	4,76	5	0	10		MS-M	0,0001
EDSS	NK	26	0,26	0	0	4	0,0001	NK-MS	0,0001
	MS	28	2,51	1,75	0	6		NK-M	0,0001
	M	13	4,57	5	1,5	8		MS-M	0,004
EDSS-MFS	NK	26	0	0	0	0	0,0001	NK-MS	0,0001
	MS	28	0,67	0	0	3		NK-M	0,0001
	M	13	2,38	2	1	5		MS-M	0,0001
EDSS AS	NK	26	0,15	0	0	4	0,0001	NK-MS	0,018
	MS	28	1,03	0	0	5		NK-M	0,001
	M	13	3,07	3	0	8		MS-M	0,016

Normal kontrol (NK), multipl skleroz (MS) ve myelopati (M); Kruskal Wallis testi*; Mann-Whitney U testi**
Sayı (n), Ortalama (Ort.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.)

Gruplar arası cinsiyet dağılımı ki-kare analizi ile araştırıldı ve farklılık izlenmedi (Tablo XI).

Tablo XI. Normal kontrol, multipl skleroz ve myelopati olgularında cinsiyet dağılımı

Parametre	Grup	Kadın	Erkek	P*
Cinsiyet	NK	15	11	0,390
	MS	17	11	
	M	5	8	

Ki-kare testi*; Normal kontrol (NK), multipl skleroz (MS) ve myelopati (M)

NK olgularında median sinir uyarımı ile elde edilen üst ekstremité SEP değerleri ve limit tanımlamaları Tablo XII ve XIII’de ifade edildi. Benzer olarak alt ekstremité tibial sinir uyarımı ile elde edilen değerler de Tablo XIV ve XV’de verildi.

Tablo XII. Normal kontrol olgularında sağ üst ekstremité SEP değerleri.

Parametre	n	Min.	Maks.	Ort.	Std. Dev.	Limit
Bilek pleksus arası hız*	26	38	73	6,13	0,62	45,86
N9 latans**	26	8,4	10,7	9,55	0,57	10,98
N13 latans	26	10,5	13,8	12,46	0,86	14,60
P14 latans	23	12,6	15,6	13,97	0,85	16,10
N18 latans	25	14,6	18,2	16,44	0,92	18,74
N20 latans	26	16,3	20,5	18,47	1,10	21,21
P25 latans	26	19,1	23,5	21,10	1,07	23,76
N20 amplitüd***	26	0,50	8,09	2,76	1,81	
Kord-subkortek arası iletim zamanı** (N13-N18)	25	2,9	5,7	3,97	0,74	5,82
Kord-kortek arası iletim zamanı (N13-N20)	26	4,8	7,2	6,01	0,59	7,48
İntrakraniyal iletim zamanı (P14-N20)	23	3,2	6,5	4,60	0,82	6,64
Parietal-frontal korteks iletim zamanı (N20-P25)	26	1,5	4,1	2,63	0,62	4,19
Pleksus –kortek arası zamanı (N9-N20)	26	7,7	11,5	8,92	0,82	10,96
Kord-servikomedüller bileşke zamanı (P14-N13)	23	0,4	3	1,38	0,62	2,93
Servikomedüller bileşke-subkortek arası (P14-N18)	22	1,3	3,9	2,48	0,77	4,40
Parietal-frontal iletim zamanı (N20-P25)	26	1,5	4,1	2,63	0,62	4,19

Sayı (n), Ortalama (Ort.), Standart Deviasyon (Std. Dev.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.), *hız birimi m/sn, **latans ve iletim zamanı birimi milisaniye, ***amplitüd birimi mikrovolt.

Tablo XIII: Normal kontrol olgularında sol üst ekstremité SEP değerleri.

Parametre	n	Min.	Maks.	Ort.	Std.	Limit
-----------	---	------	-------	------	------	-------

					Dev.	
Bilek pleksus arası hız*	26	38	73	6,13	0,60	46,37
N9 latans**	26	8,5	10,5	9,55	0,53	10,88
N13 latans	25	10,5	13,7	12,37	0,88	14,56
P14 latans	23	12,5	15,6	13,88	0,88	16,08
N18 latans	25	14,9	18,2	16,59	0,87	18,77
N20 latans	26	16,7	20,3	18,41	0,96	20,82
P25 latans	26	19,3	24,2	21,15	1,15	24,04
N20 amplitüd***	26	0,29	4,84	2,15	1,20	
Kord-subkortex arası iletim zamanı** (N13-N18)	24	3,1	6,3	4,20	0,87	6,38
Kord-kortex arası iletim zamanı (N13-N20)	25	4,7	7,3	6,03	0,62	7,58
İntrakraniyal iletim zamanı (P14-N20)	23	3,2	6,3	4,71	0,92	7,01
Parietal-frontal korteks iletim zamanı (N20-P25)	26	1,7	5,5	2,74	0,84	4,84
N20 amplitüd oranı (Sağ N20 amp/Sol N20 amp)	26	0,47	2,87	1,34	0,48	
Pleksus –kortex arası zamanı (N9-N20)	26	7,7	11,2	8,86	0,73	10,69
Kord-servikomedüller bileşke zamanı (P14-N13)	22	0,3	3,4	1,32	0,84	3,42
Servikomedüller bileşke-subkortex arası (P14-N18)	22	1,8	4,1	2,79	0,72	4,59
Parietal-frontal iletim zamanı (N20-P25)	26	1,7	5,5	2,74	0,84	4,84
Sayı (n), Ortalama (Ort.), Standart Deviasyon (Std. Dev.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.), *hız birimi m/sn, **latans ve iletim zamanı birimi milisaniye, ***amplitüd birimi mikrovolt.						

Tablo XIV. Normal kontrol olgularında sağ alt ekstremitte SEP değerleri.

Parametre	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. Dev.	Limit
Malleol-poplitea arası hız*	26	37	54	4,30	0,48	31,02

N8 latans**	26	6,4	10,2	8,51	0,89	10,73
P17 latans	21	14,6	19,6	16,98	1,41	20,50
N22 latans	26	18,8	24,3	21,77	1,55	25,64
P30 latans	21	23,6	32,4	27,88	2,32	33,69
P39 latans	26	32,7	42,0	37,45	2,88	44,65
N50 latans	26	38,8	48,8	43,74	2,75	50,61
P60 latans	26	45,5	58,3	53,80	3,34	62,14
P39 amplitüd***	26	0,37	2,91	1,40	0,79	
Kord-servikomedüller bileşke ileti zamanı** (N22-P30)	21	4,5	10,3	6,38	1,50	10,14
Kord-korteks arası ileti zamanı (N22-P39)	26	11,5	20,0	15,68	2,21	21,22
Bacak intrakraniyal ileti zamanı (P30-P39)	21	4,7	13,0	8,86	1,92	13,65
P39-N50 arası ileti zamanı	26	3,8	8,4	6,29	1,38	9,73
P39-P60 arası ileti zamanı	26	10,1	19,5	16,35	2,59	22,83
N50-P60 arası ileti zamanı	26	4,0	13,3	10,07	2,16	15,46
Pleksus-servikomedüller bileşke zamanı (P17-P30)	19	8,1	13,8	10,88	1,61	14,91
Pleksus-kortex arası zamanı (P17-P39)	21	16,3	24,3	20,21	2,48	26,40

Sayı (n), Ortalama (Ort.), Standart Deviasyon (Std. Dev.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.), *hız birimi m/sn, **latans ve iletim zamanı birimi milisaniye, ***amplitüd birimi mikrovolt.

Tablo XV: Normal kontrol olgularında sol alt ekstremitte SEP değerleri.

Parametre	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. Dev.	Limit
Malleol-poplitea arası hız*	21	36	54	4,40	0,50	31,56
N8 latans**	26	6,8	10,8	8,51	0,97	10,92
P17 latans	18	15,1	20,7	17,29	1,56	21,18
N22 latans	25	18,9	24,4	21,88	1,50	25,63
P30 latans	20	24,4	31,9	27,84	2,14	33,19

P39 latans	26	32,8	42,5	37,65	2,89	44,87
N50 latans	26	37,1	47,8	43,87	3,05	51,50
P60 latans	25	44,6	59,2	54,22	3,95	64,09
Parametre	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. Dev.	Limit
Sağ tenar periferik M yanıtı latansı*	26	2,5	4,9	3,23	0,47	4,39
Sol tenar periferik M yanıtı latansı	26	2,4	4,3	3,24	0,44	4,35
Sağ bacak periferik M yanıtı latansı	26	2,5	4,4	3,17	0,52	4,47
P39 amplitüd***	26	0,15	3,97	1,47	1,04	
Kord-servikomedüller bileşke ileti zamanı** (N22-P30)	19	4,0	8,4	6,08	1,37	9,52
Kord-korteks arası ileti zamanı (N22-P39)	25	11,0	19,7	15,72	2,24	21,32
Bacak intrakraniyal ileti zamanı (P30-P39)	20	5,6	11,8	9,04	1,85	13,67
P39-N50 arası ileti zamanı	26	4,1	9,2	6,22	1,29	9,46
P39-P60 arası ileti zamanı	25	10,7	21,4	16,38	3,09	24,11
N50-P60 arası ileti zamanı	25	4,0	14,8	10,08	2,88	17,27
Pleksus-servikomedüller bileşke zamanı (P17-P30)	14	8,7	12,4	10,06	0,97	12,50
Pleksus-kortex arası zamanı (P17-P39)	18	16,3	24,3	19,77	2,63	26,34
P39 amplitüd oranı (Sağ P39 amp/Sol P39 amp)	26	,29	4,72	1,35	0,98	
Sayı (n), Ortalama (Ort.), Standart Deviasyon (Std. Dev.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.), *hız birimi m/sn, **latans ve iletim zamanı birimi milisaniye, ***amplitüd birimi mikrovolt.						

Periferik sinir uyarımı ile elde edilen M yanıtı latans değerleri normal dağılım göstermiş ve elde edilen limit değerleri (Ort. $\pm$ 2,5 SD) Tablo XVI'da verilmiştir.

Sol bacak periferik M yanıtı latansı	26	2,6	4,6	3,41	0,49	4,63
--------------------------------------	----	-----	-----	------	------	------

Tablo XVI. Normal kontrol olgularında median ve fibular sinir uyarımı ile elde edilen periferik yanıtların latans değerleri.

Sayı (n), Ortalama (Ort.), Standart Deviasyon (Std. Dev.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.), *latans birimi milisaniye.

SEP ve MEP yanıtında elde edilen ve normal dağılım özelliği göstermeyen değerlere ait veriler ve limit değerleri Tablo XVII’de verildi. SEP amplitüd değerleri ile sağ/sol amplitüd oranları; kortikal ve periferik uyarım ile elde edilen M yanıtı değerleri ile oranları; kortikal uyarım sırasında elde edilen eşik değer yüzdeleri; sessiz periyod ile transkallozal inhibisyon başlangıç-bitiş zamanları; sessiz periyod ile transkallozal inhibisyon süreleri ve birbirine oranları; korpus kallozum geçiş zamanları; sessiz periyod/transkallozal inhibisyon süresi oranları için limit değeri olarak % 5-95 yüzdelerik değerleri sınır değeri olarak alındı.

Tablo XVII. SEP N20-P39 amplitüd değerleri, sağ/sol amplitüd oranları, kortikal ve periferik M yanıtı amplitüd değerleri, kortikal/periferik M yanıtı amplitüd oranı yüzde değerleri, kortikal eşik değer yüzdesi, sessiz periyod (SP) ile ilişkili parametreler, transkallozal inhibisyon (TKİ) ile ilişkili parametreler, korpus kallozum (KK) geçiş süresi değerleri, sessiz periyod/transkallozal inhibisyon süre oranları.

Parametre	n	Min.	Maks.	Ort.	Std. Dev.	(% 5) Alt limit	(% 95) Üst Limit
Sağ N20 amplitüd	26	0,5	8,09	2,76	1,81	0,56	7,4
Sol N20 amplitüd	26	0,29	4,84	2,15	1,2	0,34	4,7
Sağ P39 amplitüd	26	0,37	2,91	1,40	0,79	0,41	2,81
Sol P39 amplitüd	26	0,15	3,97	1,48	1,04	0,16	3,65
Sağ/Sol N20 amplitüd oranı	26	0,47	2,87	1,34	0,48	0,57	2,58
Sağ/Sol P39 amplitüd oranı	26	0,29	4,72	1,35	0,98	0,36	4,29
Sağ tenar kortikal M amplitüdü	26	0,18	4,85	1,14	1,15	0,19	4,3
Sol tenar kortikal M amplitüdü	26	0,15	3,63	1,22	0,88	0,16	3,29
Sağ bacak kortikal M amplitüdü	26	0,05	0,7	0,31	0,15	0,07	0,63
Sol bacak kortikal M amplitüdü	26	0,08	0,48	0,24	0,12	0,09	0,47
Sağ tenar periferik M amplitüdü	26	7,6	24,9	15,62	4,57	7,71	23,71
Sol tenar periferik M amplitüdü	26	8,3	23,2	14,35	3,55	8,48	21,94
Sağ bacak periferik M amplitüdü	26	2	5,8	3,61	0,98	2	5,63
Sol bacak periferik M amplitüdü	26	1,6	6,3	3,36	1,02	1,74	5,74
Sağ tenar kortikal/periferik M oranı	26	0,8	25,4	7,24	6,64	1,09	25,07
Sol tenar kortikal/periferik M oranı	26	1	26,1	9,28	7,53	1,08	25,94
Sağ bacak kortikal/periferik M oranı	26	1,2	19,6	8,89	4,43	1,96	17,97

Sol bacak kortikal/periferik M oranı	26	2,4	20,6	7,75	4,63	2,48	18,66
Sağ tenar eşik değer yüzdesi	26	34	64	52,88	7,65	35,4	63,3
Sol tenar eşik değer yüzdesi	26	36	89	55,38	11,92	36,35	82,7
Sağ bacak eşik değer yüzdesi	26	49	97	68,5	10,8	50,75	92,8
Sol bacak eşik değer yüzdesi	25	47	99	67,68	11,03	49,4	95,1
Sağ tenar SP başlangıç	26	35,2	53,4	41,57	3,24	36,11	50,46
Sağ tenar SP bitiş	26	133	343	238,07	48,40	143,78	329,18
Sağ tenar M yanıtı başlangıç	26	14,9	21,4	18,12	1,4	15,43	21,05
Sol tenar TKİ başlangıç	26	25	41,5	32,7	5,04	25	41,33
Sol tenar TKİ bitiş	26	40,5	226	91,49	48,93	45,4	215,5
Sol tenar SP başlangıç	26	28,4	51,5	40,60	4,55	29,8	49,86
Sol tenar SP bitiş	26	78,2	430	236,95	71,47	93,18	387,65
Sol tenar M yanıtı başlangıç	26	16,3	21,4	18,30	1,41	16,34	21,26
Sağ tenar TKİ başlangıç	26	24,8	46	33,70	6,46	25,47	45,65
Sağ tenar TKİ bitiş	26	52	282,5	86,78	53,45	52,28	256,78
Sağ bacak SP başlangıç	26	43,3	68,8	56,06	5,94	45,3	67,3
Sağ bacak SP bitiş	26	89,4	326	223,84	69,38	95,21	325,65
Sağ bacak M yanıtı başlangıç	26	18,5	30,7	27,26	2,73	20,43	30,63
Sol bacak TKİ başlangıç	26	42,2	65	55,52	5,39	43,71	64,2
Sol bacak TKİ bitiş	26	86	326	182,91	74,14	88,59	321,1
Sağ bacak TKİ başlangıç	26	41,5	64	55,96	5,83	43,08	63,65
Sağ bacak TKİ bitiş	26	75,5	347	206,80	76,79	79,7	342,45
Sol bacak M yanıtı başlangıç	26	23	32,7	28,13	2,33	23,28	32,32
Sol bacak SP başlangıç	26	47	65,5	55,89	5,31	47,07	64,63
Sol bacak SP bitiş	26	90,5	360,5	211,42	74,83	101,11	350
Sağ tenar SP süresi	26	97,8	304,3	196,5	48,11	107,11	290,37
Sol tenar SP süresi	26	49,8	394	196,35	70,4	60,02	349,62
Sol tenar TKİ süresi	26	11	184,5	58,79	45,98	12,51	177,33
Sağ tenar TKİ süresi	26	23	242	53,08	50,12	23,14	215,44

Sağ bacak SP süresi	26	38,6	273	167,78	67,81	41,02	270,38
Sol bacak SP süresi	26	41	299,5	155,52	72,57	50,28	289,35
Sol bacak TKİ süresi	26	42	267	127,39	72,44	42,63	264,38
Sağ bacak TKİ süresi	26	22,5	286	150,85	74,03	29,15	281,63
Sol kortikal kallozal tenar geçiş	26	7	26,1	14,59	5,63	7,00	25,54
Sağ kortikal kallozal tenar geçiş	26	7,1	28	15,39	6,57	7,42	27,86
Sol kortikal kallozal bacak geçiş	26	11,5	43,5	28,25	6,3	13,08	41,05
Sağ kortikal kallozal bacak geçiş	26	15,1	38	27,83	5,94	16,64	37,65
Sağ/Sol tenar, SP/TKİ oran yüzdesi	26	6,4	88	30,03	21,14	6,48	86,13
Sol/Sağ tenar, SP/TKİ oran yüzdesi	26	9,47	100,5	28,71	23,66	9,6	97,28
Sağ/Sol bacak, SP/TKİ oran yüzdesi	26	31,1	108,8	76,09	24,08	32,38	108,43
Sol/Sağ bacak, SP/TKİ oran yüzdesi	26	26,1	123,8	96,99	19,11	43,62	123,15

Sayı (n), Ortalama (Ort.), Standart Deviasyon (Std. Dev.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.).

Kortikal ve spinal uyarlama ile elde edilen MEP yanıtlarının latans değerleri ile santral motor gecikme değerleri ve bunların limit değerleri (Ort. $\pm$ 2,5 SD) Tablo XVIII'da verildi.

Tablo XVIII. Kortikal ve spinal motor uyarılmış yanıtlar ile santral motor gecikme değerleri.

Parametre	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. Dev.	Limit
Sağ tenar kortikal M latansı	26	17,6	24,7	22,05	1,68	26,26
Sağ tenar spinal M latansı	26	11,0	15,8	13,02	1,14	15,86
Sol tenar kortikal M latansı	26	17,9	24,8	21,8	1,79	26,27
Sol tenar spinal M latansı	26	10,6	15,6	12,68	1,31	15,97
Sağ bacak kortikal M latansı	26	25,6	32,4	29,25	1,94	33,94
Sağ bacak spinal M latansı	26	11	16,3	13,50	1,45	18,04

Sol bacak kortikal M latansı	26	25,1	32,1	29,16	1,91	33,94
Sol bacak spinal M latansı	23	10,6	17,5	13,61	1,77	18,04
Sağ tenar santral motor gecikme	26	5,6	11,1	9,04	1,45	12,66
Sol tenar santral motor gecikme	26	6,8	11,5	9,11	1,33	12,43
Sağ bacak santral motor gecikme	26	11,2	21,1	15,75	2,16	21,15
Sol bacak santral motor gecikme	23	10,8	19,0	15,51	2,13	20,85

Sayı (n), Ortalama (Ort.), Standart Deviasyon (Std. Dev.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.).

NK olgularından elde edilen limit değerlerine göre NK, MS ve M olgularındaki patolojiler puanlandı ve toplam puanlar elde edildi. Puanların ortalama, median, minimum ve maksimum değerleri ile gözlenen anormallik yüzdeleri çıkarıldı. Anormallik yüzdesi hesaplanırken, normal kontrol olgularındaki üst değerler sınır değer olarak alındı (Tablo XIX). Normal kontrol olgularında elde edilen maksimum SEP puanı 17 iken, MS'te 53, M'de 57 olarak bulundu. Anormal SEP değeri olan olgu yüzdesi MS'te % 42,9, M'de ise % 76,9 idi. NK olgularında maksimum MEP puanı 11, MS'te 33, M'de 38 iken, olgu yüzdeleri sırası ile % 39,3 ve % 69,2 olarak bulundu. MEP+SEP toplam puanı NK, MS ve M'de sırası ile 19, 80, 87 ve yüzde değerleri ise % 57,1 ile 92,3 olarak bulundu. Median SEP anormallik oranı MS ve M'de benzer iken (% 53), tibial SEP anormalliği M'de daha yüksek (% 17,9-69,2) oran gösterdi. MS ve M grubunda üst ekstremitte MEP anormallik yüzdesi yüksek ve benzer bulundu. Eşik değer anormalliği sadece üst ekstremitte için izlenirken M grubunda oran daha yüksek (M'de % 30,8-MS'de % 7,1) bulundu. P/K M oranı anormalliği, kallozal geçiş anormalliği alt ekstremitte her iki grupta da izlenirken M'de daha yüksek oranda izleniyordu. SP süreleri bir farklılık göstermez iken, TKİ süresi anormalliği MS olgularında üst ekstremitte, M olgularında alt ekstremitte görece daha yüksekti. Üst ekstremitedeki SP süre oranları, TKİ süre oranları anormal bulunmadı. Buna karşın gerek SP ve gerekse de TKİ sürelerinin başlangıç ve bitiş zamanları ile ilgili anormallikler gözlemlendi. SP için anormallik oranı M grubunda yüksekti. TKİ için başlangıç ve bitiş anormalliği süre anormalliğine benzer olarak MS olgularında üst ekstremitte, M olgularında alt ekstremitte daha yüksekti. SP ve TKİ süre oranlarına bakıldığında ise alt ekstremitte her iki grupta da SP/TKİ süre oranı anormal idi (MS'de % 21,4-M'de % 30,8). MEP M latansı ve santral motor gecikme değerleri

her iki grupta da en belirgin yüksekliklerdi. Her iki grupta alt ekstremitede yüksek oranda anormallik var iken, MS'e göre M'de oran daha yüksek idi.

Gruplar arasında izlenen parametre farklılıklarına bakıldı. MS ve NK olgularında, AE MEP M latansı en yüksek anormallik oranını verirken (Tablo XIX), sırası ile üst ve alt ekstremitte santral motor gecikme, AE sessiz periyod/transkallozal inhibisyon süre oranı, AE kortikal/periferik M oranı, AE kallozal geçiş, ÜE MEP M latansı, ÜE transkallozal inhibisyon süresi, başlangıç ve bitiş değer anormallikleri (% 50 ile % 15 arasında) bulundu. Bu değerler içindeki AE kallozal geçiş ve ÜE MEP M latansı istatistiksel bir farklılık göstermedi. ÜE eşik değeri, AE transkallozal inhibisyon süresi, ÜE sessiz periyod/transkallozal inhibisyon süre oranı, ÜE sessiz periyod başlangıç ve bitiş değeri, AE transkallozal inhibisyon başlangıç ve bitiş değer anormallikleri, ÜE kallozal geçiş süresi, ÜE sessiz periyod süresi, AE sessiz periyod başlangıç ve bitiş değer anormallikleri de yine sırasıyla daha düşük oranda (% 7 ile % 3 arasında) anormallik gösterdi. Bu oranlar içinde AE transkallozal inhibisyon süresi ile üst ekstremitte sessiz periyod süresi istatistiksel açıdan bir fark göstermedi. Normal olgulara benzer oranda olan MEP parametreleri de üst ekstremitede kortikal/periferik M oranı, sessiz periyod ve transkallozal inhibisyon süre oranları ile alt ekstremitede de eşik değeri, sessiz periyod süresi, sessiz periyod ve transkallozal inhibisyon süre oranları idi. Ancak oranlar benzer iken, AE eşik değeri ile ÜE TKİ süre oranı MS ve NK grubu arasında istatistiksel anlamlı farka ulaştı. Bireysel temeldeki bu MEP parametrelerinin toplam puanı tahmin edildiği gibi daha yüksek oranlı idi ve toplam puanlar için de bir tek median SEP puanı istatistiksel anlamlı farka ulaşamamıştı (Tablo XIX). Üst ekstremiteye ait kortikospinal yolun latans değeri ve sessiz periyod değeri MS olgularında NK grubu gibi iken, AE kallozal geçiş değeri ile TKİ süre değerleri de benzerdi.

M olguları NK olguları ile kıyaslandığında, MS olgularında gözlenen oranlara göre daha yüksek değerli MEP anormallikleri verirken, etkilenen parametreler kısmen daha farklı idi. ÜE MEP M latans anormalliği M olgularında görülen en yüksek oranlı anormallikti. Yanı sıra ÜE ve AE SMG; ÜE TKİ başlangıç ve bitiş değeri anormallikleri, ÜE MEP M latansı; ÜE ve AE kallozal geçiş, ÜE ve AE SP/TKİ süre oranı; ÜE MEP M latansı, AE TKİ başlangıç ve bitiş değerleri; ÜE eşik değeri; ÜE SP başlangıç ve bitiş değerleri ile SP süresi; ÜE ve AE TKİ süresi; AE SP başlangıç ve bitiş değeri anormallikleri oranları NK olgularına göre yüksekti. NK olgularına benzer oranda izlenen parametreler ise üst ekstremitede sessiz periyod süre oranı ile transkallozal inhibisyon süre oranı, kortikal/periferik M oranı, alt

ekstremitelerde de eşik değeri, sessiz periyod süresi, sessiz periyod süre oranı ile transkallozal inhibisyon süre oranı idi. Bu parametreler arasındaki istatistiksel farka bakıldığında ise üst ekstremitelerde SP ve TKİ süre oranları, TKİ başlangıç ve bitiş süre anormallikleri, TKİ süresi, kortikal/periferik M yanıtı oranı, kallozal geçiş süresi, alt ekstremitelerde ise SP ve TKİ süre oranları anlamlı bir fark göstermedi.

MS ve M olgularında normal gruptan farklılık gösteren ancak gruba özgü olabilecek parametreler de vardı. Sadece MS grubunda olan anormallikler ÜE kallozal geçiş, ÜE TKİ süresi ve oranı ile başlangıç ve bitiş değeri anormallikleri iken; sadece M olgularında izlenen anormallikler ise median SEP anormalliği, AE kallozal geçiş, AE SP ve TKİ süresi idi.

Tüm değerler üç grup arasında farklılık açısından Kruskal-Wallis testi ile incelendiğinde üst ekstremitelerde kortikal/periferik M oranı, alt ekstremitelerde kallozal geçiş süresi ile transkallozal inhibisyon süresi, üst ve alt ekstremitelerde sessiz periyod süre oranları ile transkallozal inhibisyon süre oranları gruplar arasında bir fark göstermedi (Tablo XX). Farklı olan değerler ikili karşılaştırılma testleri ile karşılaştırıldı ve p değeri $< 0,0166$ olarak alındı. NK ve MS arasında yukarıdakilere ek olarak median SEP, üst ekstremitelerde eşik değeri, üst ve alt ekstremitelerde sessiz periyod süreleri, üst ekstremitelerde transkallozal inhibisyon süresi, üst ekstremitelerde SP/TKİ süre oranı, üst ve alt ekstremitelerde SP başlangıç ve bitiş anormallikleri, üst ekstremitelerde MEP M latansı anormalliği fark göstermedi. NK ve M olguları ise üçlü karşılaştırmada farklı olmayanlara ek olarak üst ekstremitelerde kallozal geçiş süresi, üst ekstremitelerde transkallozal inhibisyon süresi, üst ekstremitelerde SP/TKİ süre oranı, üst ekstremitelerde TKİ başlangıç ve bitiş süre anormalliği değerlerinde bir fark görülmedi. MS olguları M olguları karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılıklardan sadece üst ekstremitelerde eşik değeri ve üst ekstremitelerde MEP M latansı fark gösteriyordu.

Tablo XIX. Normal kontrol, Multipl Skleroz ve Myelopati olgularında çalışma sırasında elde edilen puanların dağılımı. Yüzde değerler o grupta, normal grup maksimum değerleri üzerinde puan alan olguların yüzdesidir.

Gruplar	Normal Kontrol (n 26)				Multipl Skleroz (n 28)					Myelopati (n 13)				
Parametre	Ort.	Med.	Min..	Maks.	Ort.	Med.	Min.	Maks.	Anormal	Ort.	Med.	Min.	Maks.	Anormal
									%					%
SEP + MEP toplam	8,4	8	0	19	33,4	22,5	5	80	57,1	48,4	45	17	87	92,3
SEP toplam	5,2	4	0	17	20,4	16	1	53	42,9	30,3	29	3	57	76,9
MEP toplam	3,3	3	0	11	12,9	9,5	1	33	39,3	18,1	14	7	38	69,2
Median SEP	1,7	0,5	0	8	6,4	3	0	26	53,6	10,8	9	0	24	53,8
Tibial SEP	3,5	1,5	0	12	14,1	11	1	31	17,9	19,5	21	1	33	69,2
ÜE MEP	1,5	1	0	4	5,7	4	0	16	46,4	7,0	7	0	15	69,2
AE MEP	1,8	1	0	8	7,2	4,5	0	25	28,6	11,1	7	2	26	46,2
ÜE eşik değer	0,1	0	0	1	0,4	0	0	2	7,1	1,0	1	0	2	30,8
AE eşik değer	0,1	0	0	2	0,6	0	0	2		1,2	2	0	2	
ÜE K/P M oranı	0,2	0	0	1	0,1	0	0	1		0,2	0	0	2	7,7
AE K/P M oranı	0,2	0	0	1	0,8	1	0	2	17,9	1,2	1	0	2	38,5
ÜE kallozal geçiş	0,1	0	0	1	0,5	0,5	0	2	3,6	0,3	0	0	2	7,7
AE kallozal geçiş	0,2	0	0	1	0,5	0	0	2	17,9	0,7	0	0	2	23,1
ÜE SP süresi	0,2	0	0	1	0,4	0	0	2	3,6	0,6	1	0	1	

AE SP süresi	0,2	0	0	2	0,2	0	0	2		0,8	0	0	2	
ÜE TKİ süresi	0,2	0	0	1	0,6	0	0	2	17,1	0,2	0	0	2	7,7
AE TKİ süresi	0,2	0	0	1	0,3	0	0	2	7,1	0,6	0	0	2	15,4
ÜE SP süre oranı	0,1	0	0	1	0,1	0	0	1		0,3	0	0	1	
AE SP süre oranı	0,1	0	0	1	0,3	0	0	1		0,2	0	0	1	
ÜE TKİ süre oranı	0,1	0	0	1	0,3	0	0	1		0,2	0	0	1	
AE TKİ süre oranı	0,1	0	0	1	0,2	0	0	1		0,3	0	0	1	
ÜE SP / TKİ süre oranı	0,1	0	0	1	0,5	0	0	2	7,1	0,5	0	0	1	
AE SP / TKİ süre oranı	0,2	0	0	1	0,8	1	0	2	21,4	0,9	1	0	2	30,8
ÜE SMG	0,0	0	0	0	0,4	0	0	2	28,6	0,6	0	0	2	46,2
AE SMG	0,1	0	0	1	0,9	1	0	2	39,3	1,0	1	0	2	38,5
ÜE SP başlangıç – bitiş	0,3	0	0	2	0,8	1	0	4	7,1	1,3	1	0	3	23,1
AE SP başlangıç – bitiş	0,3	0	0	2	0,9	0,5	0	4	3,6	1,6	1	0	4	23,1
ÜE TKİ başlangıç - bitiş	0,3	0	0	2	1,4	1	0	4	14,3	0,8	0	0	3	7,7
AE TKİ başlangıç - bitiş	0,3	0	0	3	1,0	1	0	4	7,1	1,5	1	0	4	15,4
ÜE MEP M latansı	0,0	0	0	0	0,3	0	0	2	17,9	0,9	1	0	2	53,8
AE MEP M latansı	0,0	0	0	0	0,9	0,5	0	2	50	1,2	1	0	2	69,2

Üst ekstremit (ÜE), Alt ekstremit (AE), Kortikal periferik M (K/P M), Sessiz periyod (SP), Transkallozal inhibisyon (TKİ), Ortalama (Ort.), Median (Med.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.)

Tablo XX. Normal kontrol, Multipl Skleroz ve Myelopati olgularında gruplar arası karşılaştırmalar ve sonrasında ikili karşılaştırmaların sonuçları.

	Gruplar arası karşılaştırma			Grup içi karşılaştırma							
	KW testi		NK - MS			NK – M			MS - M		
	Ki - kare	p	M-W U testi	Z	p	M-W U testi	Z	p	M-W U testi	Z	p
SEP + MEP toplam	33,6	0,0001	101,5	-4,55	0,0001	2,5	-4,97	0,0001	110,5	-2,00	0,045
SEP	27,4	0,0001	130,5	-4,05	0,0001	17,5	-4,53	0,0001	115,5	-1,87	0,062
MEP	31,1	0,0001	113	-4,36	0,0001	6	-4,87	0,0001	120,5	-1,73	0,084
Median SEP	15,4	0,0001	269,5	-1,73	0,084	33,5	-4,14	0,0001	106	-2,17	0,03
Tibial SEP	30,0	0,0001	103	-4,56	0,0001	20,5	-4,51	0,0001	119	-1,77	0,077
ÜE MEP	19,5	0,0001	136	-3,99	0,0001	58	-3,35	0,001	156,5	-0,72	0,473
AE MEP	23,7	0,0001	159	-3,61	0,0001	23,5	-4,41	0,0001	117	-1,83	0,068
ÜE eşik değeri	17,2	0,0001	286	-2,00	0,046	61	-4,08	0,0001	101	-2,57	0,01
AE eşik değeri	16,2	0,0001	261	-2,46	0,014	62,5	-4,03	0,0001	113	-2,15	0,032
ÜE K/P M oranı	0	0,982	360	-0,11	0,91	167	-0,10	0,924	178	-0,18	0,855
AE K/P M oranı	17,8	0,0001	200	-3,32	0,001	55	-4,00	0,0001	136	-1,37	0,17
ÜE kallozal geçiş	9,4	0,009	222,5	-3,03	0,002	148	-1,00	0,318	138,5	-1,41	0,16
AE kallozal geçiş	5,6	0,06	280	-1,90	0,058	111	-2,26	0,024	163	-0,61	0,541

ÜE SP süresi	8,2	0,016	288	-1,73	0,084	91	-2,91	0,004	139	-1,39	0,165
AE SP süresi	7,5	0,024	342	-0,62	0,537	107,5	-2,49	0,013	123,5	-2,11	0,035
ÜE TKİ süresi	6,8	0,033	254	-2,38	0,018	167	-0,10	0,924	133	-1,64	0,102
AE TKİ süresi	5,5	0,063	351	-0,35	0,728	113	-2,19	0,029	131,5	-1,82	0,068
ÜE SP süre oranı	4,2	0,122	353	-0,38	0,705	130	-1,86	0,063	145,5	-1,57	0,117
AE SP süre oranı	4,0	0,135	288	-1,96	0,051	156	-0,74	0,461	158	-0,90	0,366
ÜE TKİ süre oranı	5,2	0,073	275	-2,21	0,027	156	-0,74	0,461	151,5	-1,11	0,266
AE TKİ süre oranı	3,4	0,184	327	-1,10	0,271	130	-1,86	0,063	158,5	-0,92	0,359
ÜE SP/TKİ süre oranı	7,0	0,031	260	-2,36	0,018	110,5	-2,39	0,017	175,5	-0,21	0,834
AE SP/TKİ süre oranı	12,5	0,002	213	-3,10	0,002	83	-3,16	0,002	161,5	-0,62	0,538
ÜE SMG	12,7	0,002	260	-2,92	0,004	91	-3,71	0,0001	148	-1,14	0,255
AE SMG	15,1	0,001	194,5	-3,52	0,0001	77	-3,47	0,001	174	-0,24	0,808
ÜE SP başlangıç - bitiş	11,7	0,003	246	-2,38	0,017	72	-3,32	0,001	132,5	-1,48	0,139
AE SP başlangıç - bitiş	12,7	0,002	251,5	-2,30	0,022	67	-3,49	0,0001	122,5	-1,76	0,079
ÜE TKİ başlangıç - bitiş	14,6	0,001	160	-3,85	0,0001	120,5	-1,78	0,076	137	-1,32	0,188
AE TKİ başlangıç - bitiş	11,0	0,004	235	-2,59	0,01	79,5	-3,12	0,002	146	-1,06	0,288
ÜE MEP M latans	17,5	0,0001	299	-2,24	0,025	78	-4,06	0,0001	111	-2,49	0,013
AE MEP M latans	22,3	0,0001	182	-4,11	0,0001	52	-4,74	0,0001	150	-0,97	0,331

Normal Kontrol (NK), Multipl Skleroz (MS), Myelopati (M), Üst ekstremit (ÜE), Alt ekstremit (AE), Kortikal periferik M (K/P M), Sessiz periyod (SP), Transkallozal inhibisyon (TKİ), Ortalama (Ort.), Median (Med.), Minimum (Min.), Maksimum (Maks.)

V

Normal değerlere göre elde edilmiş sınır değerlerinin grupları ayırt etmedeki sensitivite ve spesifite değerlerine bakıldı (Tablo XXI). Beklenildiği üzere duyarlılık tam iken, özgüllük oranı oldukça düşüktü. SEP+MEP puanı, alt ekstremitte MEP M latansı, üst ekstremitte MEP anormalliği, toplam SEP anormalliği % 40'ın üzerinde özgüllük gösterdi.

Tablo XXI. Normal Kontrol ve Multipl Skleroz olgularında normal grupta elde edilen maksimum değerlerin sınır değer olarak alınması ile gözlenen duyarlılık ve özgüllük oranları.

Parametre	z	p	Limit puan	Duyarlılık	Özgüllük
SEP+MEP toplam	-4,553	0,0001	19	1	0,57
AE MEP M latans	-4,112	0,0001	0		0,50
ÜE MEP	-3,985	0,0001	4		0,46
SEP	-4,052	0,0001	17		0,43
MEP	-4,362	0,0001	11		0,39
Tibial SEP	-4,556	0,0001	12		0,39
AE SMG	-3,524	0,0001	1		0,39
Median SEP	-1,726	0,084	8		0,29
AE MEP	-3,605	0,0001	8		0,29
ÜE SMG	-2,919	0,004	0		0,29
AE K/P M oranı	-3,319	0,001	1		0,21
AE SP/TKİ süre oranı	-3,097	0,002	1		0,21
AE kallozal geçiş	-1,896	0,058	1		0,18
ÜE TKİ süresi	-2,376	0,018	1		0,18
ÜE MEP M latans	-2,238	0,025	0		0,18
ÜE TKİ başlangıç-bitiş	-3,848	0,0001	2		0,14
ÜE eşik değer	-2	0,046	1		0,07
AE TKİ süresi	-0,348	0,728	1		0,07
ÜE SP/TKİ süre oranı	-2,359	0,018	1		0,07
ÜE SP başlangıç-bitiş	-2,377	0,017	2		0,07
AE TKİ başlangıç-bitiş	-2,593	0,01	3		0,07
ÜE kallozal geçiş	-3,033	0,002	1		0,04
ÜE SP süresi	-1,728	0,084	1		0,04

AE SP başlangıç-bitiş	-2,298	0,022	2	0,04
AE eşik değeri	-2,457	0,014	2	
ÜE K/P M oranı	-0,113	0,91	1	
AE SP süresi	-0,617	0,537	2	
ÜE SP süre oranı	-0,379	0,705	1	
AE SP süre oranı	-1,955	0,051	1	
ÜE TKİ süre oranı	-2,208	0,027	1	
AE TKİ süre oranı	-1,101	0,271	1	

Üst ekstremitte (ÜE), Alt ekstremitte (AE), Kortikal periferik M (K/P M), Sessiz periyod (SP), Transkallozal inhibisyon (TKİ)

Toplanarak elde edilen NK ve MS grubu puanları ROC eğri analizi kullanılarak yeniden kodlandı. Kesim değeri için en yüksek Youden indeksi değeri alındı (Tablo XXII). Kodlama sonrası elde edilen NK ve MS olguları bazal grup değerlerine göre yeniden kıyaslandı ve gözlenen duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. SEP+MEP toplam puanı, tibial SEP, toplam MEP, üst ekstremitte MEP, üst ekstremitte transkallozal inhibisyon başlangıç ve bitiş anormallikleri, alt ekstremitte MEP değerleri hem duyarlı hem de özgül idi. Üst ekstremitte santral motor gecikme, üst ekstremitte MEP M latansı değerlerinin duyarlılığı çok yüksek iken, özgül değillerdi. Alt ekstremitte MEP M latansı ve Median SEP değeri, hem yüksek duyarlı ve hem de orta derecede özgül olan parametrelerdi. Yüksek özgüllüğe sahip olan değerler ise toplam SEP, tibial SEP, SEP+MEP, üst ve alt ekstremitte MEP ile üst ekstremitte transkallozal inhibisyon başlangıç ve bitiş değeri anormallikleri olarak izlendi.

Tablo XXII. Normal Kontrol ve Multipl Skleroz olgularında ROC eğri analizine göre elde edilen sınır değerlerinin kullanılması ile gözlenen duyarlılık ve özgüllük oranları.

	Kesim değeri özellikleri				Gözlenen değerler	
	Youden İndeksi	D	Ö	Limit puan	D	Ö
SEP+MEP toplam	0,38	0,75	0,63	13,5	0,85	0,75
Tibial SEP	0,42	0,82	0,60	6,5	0,77	0,82
MEP	0,34	0,68	0,66	5,5	0,88	0,68
ÜE MEP	0,41	0,75	0,66	2,5	0,81	0,75
ÜE TKİ başlangıç-bitiş	0,43	0,71	0,71	0,5	0,77	0,71
AE MEP	0,29	0,75	0,54	2,5	0,73	0,75

SEP	0,34	0,86	0,49	6,5	0,62	0,86
AE SMG	0,28	0,54	0,74	0,5	0,88	0,54
AE K/P M oranı	0,23	0,57	0,66	0,5	0,85	0,57
ÜE kallozal geçiş	0,36	0,50	0,86	0,5	0,88	0,50
AE SP/TKİ süre oranı	0,22	0,54	0,69	0,5	0,85	0,54
Median SEP	0,17	0,43	0,74	4,5	0,92	0,43
ÜE SP başlangıç-bitiş	0,22	0,54	0,69	0,5	0,81	0,54
AE TKİ başlangıç-bitiş	0,22	0,54	0,69	0,5	0,81	0,54
AE SP başlangıç-bitiş	0,16	0,50	0,66	0,5	0,81	0,50
ÜE SMG	0,17	0,29	0,89	0,5	1,00	0,29
AE eşik değer	0,07	0,36	0,71	0,5	0,92	0,36
ÜE SP/TKİ süre oranı	0,19	0,39	0,80	0,5	0,88	0,39
ÜE TKİ süresi	0,26	0,43	0,83	0,5	0,85	0,43
ÜE TKİ süre oranı	0,21	0,32	0,89	0,5	0,92	0,32
ÜE eşik değer	0,06	0,29	0,77	0,5	0,92	0,29
AE SP süre oranı	0,17	0,29	0,89	0,5	0,92	0,29
AE kallozal geçiş	0,10	0,36	0,74	0,5	0,85	0,36
ÜE SP süresi	0,13	0,36	0,77	0,5	0,85	0,36
ÜE MEP M latans	0,06	0,18	0,89	0,5	1,00	0,18
AE MEP M latans	0,30	0,80	1,00	0,5	1,00	0,50
AE TKİ süre oranı	0,01	0,18	0,83	0,5	0,92	0,18
AE SP süresi	-0,02	0,18	0,80	0,5	0,88	0,18
ÜE SP süre oranı	-0,01	0,11	0,89	0,5	0,92	0,11
AE TKİ süresi	-0,08	0,18	0,74	0,5	0,85	0,18
ÜE K/P M oranı	-0,03	0,14	0,83	0,5	0,85	0,14

Duyarlılık (D), Özgüllük (Ö), Üst ekstremit (ÜE), Alt ekstremit (AE), Kortikal periferik M (K/P M), Sessiz periyod (SP), Transkallozal inhibisyon (TKİ)

ROC eğri analizine göre limit değerleri belirlenerek normal ya da patolojik olarak gruplanan verilerde, NK ve MS grubu yerine dizabilite durumu yerleştirildi. EDSS 2'nin altı

dizabilitenin yokluğunu gösterirken, EDSS 2 ve üzeri dizabilitenin varlığını gösteriyordu (Tablo XXIII). NK olguları içinde EDSS değeri 2'nin üzerinde olan 2 olgu var iken, MS olguları içinde de EDSS 2'nin altında olan 14 olgu vardı. Böylece dizabilitesi olmayan 38 olgu ile dizabilitesi olan 16 olguluk yeni bir grup oluşturuldu. Bu aşamada dizabiliteyi ortaya koymada hangi çalışma parametrelerinin daha duyarlı ve daha özgül oldukları araştırıldı. Duyarlı ve özgül olan parametreler arasında alt ekstremitte MEP puanı, MEP toplam puanı, alt ekstremitte MEP M latansı, alt ekstremitte sessiz periyod-transkallozal inhibisyon süre oranı, SEP+MEP toplam puanı, alt ekstremitte kortikal periferik M oranı, alt ekstremitte santral motor gecikme değeri, alt ekstremitte eşik değeri, üst ekstremitte MEP, alt ekstremitte sessiz periyod başlangıç ve bitiş anormalliği gibi çok sayıda alt ekstremitteye ait parametre yer aldı.

Tablo XXIII. Normal Kontrol ve Multipl Skleroz olgularında ROC eğri analizine göre elde edilen sınır değerlerinin kullanılması ile yeniden kodlanan puanların, olgulardaki dizabilite varlığına göre değerlendirilmesi ile elde edilen duyarlılık ve özgüllük oranları.

Parametre	EDSS<2 ve EDSS> 2		
	ROC limit puanı	Duyarlılık	Özgüllük
AE MEP	2,5	0,73	1,00
MEP toplam	5,5	0,85	0,88
AE MEP M latansı	0,5	0,97	0,69
AE SP/TKİ süre oranı	0,5	0,85	0,75
SEP+MEP toplam	13,5	0,76	0,81
AE K/P M oranı	0,5	0,82	0,75
AE SMG	0,5	0,88	0,69
AE eşik değer	0,5	0,97	0,56
ÜE MEP	2,5	0,70	0,81
AE SP başlangıç-bitiş	0,5	0,82	0,69
Median SEP	4,5	0,88	0,63
AE TKİ başlangıç-bitiş	0,5	0,79	0,69
AE kallozal geçiş	0,5	0,88	0,56
ÜE TKİ başlangıç-bitiş	0,5	0,67	0,75
ÜE kallozal geçiş	0,5	0,85	0,56
Tibial SEP	6,5	0,61	0,75
ÜE SP başlangıç-bitiş	0,5	0,76	0,56
AE TKİ süresi	0,5	0,94	0,38
ÜE SMG	0,5	1,00	0,31
SEP toplam	6,5	0,48	0,81

ÜE TKİ süre oranı	0,5	0,88	0,38
ÜE eşik değeri	0,5	0,94	0,31
ÜE K/P M oranı	0,5	0,91	0,31
AE SP süresi	0,5	0,91	0,31
ÜE SP süresi	0,5	0,82	0,38
ÜE MEP M latansı	0,5	1,00	0,19
ÜE SP/TKİ süre oranı	0,5	0,79	0,38
AE TKİ süre oranı	0,5	0,91	0,25
ÜE TKİ süresi	0,5	0,76	0,38
AE SP süre oranı	0,5	0,88	0,25
ÜE SP süre oranı	0,5	0,88	0,06

Üst ekstremit (ÜE), Alt ekstremit (AE), Kortikal periferik M (K/P M), Sessiz periyod (SP), Transkallozal inhibisyon (TKİ)

EDSS değeri MS olgularında izlenen diğer parametreler ile ilişki (korelasyon) değerlerine bakıldı. EDSS puanı EDSS AS, MAS, MSYS-12 ve 25-AYZ, SEP puanı, MEP puanı ve SEP+MEP puanı ile anlamlı ve yüksek bir ilişki içinde idi (Tablo XXIV, Şekil 1-8). EDSS-MFS değeri MAS, MSYS-12, SEP puanı, MEP puanı, SEP+MEP puanı ile ilişki göstermedi, ancak EDSS puanı ve 25-AYZ ile orta derecede ilişkiliydi. EDSS-A değeri ise EDSS, MSYS-12, SEP puanı, MEP puanı ve SEP+MEP puanı ile çok güçlü ilişki gösterirken, 25-AYZ ile orta derecede ilişki gösterdi. MSYS-12, EDSS, EDSS-AS, 25-AYZ, SEP puanı, MEP puanı ve SEP+MEP puanı ile çok yüksek ilişki gösterdi. 25-AYZ, EDSS, MSYS-12, MAS, SEP puanı, MEP puanı ve SEP+MEP puanı ile anlamlı ve yüksek bir ilişkiye sahip iken, EDSS-MFS ve EDSS AS ile orta derecede ilişki gösterdi. MAS skoru sadece 25-AYZ ile ilişki gösterdi. UP çalışmalarında SEP, MEP ve SEP+MEP çalışmasında elde edilen puanlar EDSS-MFS ve MAS skoru dışındaki tüm değerler ile anlamlı ve yüksek bir ilişki gösterdi.

Tablo XXIV. Multipl Skleroz olgularında EDSS, EDSS motor fonksiyonel skor (EDSS-MFS), EDSS ambulasyon skoru (EDSS-AS), 12 soruluk MS yürüme ölçeği (MSYS-12), 25 adım yürüme zamanı (25-AYZ),

Modifiye Asworth skalası (MAS), SEP skoru, MEP skoru ve toplam uyarılmış yanıt skoru arasındaki ilişki değerleri.(Spearman)

		EDSS	EDSS- MFS	EDSS- AS	MSYS- 12	25 - AYZ	MAS	SEP	MEP	SEP+MEP
EDSS	R		,460*	,810**	,853**	,708**	0,337	,622**	,659**	,652**
	P		0,014	0,000	0,000	0,000	0,080	0,000	0,000	0,000
	Df		28	28	28	28	28	28	28	28
EDSS-MFS	R	,460*		0,251	0,360	,454*	0,068	0,322	0,362	0,353
	P	0,014		0,198	0,060	0,015	0,730	0,094	0,059	0,066
	Df	28		28	28	28	28	28	28	28
EDSS-A	R	,810**	0,251		,778**	,483**	0,237	,586**	,590**	,600**
	P	0,000	0,198		0,000	0,009	0,224	0,001	0,001	0,001
	Df	28	28		28	28	28	28	28	28
MSYS-12	R	,853**	0,360	,778**		,626**	0,312	,618**	,747**	,670**
	P	0,000	0,060	0,000		0,000	0,106	0,000	0,000	0,000
	Df	28	28	28		28	28	28	28	28
25-AYZ	R	,708**	,454*	,483**	,626**		,519**	,631**	,721**	,694**
	P	0,000	0,015	0,009	0,000		0,005	0,000	0,000	0,000
	Df	28	28	28	28		28	28	28	28
MAS	R	0,337	0,068	0,237	0,312	,519**		0,149	0,251	0,206
	P	0,080	0,730	0,224	0,106	0,005		0,451	0,198	0,294
	Df	28	28	28	28	28		28	28	28
SEP	R	,622**	0,322	,586**	,618**	,631**	0,149		,832**	,967**
	P	0,000	0,094	0,001	0,000	0,000	0,451		0,000	0,000
	Df	28	28	28	28	28	28		28	28
MEP	R	,659**	0,362	,590**	,747**	,721**	0,251	,832**		,930**
	P	0,000	0,059	0,001	0,000	0,000	0,198	0,000		0,000
	Df	28	28	28	28	28	28	28		28
SEP+MEP	R	,652**	0,353	,600**	,670**	,694**	0,206	,967**	,930**	
	P	0,000	0,066	0,001	0,000	0,000	0,294	0,000	0,000	
	Df	28	28	28	28	28	28	28	28	

Spearman ilişki anlamlılığı, *p = 0,05 (2-yönlü), **p = 0,01 (2-yönlü).

MS grubunda SEP ve MEP değerleri ile gözlenen yüksek ilişki üst ve alt ekstremitte için ayrı ayrı ele alındığında da sürmekte idi (Tablo XXV). MEP skorunda alt ekstremitedeki ilişki değerleri üstteki değere göre daha yüksek idi.

Tablo XXV. Multipl Skleroz olgularında EDSS, EDSS motor fonksiyonel skor, EDSS ambulasyon skoru, MS yürüme ölçeği, 25 adım yürüme zamanı, spastisite ölçeği (Asworth skalası) ile üst ve alt ekstremitedeki SEP-MEP skoru arasındaki ilişki değerleri.

		EDSS	EDSS- MFS	EDSS- A	MSYS- 12	25- AYZ	MAS	ÜE SEP	AE SEP	ÜE MEP	AE MEP
EDSS	R		,460*	,810**	,853**	,708**	0,337	,561**	,517**	,472*	,749**
	P		0,014	0,000	0,000	0,000	0,080	0,002	0,005	0,011	0,000
	Df		28	28	28	28	28	28	28	28	28
EDSS-MFS	R	,460*		0,251	0,360	,454*	0,068	0,224	0,351	0,233	0,349
	P	0,014		0,198	0,060	0,015	0,730	0,252	0,067	0,232	0,069
	Df	28		28	28	28	28	28	28	28	28
EDSS-A	R	,810**	0,251		,778**	,483**	0,237	,538**	,479**	,453*	,646**
	p	0,000	0,198		0,000	0,009	0,224	0,003	0,010	0,016	0,000
	Df	28	28		28	28	28	28	28	28	28
MSYS-12	R	,853**	0,360	,778**		,626**	0,312	,526**	,542**	,626**	,734**
	p	0,000	0,060	0,000		0,000	0,106	0,004	0,003	0,000	0,000
	Df	28	28	28		28	28	28	28	28	28
25-AYZ	R	,708**	,454*	,483**	,626**		,519**	,513**	,588**	,535**	,694**
	p	0,000	0,015	0,009	0,000		0,005	0,005	0,001	0,003	0,000
	Df	28	28	28	28		28	28	28	28	28
MAS	R	0,337	0,068	0,237	0,312	,519**		0,112	0,178	0,145	0,213
	p	0,080	0,730	0,224	0,106	0,005		0,572	0,365	0,461	0,276
	Df	28	28	28	28	28		28	28	28	28
ÜE SEP	R	,561**	0,224	,538**	,526**	,513**	0,112		,538**	,647**	,788**
	p	0,002	0,252	0,003	0,004	0,005	0,572		0,003	0,000	0,000
	Df	28	28	28	28	28	28		28	28	28
AE SEP	R	,517**	0,351	,479**	,542**	,588**	0,178	,538**		,609**	,710**
	p	0,005	0,067	0,010	0,003	0,001	0,365	0,003		0,001	0,000
	Df	28	28	28	28	28	28	28		28	28
ÜE MEP	R	,472*	0,233	,453*	,626**	,535**	0,145	,647**	,609**		,572**
	p	0,011	0,232	0,016	0,000	0,003	0,461	0,000	0,001		0,001
	Df	28	28	28	28	28	28	28	28		28
AE MEP	R	,749**	0,349	,646**	,734**	,694**	0,213	,788**	,710**	,572**	
	p	0,000	0,069	0,000	0,000	0,000	0,276	0,000	0,000	0,001	
	Df	28	28	28	28	28	28	28	28	28	

Spearman ilişkisi anlamlılığı, *p = 0,05 (2-yönlü), **p = 0,01 (2-yönlü).

Myelopati olgularında, EDSS ile EDSS-MFS, EDSS AS ve MSYS-12 arasında bir ilişki varken, MS olgularında olduğu gibi 25-AYZ, SEP, MEP, SEP+MEP değerleri arasında bir ilişki yoktu. EDSS-MFS MS olgularında 25-AYZ ile ilişkili iken, M'de EDSS-A, MSYS-

12, MAS ve MEP ile ilişkili idi. EDSS-A skoru ve MSYS-12 skoru için MEP ile ilişki yokluğu dışında benzer ilişkiler izlendi. Bu durum farklı fizyopatolojik süreçlerin olması yanı sıra, EDSS'nin MS'e spesifik olmasına ve olgu sayısının az olmasına bağlandı. 25-AYZ sadece SEP skoru ile negatif bir ilişki içinde idi. MS'den farklı bir durum da MAS skorunda gözlemlendi. MAS skoru 25-AYZ ve MEP dışındaki tüm parametreler ile anlamlı ve yüksek bir ilişki gösterdi.

EDSS-A	R	,990**	,790**		,968**	0,527	,614*	0,394	0,413	0,516
	p	0,000	0,001		0,000	0,095	0,026	0,182	0,161	0,071
	Df	13	13		13	11	13	13	13	13
MSYS-12	R	,953**	,775**	,968**		0,527	,577*	0,35	0,506	0,51
	p	0,000	0,002	0,000		0,096	0,039	0,241	0,078	0,075
	Df	13	EDSS-MFS	EDSS-AS	MSYS-12	25-AYZ	MAS	SEP	MEP	SEP+MEP
25-AYZ	R	0,562	,778**	,996**	,953**	0,562	,617*	0,625*	0,358	0,489
	p	0,072	0,002	0,000	0,000	0,072	0,025	0,041	0,203	0,07
	Df	11	13	13	13	11	13	13	13	13
MAS	R	,617**	,720**	,968**	,953**	0,562	,720**	0,625*	0,521**	0,345*
	p	0,002	0,005	0,000	0,002	0,073	0,005	0,038	0,008	0,094
	Df	13	13	13	13	11	13	13	13	13

SEP	R	0,382	0,262	0,394	0,35	-,621*	,631*	0,28	,879**
	p	0,198	0,388	0,182	0,241	0,041	0,021	0,353	0,000
	Df	13	13	13	13	11	13	13	13
MEP	R	0,378	,716**	0,413	0,506	0,159	0,521	0,28	,670*
	p	0,203	0,006	0,161	0,078	0,64	0,068	0,353	0,012
	Df	13	13	13	13	11	13	13	13
SEP+MEP	R	0,489	0,545	0,516	0,51	-0,364	,733**	,879**	,670*
	p	0,09	0,054	0,071	0,075	0,27	0,004	0,000	0,012
	Df	13	13	13	13	11	13	13	13

Tablo XXVI. Myelopati olgularında EDSS, EDSS motor fonksiyonel skor (EDSS-MFS), EDSS ambulasyon skoru (EDSS-AS), 12 soruluk MS yürüme ölçeği (MSYS-12), 25 adım yürüme zamanı (25-AYZ), Modifiye Asworth skalası (MAS), SEP skoru, MEP skoru ve toplam uyarılmış yanıt skoru arasındaki ilişki değerleri. (Spearman)

Spearman ilişki anlamlılığı, *p = 0,05 (2-yönlü), **p = 0,01 (2-yönlü).

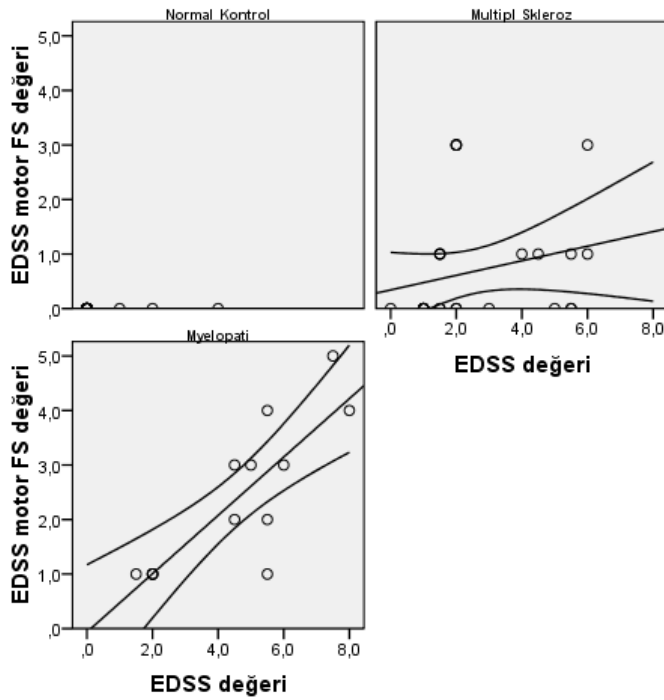
Üst ve alt ekstremitte için ayrı ayrı ele alındığında da üstte bir ilişki yok iken alt ekstremitte MEP skoru ile anlamlı ve güçlü bir ilişki ortaya çıkıyordu (Tablo XXVII).

Tablo XXVII. Myelopati olgularında EDSS, EDSS motor fonksiyonel skor (EDSS-MFS), EDSS ambulasyon skoru (EDSS-AS), 12 soruluk MS yürüme ölçeği (MSYS-12), 25 adım yürüme zamanı (25-AYZ), Modifiye Asworth skalası (MAS) ile üst ve alt ekstremitedeki SEP-MEP skoru arasındaki ilişki değerleri. (Spearman)

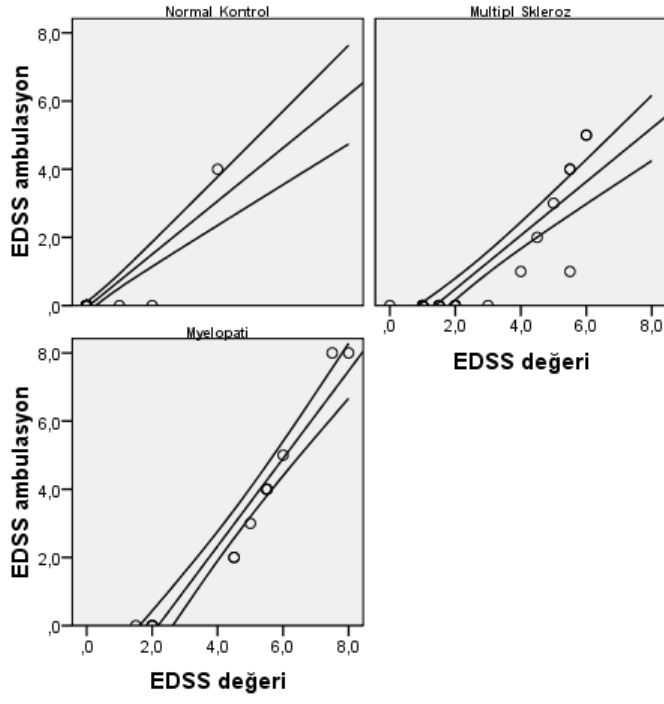
	EDSS	EDSS- MFS	EDSS- A	MSYS- 12	25- AYZ	MAS	ÜE SEP	AE SEP	ÜE MEP	AE MEP
EDSS	R	,778**	,990**	,953**	0,562	,617*	0,043	0,462	-0,095	,817**
	p	0,002	0,000	0,000	0,072	0,025	0,888	0,112	0,758	0,001
	Df	13	13	13	11	13	13	13	13	13
EDSS-MFS	R	,778**	,790**	,775**	0,56	,720**	0,07	0,285	0,292	,907**
	p	0,002	0,001	0,002	0,073	0,005	0,82	0,344	0,333	0,000
	Df	13	13	13	11	13	13	13	13	13
EDSS-A	R	,990**	,790**	,968**	0,527	,614*	0,066	0,452	-0,061	,830**
	p	0,000	0,001	0,000	0,095	0,026	0,83	0,121	0,844	0,000
	Df	13	13	13	11	13	13	13	13	13
MSYS-12	R	,953**	,775**	,968**	0,527	,577*	-0,047	0,435	0,004	,864**
	p	0,000	0,002	0,000	0,096	0,039	0,879	0,137	0,989	0,000
	Df	13	13	13	11	13	13	13	13	13
25-AYZ	R	0,562	0,56	0,527	0,527	0,243	-,717*	-0,301	-0,256	,818**
	p	0,072	0,073	0,095	0,096	0,471	0,013	0,369	0,448	0,002
	Df	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	R	,617*	,720**	,614*	,577*	0,243	0,32	,602*	0,358	,586*

	p	0,025	0,005	0,026	0,039	0,471		0,287	0,029	0,229	0,035
	Df	13	13	13	13	11		13	13	13	13
ÜE SEP	R	0,043	0,07	0,066	-0,047	-,717*	0,32		0,371	0,147	-0,15
	p	0,888	0,82	0,83	0,879	0,013	0,287		0,212	0,633	0,625
	Df	13	13	13	13	11	13		13	13	13
AE SEP	R	0,462	0,285	0,452	0,435	-0,301	,602*	0,371		0,244	0,199
	p	0,112	0,344	0,121	0,137	0,369	0,029	0,212		0,421	0,514
	Df	13	13	13	13	11	13	13		13	13
ÜE MEP	R	-0,095	0,292	-0,061	0,004	-0,256	0,358	0,147	0,244		0,199
	p	0,758	0,333	0,844	0,989	0,448	0,229	0,633	0,421		0,515
	Df	13	13	13	13	11	13	13	13		13
AE MEP	R	,817**	,907**	,830**	,864**	,818**	,586*	-0,15	0,199	0,199	
	p	0,001	0,000	0,000	0,000	0,002	0,035	0,625	0,514	0,515	
	Df	13	13	13	13	11	13	13	13	13	

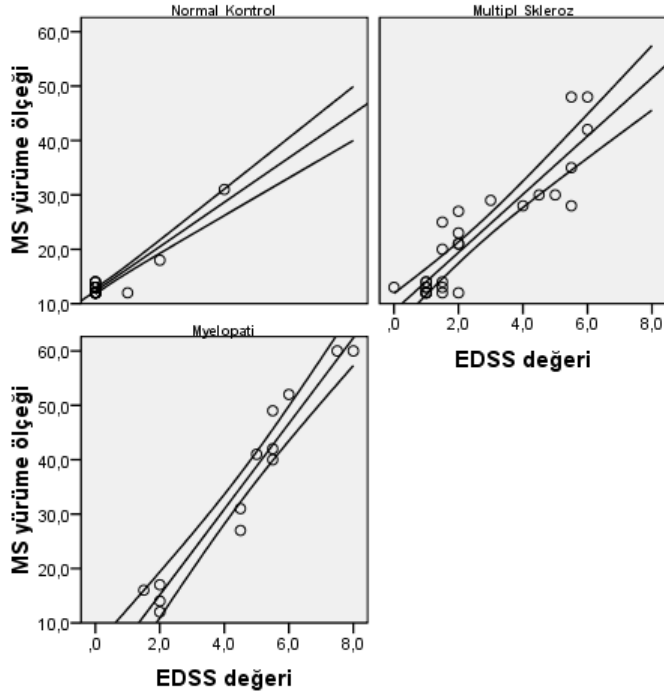
Spearman ilişkisi anlamlılığı, *p = 0,05 (2-yönlü), **p = 0,01 (2-yönlü).



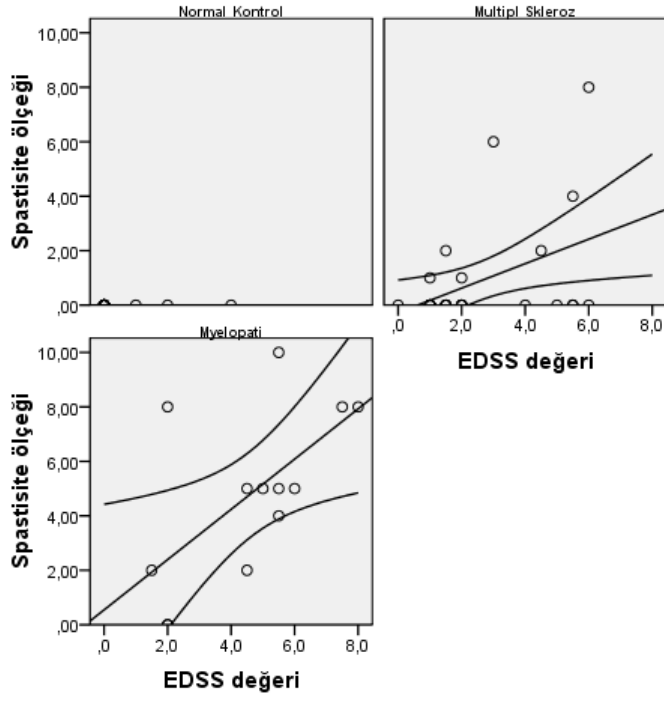
Şekil 5. Gruplara göre EDSS ile EDSS-MFS ilişkisinin grafik olarak görünümü.



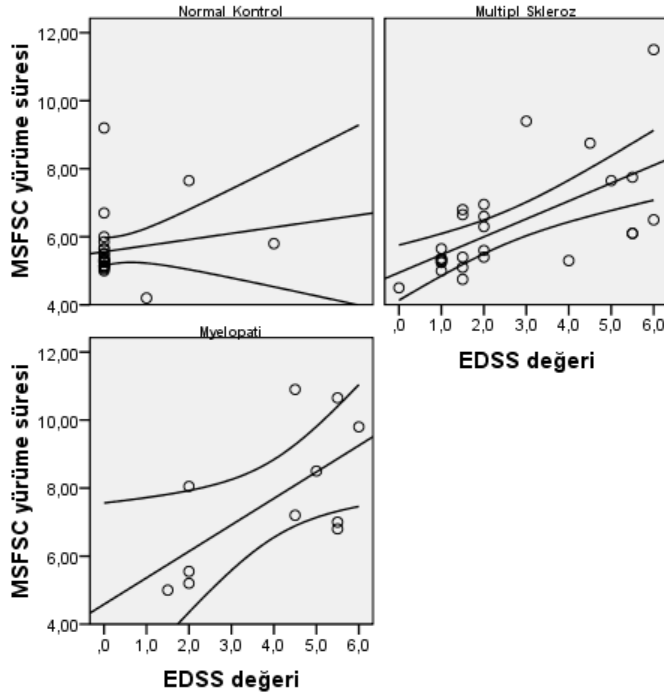
Şekil 6. Gruplara göre EDSS ile EDSS-A ilişkisinin grafik olarak görünümü.



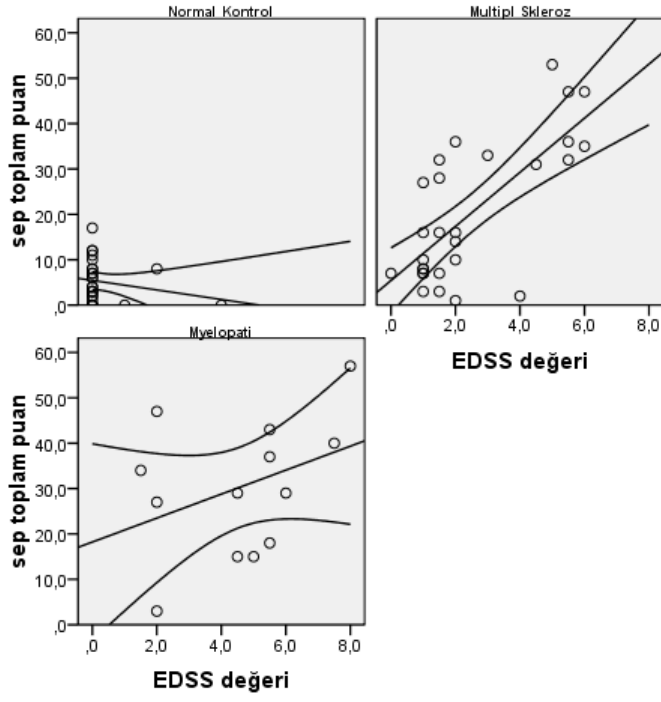
Şekil 7. Gruplara göre EDSS ile MSYS-12 ilişkisinin grafik olarak görünümü.



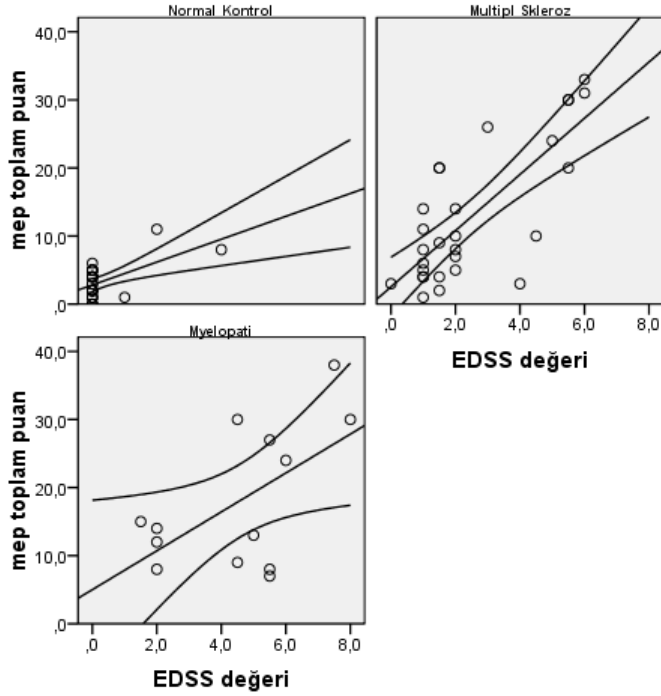
Şekil 8. Gruplara göre EDSS ile MAS skoru ilişkisinin grafik olarak görünümü.



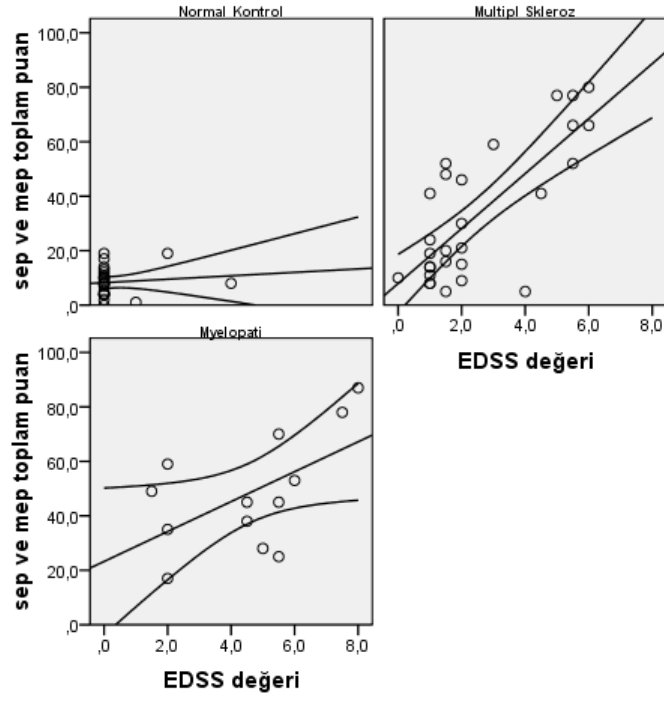
Şekil 9. Gruplara göre EDSS ile 25-AYZ skoru ilişkisinin grafik olarak görünümü.



Şekil 10. Gruplara göre EDSS ile SEP toplam puanı ilişkisinin grafik olarak görünümü.



Şekil 11. Gruplara göre EDSS ile MEP toplam puanı ilişkisinin grafik olarak görünümü.



Şekil 12. Gruplara göre EDSS ile SEP + MEP toplam puanı ilişkisinin grafik olarak görünümü.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma ile MS olgularında sonuçları ordinal hale getirilmiş SEP ve MEP incelemeleri ile yürümeyi-ambulasyonu değerlendiren objektif ve subjektif testler yanı sıra EDSS ölçeği arasında anlamlı ve yüksek bir ilişki olduğu ortaya kondu.

Canlı organizmalar için ambulasyon-hareket edebilme her zaman hayati bir önem taşıdı. En basit ifade ile doğada tehlikeden kaçarken, ya da açlık sırasında yiyecek bulma sırasında kendini gösterdi. Modern yaşamda da “özgür olabilmekle” eş anlamlı tutuldu. Tıbbi alanda “hareketin kısıtlanması” da hemen bütün ölçeklerde “özürlülük nedeni” olarak görüldü. MS olgularında özürlülük durumunu değerlendiren EDSS ölçeğinde de ambulasyon değeri bir noktadan sonra daha belirleyici idi ve bu durum hep eleştiri konusu oldu. Hareket etme-yürüme fizyolojisi incelendiğinde yürümenin kompleks bir olay olduğu, afferent duysal ve efferent motor sistemler yanı sıra pek çok alt sistemin de (bazal ganglionik, serebellar, vizüel, vestibular....vs) bu duruma katkı verdiği gözlemlendi. Afferent ve efferent sistemi değerlendiren uyarılmış potansiyel çalışmaları ile ambulasyon durumu arasında ilişki varlığı aslında yukarıdaki nedenlerden dolayı kaçınılmaz görünüyordu. Ancak yapılan çalışmalar gerek yöntem ve gerekse de hasta gruplarındaki farklılıklar nedeni ile bu ilişkiyi tam olarak ortaya koyamadı, farklılıklar gösterdi. Tablo XXVIII’de kesitsel ve de uzun süreli (longitudinal) olan bu çalışmalar kısaca gözden geçirildi. İlk çalışma TMS’nin RRMS ve SPMS’teki yerini sorgulayan Fachetti ve ark. (139) çalışması idi. RRMS olgularında EDSS ile bir ilişki varlığı bu çalışmada bulunmadı. SPMS olgularında spinal iletim zamanı değerinin normale göre uzun olduğunu, EDSS ve pramidal skorlar ile yanıtların ilişkili olduğunu gösterdiler. SPMS’te RRMS’e göre daha fazla anormallik olduğunu ifade eden yazarlar, özürlülüğün kortikospinal traktusun progressif tutulumu ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler. Biz bu çalışmada bildirilen RRMS olgularında uzamış spinal iletim zamanı değerini yaptığımız çalışmada göstermenin yanı sıra, EDSS ile anlamlı ve yüksek bir ilişki varlığını da ortaya koyduk. Ancak pramidal fonksiyon skorları bizim çalışmamızda MEP yanıtları ile ilişkili değildi. Çalışmamızın diğer bir grubu olan myelopati grubunda ise Fachetti ve ark.’nın hipotezini destekler şekilde EDSS-MFS ile MEP arasında anlamlı ve yüksek bir ilişki vardı. M ve MS tutulumun yaygınlığı açısından farklı hastalıklardı. Bu farklılık kendini hem ölçeklerde ve hem de uyarılmış potansiyel çalışmalarında gösteriyordu.

Tablo XXVIII. EDSS ile uyarılmış potansiyel ile ilişkisini araştıran çalışmalar ve sonuçların dökümü

Çalışma adı	Alınan grup	Yöntem	Sonuç	Yorum
Facchetti ve ark.	SPMS RRMS	Spinal motor iletim zamanı ile EDSS ve EDSS MFS	$p<0,001$ yok	SPMS olgularında korelasyon izlenmiş ve RRMS'e göre daha yüksek değerler
O'Connor ve ark.	RRMS	EPASS (VEP + BAEP + üst ve alt ekstremitte SEP anormallikleri toplamı) ve EDSS arası	$r=0,68;p=0,0001$	Bazalde ve takipte anlamlı ve yüksek korelasyon
Koehler ve ark.	RRMS	Üst ekstremitte SEP ile EDSS		Oran yok ancak görsel bir ilişki var
Fuhr ve ark.	SPMS RRMS	VEP latansı ve santral motor gecikme anormallikleri toplamı ile EDSS	$r=0,6;p=0,001$	Takipte süren anlamlı korelasyon
Tataroglu ve ark.	RRMS SPMS	Santral motor gecikme, MEP latansı, MEP amplitüdü ile EDSS	$r=0,6;p=0,001$	Çok sayıda yöntemin kullanılması anormallik yüzdesini artırıyor
Hellwig ve ark.	PPMS SPMS	EDSS, yürüme mesafesi, SEP	korelasyon yok	Değerler verilmemiş SEP yönteminde N2P2N3 latanslarına alınmış Latans değerleri çok yüksek
Leocani ve ark.	RRMS PPMS SPMS	SEP çalışmasında dört ekstremitte periferik, spinal ve santral latanslar ile spinal iletim zamanı VEP P100 latans ve amplitüdü BAEP I, III, V dalga latansı ve I/V amplitüd, MEP santral motor gecikme değerleri	$r=0,60;p<0,001$	İlk bakı ve takipte anlamlı ve yüksek korelasyon

Kallmann ve ark.	RRMS	Retrosepektif MEP, SEP ve VEP skorları ile EDSS SEP P40 latans, iki taraf amplitüd oranı ve latans farkı MEP üst ve alt ekstremité SMG VEP P100 latans, iki taraf amplitüd oranı	MEP ve SEP için $r=0,5;p<0,003$	Erken evrede görülen olgularda korelasyon var, geç dönemdekilerde yok Takipte de anlamlı ve yüksek korelasyon var
Feuillet ve ark.	RRMS	İstirahat motor eşik, periferik / kortikal M oranı, MEP M latansı ve santral motor gecikme ile EDSS MFS	$r=-0,4; p<0,05$	Bazalde ve takipte anlamlı korelasyon
Jung ve ark.	EDSS<3 RRMS	SEP N9-20 latansı, N20-P25 amplitüdü; MEP santral motor gecikme, transkallozal geçiş süresi, transkallozal inhibisyon süresi	$r=0,39;p<0,02$	İlk bakıda korelasyon yok ancak 24 ay sonra korelasyon var

O'connor ve ark. (140) EPASS skoru adı altında bilateral VEP, BAEP ve dört ekstremitte SEP yanıtlarındaki patolojileri topladı. RRMS olgularında 0-1-2. yıllardaki EDSS ile ilişki oranını sırası ile 0,68-0,66-0,72 iken, MR lezyon volümü ile ilişki oranını 0,27-0,34 arasında buldu. EDSS MR ilişki oranı daha önce yapılan interferon beta (2) çalışmasında belirtilen değer ile de örtüşmekte idi. Bu iki çalışma MR-EDSS ilişkisinin zayıf olduğunu gösteren çalışmalar olarak yerini aldı.

MS ile ilişkili SEP çalışmalarında genellikle N20, P39 latans ve amplitüd gibi tek bir parametre değeri çalışıldı ve nadir olarak tüm duyuşsal yol incelendi. Oysa somatosensoryal yol üzerindeki fokal lezyonların, SEP yanıtlarını ortaya çıkaran kaynakları ayrı ayrı yetersiz bırakabildiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiş bir durumdu (148,149). Hatta anormal bir potansiyel sonrasında normal latans ve amplitüde sahip potansiyeller de izlenebildi ki bu durum fonksiyonun yeniden düzenlenmesi hali "amplifikasyon" olarak daha önceden tanımlandı (150,151,152,153). Multipl skleroz olgularında santral minör lezyonların amplifikasyon olayını engellediği (154), EDSS değeri artışı ile de median SEP yanıtında izlenen amplifikasyonun azaldığı, bu nedenle çalışmalarda tek bir kortikal kayıt alınması yerine çoklu kayıt alınmasının daha da önemli olduğu vurgulandı (141). Bu nedenle SEP çalışmasında dört ekstremiteden çoklu kayıt sistemine uygun olarak periferik, spinal ve kortikal kayıtların latansları, interval değerleri ve kortikal yanıtların amplitüd değerleri alındı. Elde edilen dalgaların var olup olmaması temeline dayanan puanlama yöntemi ile sonuç ordinal veri haline getirildi. Klasik tavrı olan anormallik var yok şeklindeki binominal tanımlama yerine, anormallik olup olmadığı bilgisine ek olarak, anormallik derecelendirildi "şiddet değeri" elde edildi ve zaman içinde ortaya çıkabilecek değişimleri derecelendirebilme fırsatı verdi.

Fuhr ve ark.'ları en fazla etkilenen UP çalışması VEP ve MEP olduğu için olsa gerek, RRMS ve SPMS olgularında bu değerlerin klinik seyri tahmin ettirebilmedeki yerini, 30 hastada 6-12-24. aylarda testleri tekrar ederek araştırdı. Tahmin ettirebilme mümkün olmaz iken EDSS ile iyi bir ilişki ortaya çıktı (142). Yazarlar bu çalışmada kullanılmayan SEP'in de UP çalışmasına eklenmesi gerektiğini vurguladı.

Zamansal süreçte EDSS ile UP arasında bir ilişki olmadığını ifade eden çalışmalar da izlendi. SPMS'de intraspinal yavaş salıverilen triamsinolon asetonidin (haftada 2 kez 3 hafta) etkisinin arandığı çalışmada olgular EDSS, Barthel indeksi ve SEP yanıtları ile izlendi. Olguda tekrarlı ölçüm yönteminin metod olarak kullanıldığı bu çalışmada bir etkinlik varlığı

gösterildi. Ancak yazarlar etkinlik nedeninin tedavi mi yoksa eş zamanlı uygulanan fizik tedavi mi olduğunun ayırt edilemediğini ifade etti. SEP çalışmasında N2, P2, N3 latanslarının çalışıldığı belirtilirken, bu değerlerin çok yüksek olduğu, bilinen SEP yanıtlarından farklı olduğu görüldü. EDSS ile bu değerler arasında bazal dönemde bir ilişki yok iken, tedavi ile latanslar normale döndü. SEP çalışma metodu tam olarak anlaşılamadığı ve sonuçları farklılık gösterdiği için çalışma güvenilir olmaktan uzaktı (143).

Leocani ve ark.'ları RRMS, SPMS, PPMS olgularında multimodal UP çalışması ile anlamlı ve yüksek ilişki değerine ulaştı. SEP çalışmasında dört ekstremitede periferik, spinal ve santral latanslar ile spinal iletim zamanı, VEP P100 latans ve amplitüdü, BAEP I, III, V dalga latansı ve I/V amplitüd oranı, MEP santral motor gecikme değerleri çalışıldı. Elde edilen dalgaların normal (0), latans uzaması (1), latans uzaması ve morfoloji kaybı (3), kayıp (4) şeklinde puanlanması ile bir olgudaki toplam puana ulaşıldı. Her uyarılmış yanıtın kendi fonksiyonel sistemi ile olan ilişkisine bakıldı. Toplam UP puanının bazal durumda ve takipte EDSS ile anlamlı ve yüksek derecede ilişkili olduğu görüldü. Gelecekteki kötüleşmeyi tahmin etme açısından “prediktif olma açısından” önemi sorgulandı. Olgunun toplam puanı, gözlenen median değerden yüksek olduğunda % 72,5 oranında kötüleşme gösterdiğini, gözlenen median değerden küçük olduğunda da % 36,3 oranında kötüleşme gösterdiği görüldü (144). Bu çalışma sadece UP ile EDSS arasındaki ilişkiyi ortaya koymadı, takipte de bu ilişkinin devam ettiğini gösterdi. Ayrıca yüksek bazal UP puanının gelecekteki kötüleşmeyi öngördüğünü de gösterdi. Yazarlar bulgularının doğrulanması halinde UP çalışmalarının umut verici bir işaretçi olacağını ifade ettiler. Bu çalışmadan bizim çıkarımda bulunduğumuz bir diğer sonuçta değerlendirilen parametre sayısındaki artışın UP çalışması-EDSS ilişkisini ortaya koymadaki önemi oldu. Parametre sayısındaki artış ile daha önce tanımlanmış bir bulgu ile örtüşüyordu ki bu da “multimodal yöntem MS olgularında yaklaşık % 50 oranındaki sessiz anormallikleri gösterir” tanımlaması idi (155,156).

Kallman ve ark.'ları (145) retrospektif yöntem ile MEP ve SEP puanlarının EDSS ile ilişkisini sorguladı. Olguları ilk 2 yılda gözlenen olgular ve sonraki dönemde gözlenen olgular olarak iki gruba ayırdı. İlk 2 yılda gözlenen olgular ile MEP, SEP ve EDSS arasında ilişki bulurken, sonraki dönemde gözlenen olgularda bir ilişki izlemedi. Bu çalışmada tibial P40 amplitüd ve latansı, TMS ile de santral motor gecikme değeri her iki TA kasından çalışıldı. Ordinal hale getirilmiş puan ile EDSS arasında yüksek ve anlamlı bir ilişki vardı. İlk bakıda SEP ve MEP verisinden alınan yüksek puanın, EDSS değerinin 5 yıl sonraki 3,5'ün

üzerinde olma durumunu tahmin ettirdiğini gösterdi. Tek SEP anormalliği zayıf tahmin edici iken, tek başına MEP ya da VEP tahmin edici olarak izlenmedi. MEP ve SEP toplam puanının ilişki oranını arttırması ise önceki çalışmalardan elde edilen “artan parametre sayısı=artan ilişki değeri” fikrini güçlendiren bir bulgu oldu. Leocani ve arkadaşlarının çalışması ile Kallman ve arkadaşlarının çalışması EDSS ile UP ilişkisini ortaya koyan önemli çalışmalardı. Bizim çalışmamızda bu iki çalışmada kullanılan parametrelerden daha fazla parametre kullanıldı. MS olgularında anlamlı ve yüksek ilişki değerlerine ulaşılrken (Tablo XXIV), benzer durum myelopati olgularında izlenmedi (Tablo XXVI).

Feuillet ve ark. (146) TMS’nin yerini interferon tedavisi sırasındaki değişimleri öngörebilmek için araştırdı. Sonuçlara göre bazal TMS anormallik oranı ile santral motor gecikme değeri gelecekteki nörolojik bozulmayı tahmin ettiriyordu. TMS amplitüd oranı da tedavi ile iyileşme gösterdi. Çalışmada istirahat motor eşik, kortikal/periferikM oranı, MEP M latansı, santral motor gecikme EDSS ve MSFC ile ilişkili bulundu.

Jung ve ark. (147) erken evre RRMS olgularında (EDSS <3) multimodal UP çalışmalarının EDSS ile ilişkisini prospektif olarak ve sonuçları da ordinal hale getirerek inceledi. Çalışmada SEP için N9, N20 latansı ile N20-P25 amplitüdü ile MEP için santral motor gecikme, transkallozal geçiş süresi, transkallozal inhibisyon süresini kullandı. Değerleri ordinal hale getirmek için de 0 normal; 1 patolojik taraf farkı olması; 2 üst limitin 1,1 katını geçmemesi ya da % 50’den fazla amplitüd farkının olması; 3 limitin 1,1-1,3 katı olması; 4 limitin 1,3 katından fazla olması; 5 kayıp olması şeklinde ölçeklendirme kullandı. Erken evre MS olgularında bazal EDSS ile multimodal UP skorları ilişkili bulunmaz iken 24 ay takibin sonunda anlamlı ilişki değerlerine ulaşıldı. Farklı bir bakış açısı ile EDSS değeri artan olguların UP skorlarındaki değişimler sorgulandı. EDSS değeri artan olguların stabil seyreden olgulara göre UP skorları 6. aydan sonra artışlar gösteriyordu. Önceki çalışmaları destekleyen bu çalışma da dizabilededeki artışın UP artışı ile paralel seyredebileceğini göstermesi açısından önemli idi. UP çalışmasının EDSS’nin düşük olduğu anda ilişki göstermemesi ancak takip eden aylarda ilişkili bulunması, olgulardaki doğal seyir sırasında artan EDSS’nin UP çalışmasındaki bozulma ile ilintili olabileceğini düşündürdü.

MEP santral motor gecikme değerinin EDSS ve MSFC’nin ayak fonksiyon testleri ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterildi (157,158). TMS ile RRMS olgularında motor eşik, santral motor gecikme, amplitüd ve alan değerleri incelendiğinde özürllülük durumu olmayan gruba kıyasla (EDSS < 1,5), özürllülük olan grupta amplitüd ve alan anormalliğinin

daha fazla olduğu görüldü. Hatta bu anormallikler santral motor gecikme değeri normal iken bile oluyordu. Bu bulgunun MS olgularında MR ile birlikte fark edilen aksonal kaybın (erken dönemde bile olabilmektedir) elektrofizyolojik karşılığı olabileceği, değerinin ve izlemdeki yerinin sorgulanması gerektiği üzerine vurgu yapıldı.

Kortikospinal traktus tutulumunu ortaya koymada klasik olarak kullanılan motor eşik, santral motor gecikme ve MEP M latansı değerinin yanı sıra yeni parametreler de kullanıldı. İntrakortikal inhibisyon değerlerinde RRMS ve SPMS olgularında farklılıklar olduğu, EDSS ve MR'deki lezyon yükü ile de ilişki gösterdiği görüldü (159). Bu çalışmada SPMS olgularının normal olgular ve RRMS olgularına göre yüksek motor eşik ve düşük kortikal amplitüd değerleri vardı.

Tataroglu ve ark.'da (72) EDSS ile santral motor gecikme, MEP latansı ve amplitüdü arasında benzer bir ilişki oranı olduğunu ortaya koydu.

Bu çalışmada yukarıdaki çalışmalara benzer olarak EDSS ile MEP çalışması arasında toplam puanlarda MS olgularında anlamlı ve yüksek bir ilişki gözlemlendi (Tablo XXIV). Dört ekstremitede eşik değer yüzdesi, kortikal/periferik M yanıtı yüzdesi, kallozal geçiş zamanı, sessiz periyod- transkallozal inhibisyon başlangıç ve bitiş anormallikleri ile süre ve oran anormallikleri, santral motor gecikme değeri ile minimum kortikal M yanıtı latansı değerlerine bakıldı. MS grubunda MEP çalışmasında belirleyici olan en yüksek anormallik AE MEP M latans değeri idi. Normal grupta elde edilen değerler sınır alındığında ya da ROC eğrisine göre belirlenmiş sınır alındığında % 50 oranında bir sensitivite gösteriyordu (Tablo XXI –XXII). Dizabilitenin var olduğu durumu ortaya koymada da ($EDSS \geq 2$) yüksek duyarlı ve özgül bir değeri vardı (Tablo XXIII).

MS olgularında amplitüd ve santral motor gecikme değerleri yanı sıra transkallozal inhibisyon süresi de araştırmacılar tarafından çalışıldı. Çalışmada amplitüd ve santral motor gecikme anormalliği % 62 oranında izlenirken, transkallozal inhibisyon ile ilişkili anormallik % 80 oranında ve “sürenin uzaması” şeklinde gözlemlendi (160). Yazarlar bu yüksek oranın, transkallozal inhibisyon sürecindeki anatomik yapıların “etkilenmiş beyaz maddenin bu hastalarda fazla olması” ile açıklanabileceğini ifade etti. Biz de çalışmamızda transkallozal inhibisyon başlangıç-bitiş değer anormallikleri, transkallozal inhibisyon süresi, üst ve alt ekstremitelerdeki süre oranları ile sessiz periyod/transkallozal inhibisyon süre oranı gibi geniş bir dağılımda bu parametreyi inceledik. Ancak Schmieder ve ark.'nın bulduğu oranları izlemedik. Gözlenen anormallik oranı bizim çalışmamızda hem daha düşük ve hem

de santral motor gecikme anormallik oranından daha düşüktü. Ancak TKİ süresi, başlangıç ve bitiş değer anormallikleri, ÜE kallozal geçiş süresi anormallikleri MS olgularında istatistiksel fark gösterirken, M olgularında NK olgularına göre bir fark göstermedi. MS olgularına özgü gibi görünen bu parametrelerin özgüllük değerleri normal değerlerde gözlenen en yüksek değer sınır alındığında düşüktü ancak ROC eğrisine göre sınır alındığında yükseliyordu (Tablo XXI – XXII). ÜE TKİ başlangıç ve bitiş değer anormallikleri dizabiliteyi ortaya koymada iyi duyarlılık ve özgüllük değerine sahip iken, genel olarak alt ekstremitedeki ilişkili değerlerden daha düşük idi (Tablo XXIII).

MS ve elektrofizyolojik inceleme sürecinde incelenen bir diğer parametre de transkallozal geçiş süresi idi. Transkallozal geçiş süresini MS olgularında uzun bulan çalışmalar yanı sıra (161) normal bulan çalışmalar da vardı (160). Olgularda uzun transkallozal geçiş zamanına rağmen normal transkallozal inhibisyon süresi olmasını uzamış hastalık süresi ile ilişkili olabileceğini ifade ettiler (161). Yorum olarak santral motor gecikme yönteminde monosinaptik bağlantılı kortikospinal yolun incelendiği (162), buna karşın transkallozal inhibisyon sırasında oligo ya da polisaptik olan bir yolun iletiminin incelendiği ve aslında bu yolun özelliklerinin tam olarak bilinmediği ifade edildi (163). MEP M latans değeri uzun olan kasta izlenen transkallozal inhibisyon süresinin de her zaman uzun olduğu bildirildi (164). Çalışmamızda alt ekstremitte de izlenen kallozal geçiş anormallığı üst ekstremitteye göre daha yüksek iken (Tablo XIX), her iki oranda literatürdeki çalışmalara göre düşüktü. NK grubu değerlerine göre elde edilen özgüllük ÜE ve AE için düşük iken, ROC değerlerine göre ÜE özgüllük ve duyarlılık seviyesi AE kallozal geçişten daha yüksek idi (Tablo XXI – XXII). Dizabiliteyi göstermede de üst ve alt ekstremitte kallozal geçiş değerleri birbirine benzer ancak alt ekstremitteye ait MEP M latansı, SMG, SP/TKİ süresi, kortikal/periferik M oranı, eşik değer çalışmaları kadar iyi değildi (Tablo XXIII). MS ve M olgularında MEP M latansı ile TKİ süresi uzunluğu arasında çalışmacıların bulduğu derecede kesin bir ilişki gözlenmedi.

SEP ve MEP çalışmasının ordinal hale getirilmesi ile elde edilen puanların gerek normal grup üst değerleri limit olarak belirlendiğinde ve gerekse de ROC eğri analizine göre limit belirlendiğinde duyarlılık ve özgüllük değerleri yüksek idi (Tablo XXI – XXII). Normal değerlere göre sırası ile SEP + MEP, ÜE MEP, SEP, MEP, tibial SEP, median SEP, AE MEP değerleri yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşırken, parametre bazında AE MEP latansı ve AE SMG benzer oranlar ulaştı (Tablo XXI). ROC analizine göre ise sırası ile

SEP + MEP, tibial SEP, MEP, ÜE MEP, AE MEP, SEP, median SEP değerleri yüksek duyarlık ve özgüllük değerlerine ulaştı. Bu değerlerin seviyesine ulaşan parametreler de ÜE TKİ başlangıç ve bitiş anormallikleri, AE SMG, AE kortikal/periferik M oranı, ÜE kallozal geçiş, AE SP/TKİ oranı idi.

Özürlülük durumunu ortaya koymadaki duyarlılık ve özgüllük değerlerine bakıldığında MEP yanıtının ve özellikle de alt ekstremité değerlerinin ön planda olduğu izlendi. Sırası ile AE MEP, MEP, SEP + MEP, ÜE MEP, median SEP, tibial SEP, SEP değerlerinin yüksek duyarlı ve özgül olduğu izlendi. MEP parametreleri arasında bulunan AE MEP M latansı, AE SP/TKİ süresi oranı, AE kortikal/periferik M oranı, AE SMG, AE eşik değer, AE SP - TKİ başlangıç ve bitiş değer anormallikleri, AE kallozal geçiş süresi anormallikleri, ÜE SP başlangıç ve bitiş değer anormallikleri, AE TKİ süresi, ÜE SMG değer anormallikleri de toplam puanlara yakın duyarlılık ve özgüllük oranları gösterdiler.

Ordinal hale getirilmiş SEP ve MEP incelemesi subjektif MS ilişkili yürümeyi değerlendiren ölçek (MSYS-12) ile ve de objektif ölçekler ile (MSFC ölçeğindeki 25-AYZ ve EDSS ölçeği) anlamlı ve yüksek bir ilişki gösterdi (Tablo XIV; Şekil 5-12). EDSS'nin fonksiyonel sistemlerine ayrı ayrı bakıldığında, motor fonksiyonel sistem skoru UP puanları ile ilişkili değilken, UP puanları ambulasyon skoru arasında anlamlı ve yüksek ilişki vardı. Bu ilişki üst ve alt ekstremité açısından da farklılık göstermiyordu (Tablo XV). Myelopati grubunda ise EDSS değerinin SEP ve MEP ile olan ilişkisi farklı idi. EDSS'nin motor fonksiyonel skoru MEP puanı ile anlamlı ve yüksek bir ilişki gösteriyordu (Tablo XXVI) ve etkinin kaynağı da alt ekstremité UP puanı idi (Tablo XXVII). Alt ekstremité MEP puanı hem EDSS-MFS ve hem de EDSS-A skoru ile çok güçlü ve anlamlı bir ilişki içinde idi. MS olgularında olmayan UP puanı ile EDSS-MFS arasındaki ilişkinin M olgularında net olarak izlenmesi de hastalık fizyopatolojilerindeki farklılığa ve etkilenme derecesine bağlandı.

Bu çalışmanın özelliği ve önemi yürüme-ambulasyon durumu üzerinde, objektif ve subjektif ölçekler ile uyarılmış potansiyel inceleme yöntemlerinden SEP ve MEP'in ordinal hale getirilmiş puanları arasında, anlamlı ve yüksek bir ilişki olduğunu ortaya koymasındır. Geçmişte SEP ve MEP'i tek başına değerlendiren çalışmalar yapılmış olmakla birlikte her ikisini, prospektif olarak değerlendiren çok sayıda parametrenin incelendiği çalışmaların sayısı azdır. Kontrol grubu olarak normal olgular yanı sıra farklı bir hastalık grubu olan myelopati olgularında da çalışma yapılarak yöntemin farklı bir fizyopatolojide nasıl çalıştığı da test edilmiştir.

Bu çalışmanın sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle bu kesitsel bir çalışmadır. Kesitsel çalışmaların iki durum arasında bir ilişkiyi göstermesi zordur. İlişkinin güçlü olması ya da ancak zaman içindeki değışmeler yolu ile ortaya çıkması beklenir. Bu alışma ilişkiyi ortaya koyuyor olmakla birlikte bir takip süreci içermemektedir. Daha önce yapılmış çalışmaları ilişkiyi gösterme açısından desteklemekte fakat uzun süreli takip sonuçları ve bu sonuçların önemi hakkında açık bir bilgi vermemektedir. Ancak önceki çalışmalar dikkate alındığında ilişkinin süreceğı hipotezi öne sürülebilir. Bunun için çalışmanın sürdürölmesi anlamlı olacaktır.

6.SONUÇLAR

1. MS olgularında sonuçları ordinal hale getirilmiş SEP ve MEP incelemeleri ile yürümeyi–ambulasyonu değerlendiren objektif ve subjektif testler yanı sıra EDSS ölçeği arasında anlamlı ve yüksek bir ilişki olduğunu gösterdi. Bu konuda önceden yapılmış çalışmaları destekledi. Klinik kullanılabileği konusundaki düşünceleri pekiştirdi.
2. UP çalışmasında incelenen parametre sayısındaki artışın fizyolojik sistemlerdeki sorunları ve dolayısı ile klinik pratikte hastanın var olan dizabilitesini göstermede önemli olduğunu gösterdi.
3. MEP çalışması içinde bulunan, kallozal geçiş süresi ya da transkallozal inhibisyon süresi uzunluğu ile M yanıtı ilişkisi belirtildiği ölçüde olgularımızda izlenmediğini ortaya koydu.
4. Normal Kontrol olgularının maksimum değerleri sınır değer alındığında, puan bazında SEP+MEP puanı; yöntem bazında AE MEP incelemesi puanı; ROC eğri analizine göre sınır değerler alındığında ise puan bazında SEP+ MEP puanı; yöntem bazında AE SMG değeri; Özürlülük durumunu göstermede de puan bazında AE MEP puanı; yöntem bazında ise AE MEP M latansı yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiler.
5. M grubunda EDSS ile UP incelemeleri bir ilişki içinde değildi. EDSS fonksiyonel sistem skorlarından sadece EDSS-MFS MEP ile ilişkili idi.
6. EDSS fonksiyonel sistem skorlarından EDSS-MFS ve EDSS-A skorları ile UP toplam puan skorları MS olgularında ve M olgularında farklı ilişki gösterdi. MS’de EDSS-A skoru UP puanları ilişkili iken EDSS-MFS ilişkili bulunmadı. EDSS-A skoru üst ve de alt ekstremita için anlamlı ve güçlü derecede ilişkili idi. M olgularında ise EDSS-MFS sadece MEP toplam skoru ile ilişkili ve ekstremita bazında alt ekstremita bu ilişkinin nedeni idi.

ÖZET

Multipl Skleroz santral sinir sisteminin multifokal demiyelinizan, progresif seyirli inflamatuvar bir hastalıdır. Klinik seyir hastalar arası büyük değişkenlik gösterir. Hastalık sürecinde anatomik zeminde gelişen değişikliklere ikincil olarak fizyolojik sistem bozulur. Bu durum kliniğe dizabilite olarak yansır. Uyarılmış potansiyeller demiyelinizan lezyonlara bağlı oluşan fizyolojik sistemdeki bu harabiyeti ortaya koymada önemli bir yer tutar.

Bu çalışmada RRMS hastaları, normal olgular ve servikal spondilotik myelopati tanısı almış kişilerde SEP ve MEP incelemesi yapılmış ve sonuçlar ordinal hale getirilerek değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin EDSS ve yürüme ölçekleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi. Yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan 28 MS, 26 sağlıklı gönüllü ve 13 servikal spondilotik myelopati hastası çalışmaya dahil edildi.

Bulgular değerlendirildiğinde özörlölük durumunu ortaya koymadaki duyarlılık ve özöüllük açısından MEP yanıtının ve özellikle de alt ekstremitte değerlerinin ön planda olduğu izlendi. Sırası ile alt ekstremitte (AE) MEP, toplam MEP, SEP + MEP, üst ekstremitte (ÜE) MEP, median SEP, tibial SEP, toplam SEP değerlerinin yüksek duyarlı ve özööl olduğu izlendi. MEP parametreleri arasında bulunan AE MEP M latansı, alt ekstremitte sessiz period/transkallosal inhibisyon süresi (AE SP/TKİ) süresi oranı, AE kortikal/periferik M oranı, AE santral motor gecikme (SMG), AE eşik değer, AE SP-TKİ başlangıç ve bitiş değer anormallikleri, AE kallosal geçiş süresi anormallikleri, ÜE SP başlangıç ve bitiş değer anormallikleri, AE TKİ süresi, ÜE SMG değer anormallikleri de toplam puanlara yakın duyarlılık ve özöüllük oranları gösterdi.

Ordinal hale getirilmiş SEP ve MEP incelemesi MS ile ilişkili yürümeyi değerlendiren subjektif nitelikteki ölçek (MSYS-12) ile ve objektif nitelikteki ölçekler ile (MSFC ölçeğindeki 25-AYZ ve EDSS ölçeği) anlamlı ve yüksek bir ilişki gösterdi. EDSS'nin fonksiyonel sistemlerine ayrı ayrı bakıldığında, motor fonksiyonel sistem skoru UP puanları ile ilişkili değilken, UP puanları ambulasyon skoru arasında anlamlı ve yüksek ilişki vardı. Myelopati grubunda ise EDSS'nin motor fonksiyonel skoru MEP puanı ile anlamlı ve yüksek bir ilişki gösteriyordu ve etkinin kaynağı da alt ekstremitte UP puanı idi. MS olgularında olmayan UP puanı ile EDSS-MFS arasındaki ilişkinin M olgularında net olarak izlenmesi de hastalık fizyopatolojilerindeki farklılığa ve etkilenme derecesine bağlandı.

Bu çalışmanın önemi objektif - subjektif yürüme ölçekleri ve EDSS ölçekleri ile uyarılmış potansiyel inceleme yöntemlerinden SEP ve MEP'in ordinal hale getirilmiş puanları arasında, anlamlı ve yüksek bir ilişki olduğunu ortaya koymasındır. Geçmişte SEP ve MEP'i tek başına değerlendiren çalışmalar yapılmış olmakla birlikte her ikisini de değerlendiren, çok sayıda parametrenin incelendiği çalışmaların sayısı azdır. Kontrol grubu olarak normal olgular yanı sıra farklı bir hastalık grubu olan myelopati olguları da çalışmaya alınarak bu yöntemin farklı fizyopatolojide nasıl çalıştığı da incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, motor uyarılmış potansiyel, EDSS ölçeği, 25 adım yürüme zamanı, multipl skleroz

SUMMARY

Multiple sclerosis is an inflammatory, progressive and demyelinating multifocal CNS disease. Secondary to altered anatomical structures during the disease process the physiologic system deteriorates which clinically manifests as disability. Evoked potentials have crucial role to reflect these deterioration of physiologic system.

In this study SEP and MEP examinations were performed on RRMS patients, healthy subjects and patients diagnosed with cervical spondylitic myelopathy and results were adjusted and assessed. Data was analyzed in terms of EDSS and walking measures associations.

28 patients with MS, 13 patients with cervical spondylitic myopathy and 26 healthy subjects, whose age and gender distributions were similar, from Department of Neurology of Adnan Menderes University Hospital were enrolled/included in this study.

Our findings suggest that MEP responses, especially in lower extremities, have greater sensitivity and specificity for establishing disability. Lower extremity (LE) MEP, total MEP, SEP + MEP, upper extremity (UE) MEP, median SEP, tibial SEP, total SEP were all found to have high specificity and sensitivity. Of the MEP parameters; lower extremity MEP M latency, LE silent period/truncallosal inhibition duration (LE SP/TCI) ratio, LE cortical/peripheral M ratio, LE central motor delay (CMD), LE threshold value, LE SP/TCI baseline and end-point abnormalities, LE callosal transition time abnormalities, UE SP baseline and end-point abnormalities, LE TCI duration, UE CMD abnormalities were also had close sensitivity and specificity values to total points.

Ordinally adjusted SEP and MEP examinations showed significant associations between subjective measures which assess MS-related walking (Multiple Sclerosis Walking Scale-12) and objective measures (The Timed 25-Foot Walk and EDSS in MSFC). When we analyzed EDSS functional systems separately we found that while motor functional system score did not associated with EP points, had significant and higher association with EP points ambulation score. In myelopathy group, EDSS motor function score had significant and higher association and this effect depends on LE EP points. It was also proposed that association between EP points and EDSS-MFS in myopathy cases which didn't stand for MS cases was possibly due to differences between diseases' physiopathologies and severity.

This study revealed significant and high association between objective-subjective walking measures and EDSS measure and ordinally adjusted points of SEP and VEP which are among the evoked potential examining methods. Although there are studies investigated SEP and MEP alone, there are little study investigated both methods. Including a different disease group, myelopathy, beside healthy subjects as a control group make us possible to assessed working principles of this method in different physiopathology

Key words: Motor Evoked Potentials, Somatosensorial Evoked Potentials, EDSS, Expanded Disability Status Scale, Multiple sclerosis, The Timed 25-Foot Walk

Reference List

1. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, Ader HJ, ve Barkhof F. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469-1476.
2. . Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285.
3. Emerson RG, Brooks EB, Parker SW, ve Chiappa KH. Effects of click polarity on brainstem auditory evoked potentials in normal subjects and patients: unexpected sensitivity of wave V. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 388: 710-721.
4. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, ve Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
5. SCHUMACKER GA, BEEBE G, KIBLER RF, KURLAND LT, Kurtzke JF, MCDOWELL F, NAGLER B, Sibley WA, Tourtellotte WW, ve WILLMON TL. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 552-568.
6. Çömez Y. Multipl Skleroz ve Otoimmünite. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Nöroloji Kliniği. 2006; 3:
7. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002; 24: 40-47.

8. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161: 23-33.
9. Kurtzke JF, Dean G, ve Botha DP. A method for estimating the age at immigration of white immigrants to South Africa, with an example of its importance. *S Afr Med J* 1970; 44: 663-669.
10. Lewis P Rowland. Multiple Sclerosis. In: James R. Miller (eds). *Merritt's Neurology*, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 77-92.
11. Willer CJ ve Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 241-247.
12. Saud AMJR. Multiple Sclerosis. In: James R. Miller (eds). *Merritt's Neurology*, 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 804-824.
13. Lindsay KW ve Bone I. Multiple Sclerosis. *Neurology and Neurosurgery Illustrated*, 2th ed. USA: Churchill-Livingstone, 1997: 497-505.
14. Masterman T, Ligiers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, ve Hillert J. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48: 211-219.
15. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Ornek I, Vaughan R, ve Eraksoy M. HLA-DR and -DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol* 1997; 55: 59-65.
16. Stadelmann C ve Bruck W. Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255 Suppl 1: 12-18.
17. Lauer K. Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies. *Acta Neurol Scand* 1995; 61: 77-81.

18. Christopher Luzzio. Multiple Sclerosis.
<http://emedicine.medscape.com/article/1146199>. 2011;
19. McDonald WI, Fazekas F, ve Thompson AJ. [Diagnosis of multiple sclerosis]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2003; 4-9.
20. Prat E ve Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. J Rehabil Res Dev 2002; 39: 187-199.
21. Bach MA, Phan-Dinh-Tuy F, Tournier E, Chatenoud L, Bach JF, Martin C, ve Degos JD. Deficit of suppressor T cells in active multiple sclerosis. Lancet 1980; 2: 1221-1223.
22. Lehner T, Avery J, ve Jones T. Separation and characterization of a subset of human T8+ cells which function as antigen-presenting and contrasuppressor cells. Immunology 1985; 54: 713-722.
23. Poptani H, Gupta RK, Roy R, Pandey R, Jain VK, ve Chhabra DK. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16: 1593-1603.
24. Hoffman PM ve Panitch SH. Neurologic diseases, Multiple Sclerosis. Basic and Clinical Immunology, Stites, Stobo Wells, 6th ed. Lange, 1987: 588-592.
25. Bradly WG ve Daroff RB. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of Central Nervous System. Neurology in Clinical Practice, 3th ed. USA: Butterworth-Heinemann, 2000: 1431-1463.
26. Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. J Neurol 1991; 238: 131-139.
27. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi MM, X, ve de SJ. Primary progressive multiple sclerosis. Brain 1997; 120 (Pt 6): 1085-1096.

28. Adams, R. D, Victor, M, and Ropper, H. A. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. Newyork: Mc Graw-Hill, 2005: 771-797.
29. Fukutake T, Kuwabara S, Kaneko M, Kojima S, ve Hattori T. Sensory impairments in spinal multiple sclerosis: a combined clinical, magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential study. Clin Neurol Neurosurg 1998; 100: 199-204.
30. Tunçbay T ve Altıntaş A.In: Tunçbay T (eds). Patogenez, etyoloji, epidemiyoloji ve klinik özellikleri. Multipl Skleroz, İzmir: Ege Ün. Tıp Fak. Dekanlığı Yayın Bürosu, 1991: 1-46.
31. Fryze W, Zaborski J, ve Czlonkowska A. [Pain in the course of multiple sclerosis]. Neurol Neurochir Pol 2002; 36: 275-284.
32. Ramirez-Lassepas M, Tulloch JW, Quinones MR, ve Snyder BD. Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. Arch Neurol 1992; 49: 255-258.
33. Compston, A., Confavreux, C, and Lasstmann, H. Mc Alpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. London: Churchill Livingstone-Elsevier, 2006: 287-347.
34. . The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1673-1678.
35. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, ve Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 938-952.
36. Victor, M. and Ropper, H. A. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7th ed. Newyork: Mc Graw-Hill, 2001: 954-959.
37. Keklikoğlu HD. Cognitive Impairment in Patients with Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Archives of Neuropsychiatry 2010; 47: 88-90.
38. Franklin GM, Nelson LM, Filley CM, ve Heaton RK. Cognitive loss in multiple sclerosis. Case reports and review of the literature. Arch Neurol 1989; 46: 162-167.

39. Rot U, Ledinek AH, ve Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 233-238.
40. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, ve Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 463-468.
41. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, ve Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 250-255.
42. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, ve Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-437.
43. Krupp LB, Serafin DJ, ve Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1437-1447.
44. Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, ve Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol* 1995; 242: 105-108.
45. Nortvedt MW, Riise T, Frugard J, Mohn J, Bakke A, Skar AB, Nyland H, Glad SB, ve Myhr KM. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler* 2007; 13: 106-112.
46. Solaro C, Lunardi GL, Capello E, Inglese M, Messmer UM, Uccelli A, ve Mancardi GL. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998; 51: 609-611.
47. Taylor RS. Multiple sclerosis potpourri. Paroxysmal symptoms, seizures, fatigue, pregnancy, and more. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9: 551-9, vi.

48. Belletrutti PJ, Courchesne CE, ve Gray GW. Seizure as the manifestation of relapse of multiple sclerosis in a military pilot. *Aviat Space Environ Med* 2004; 75: 367-369.
49. Ozturk V, Idiman E, Sengun IS, ve Yuksel Z. Multiple sclerosis and parkinsonism: a case report. *Funct Neurol* 2002; 17: 145-147.
50. Ertekin C. Santral ve periferik EMG anatomi-fizyoloji-klinik. 1th ed. İzmir: Meta Basım Maatbacılık Hizmetleri, 2006:
51. Öge AE ve Yayla V. Uyandırılmış Potansiyeller. In: Öge AE (eds). *Nöroloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: 149-154.
52. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi MM, X, ve De SJ. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 (Pt 6): 1085-1096.
53. Adams, R. D, Victor, M, and Ropper, H. A. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. Newyork: Mc Graw-Hill, 2005: 771-797.
54. Ross AP ve Thrower BW. Recent developments in the early diagnosis and management of multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2010; 42: 342-353.
55. Pelidou SH, Giannopoulos S, Tzavidi S, Lagos G, ve Kyritsis AP. Multiple sclerosis presented as clinically isolated syndrome: the need for early diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 627-630.
56. Prineas JW, Kwon EE, Goldenberg PZ, Ilyas AA, Quarles RH, Benjamins JA, ve Sprinkle TJ. Multiple sclerosis. Oligodendrocyte proliferation and differentiation in fresh lesions. *Lab Invest* 1989; 61: 489-503.
57. Invernizzi P, Bertolasi L, Bianchi MR, Turatti M, Gajofatto A, ve Benedetti MD. Prognostic value of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis: the EP score. *J Neurol* 2011;

58. Leocani L, Medaglini S, ve Comi G. Evoked potentials in monitoring multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21: S889-S891.
59. Diem R, Tschirne A, ve Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 67-70.
60. Kalkers NF, Strijers RL, Jasperse MM, Neacsu V, Geurts JJ, Barkhof F, Polman CH, ve Stam CJ. Motor evoked potential: a reliable and objective measure to document the functional consequences of multiple sclerosis? Relation to disability and MRI. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1332-1340.
61. Alshuaib WB. Progression of visual evoked potential abnormalities in multiple sclerosis and optic neuritis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000; 40: 243-252.
62. Emerson RG. Evoked potentials in clinical trials for multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 109-116.
63. Tunaly G. Somatosensoriyel Uyarylmy? Potansiyeller. *Ondokuz Mayys Üniversitesi Typ Dergisi* 1992; 9: 287-298.
64. Leocani L, Martinelli V, Natali-Sora MG, Rovaris M, ve Comi G. Somatosensory evoked potentials and sensory involvement in multiple sclerosis: comparison with clinical findings and quantitative sensory tests. *Mult Scler* 2003; 9: 275-279.
65. Chen R, Cros D, Curra A, Di L, V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rosler KM, Triggs WJ, Ugawa Y, ve Ziemann U. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 504-532.
66. Di L, V, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Saturno E, Pilato F, ve Tonali P. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1297-1307.

67. Zlkf nal, Sibel zkaynak, ve Korkut Yaltkaya. Transkraniyal Manyetik Uyarım. Dnen Adam 1998; 8: 48-55.
68. Hess CW, Mills KR, ve Murray NM. Measurement of central motor conduction in multiple sclerosis by magnetic brain stimulation. Lancet 1986; 2: 355-358.
69. Gronseth GS ve 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: 1720-1725.
70. Alisauskiene M, Truffert A, Vaiciene N, ve Magistris MR. Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. Medicina (Kaunas) 2005; 41: 813-824.
71. Hallett M ve Cohen LG. Magnetism. A new method for stimulation of nerve and brain. JAMA 1989; 262: 538-541.
72. Tataroglu C, Genc A, Idiman E, Cakmur R, ve Idiman F. Cortical silent period and motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2003; 105: 105-110.
73. Haug BA ve Kukowski B. Latency and duration of the muscle silent period following transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis, cerebral ischemia, and other upper motoneuron lesions. Neurology 1994; 44: 936-940.
74. Barker AT, Freeston IL, Jabinous R, ve Jarratt JA. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. Lancet 1986; 1: 1325-1326.
75. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, ve Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. Neurosurgery 1987; 20: 100-109.

76. Filippi M ve Rocca MA. Conventional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17 Suppl 1: 3S-9S.
77. Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1165-1176.
78. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F, ve Lechner H. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology* 1993; 43: 905-909.
79. Lisanti CJ, Asbach P, ve Bradley WG, Jr. The ependymal "Dot-Dash" sign: an MR imaging finding of early multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2033-2036.
80. Olek MJ. Multiple Sclerosis Etiology, Diagnosis and New Treatment Strategies. *Neuroepidemiology* 2005; 2: 15-53.
81. Simon JS. MRI of Multiple Sclerosis Lesions Measuring Outcome in Treatment Trials. *Conferences and reviews* 1996; 164: 6-12.
82. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, ve Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx* 2005; 2: 277-303.
83. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V, ve . MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-185.
84. Rudick RA, Schiffer RB, Schwetz KM, ve Herndon RM. Multiple sclerosis. The problem of incorrect diagnosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 578-583.
85. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ,

- Weinshenker BG, ve Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
86. Inglese M. Multiple sclerosis: new insights and trends. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 954-957.
87. Phatlane M ve Van der Merwe E. Multiple Sclerosis: An overview of current and novel therapies. *SA Pharmaceutical Journal* 2009; 76: 38-45.
88. Chofflon M. Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of the major clinical trials. *Eur J Neurol* 2000; 7: 369-380.
89. Rieckmann P ve Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. Austrian-German- Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group [MSTCG]. *Eur Neurol* 1999; 42: 121-127.
90. Tremlett HL, Luscombe DK, ve Wiles CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 362-365.
91. Javed A ve Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2006; 110: 35-56.
92. Goodin DS. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. *Neurology* 2008; 71: S8-13.
93. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Eralinna JP, Forrestal F, Jongen P, Pollard J, Sandberg-Wollheim M, Sindic C, Stubinski B, Uitdehaag B, ve Li D. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944-953.
94. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, ve Sandbrink R. Treatment with interferon

- beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.
95. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, ve Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 702-708.
96. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28: 461-474.
97. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba-Zizen MT, Gandon JM, Lai HM, Moseley I, ve Sabouraud O. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112-118.
98. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, Morino S, Morra VB, Bozzao A, Calo' A, Bernini ML, Gambi D, ve Prencipe M. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244: 153-159.
99. Edan G, Morrissey S, ve Le PE. Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 223: 35-39.
100. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, ve Zwingers T. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
101. Buck D ve Hemmer B. Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. *J Neurol* 2011; 258: 1747-1762.
102. Ellis R ve Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with Mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? *Mult Scler* 2009; 15: 505-508.

103. Yüceyar AN. Multiple Sklerozda İmmunomodülatör Tedavi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2009; 15: 44-51.
104. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de VA, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, ve Kappos L. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 402-415.
105. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg SP, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, ve Greenberg SJ. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 416-426.
106. Baron EM ve Young WF. Cervical spondylotic myelopathy: a brief review of its pathophysiology, clinical course, and diagnosis. Neurosurgery 2007; 60: S35-S41.
107. Adams RD ve Victor M. Disease of the spinal cord. In: Lambsack W.J. ve Navrozov M (eds). Principles Of Neurology, 5th ed. New York: Monotype Composition, 1993: 1078-1116.
108. Shedid D ve Benzel EC. Cervical spondylosis anatomy: pathophysiology and biomechanics. Neurosurgery 2007; 60: S7-13.
109. Heller JG. The syndromes of degenerative cervical disease. Orthop Clin North Am 1992; 23: 381-394.
110. Connell MD ve Wiesel SW. Natural history and pathogenesis of cervical disk disease. Orthop Clin North Am 1992; 23: 369-380.
111. Cooper PR. Cervical spondylotic myelopathy. J Neurosurg Spine 2005; 3: 253-254.
112. Baron EM ve Young WF. Cervical spondylotic myelopathy: a brief review of its pathophysiology, clinical course, and diagnosis. Neurosurgery 2007; 60: S35-S41.

113. Kim RC. Principles and Practice of Neuropathology . In: Nelson JS ve Parisi JE (eds). Spinal cord pathology, 1th ed. 1993: 398-435.
114. Veilleux M ve Daube JR. The value of ulnar somatosensory evoked potentials (SEPs) in cervical myelopathy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987; 68: 415-423.
115. Cooper PR. Cervical spondylotic myelopathy. J Neurosurg Spine 2005; 3: 253-254.
116. Fujiwara K, Yonenobu K, Hiroshima K, Ebara S, Yamashita K, ve Ono K. Morphometry of the cervical spinal cord and its relation to pathology in cases with compression myelopathy. Spine (Phila Pa 1976) 1988; 13: 1212-1216.
117. Heller JG. The syndromes of degenerative cervical disease. Orthop Clin North Am 1992; 23: 381-394.
118. Rahim KA ve Stambough JL. Radiographic evaluation of the degenerative cervical spine. Orthop Clin North Am 1992; 23: 395-403.
119. Braakman R. Management of cervical spondylotic myelopathy and radiculopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 257-263.
120. Jahnke RW ve Hart BL. Cervical stenosis, spondylosis, and herniated disc disease. Radiol Clin North Am 1991; 29: 777-791.
121. Firooznia H, Rafii M, ve Golimbu C. Clinical applications of magnetic resonance imaging of the spine. Bull N Y Acad Med 1988; 64: 941-952.
122. Wang PY, Shen WC, ve Jan JS. Serial MRI changes in radiation myelopathy. Neuroradiology 1995; 37: 374-377.
123. Constantinovici A. Somatosensory evoked potentials in spinal cord diseases. Neurol Psychiatr (Bucur) 1989; 27: 209-222.

124. Tsiptsios I, Fotiou F, Sitzoglou K, ve Fountoulakis KN. Neurophysiological investigation of cervical spondylosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2001; 41: 305-313.
125. Ishpekova B ve Milanov I. Differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis and similar syndromes. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000; 40: 145-149.
126. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, ve Lucking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 822-827.
127. Berlit P, Ringelstein A, ve Liebig T. Spinal MRI precedes clinical improvement in subacute combined degeneration with B12 deficiency. *Neurology* 2004; 63: 592-
128. Young WF. Cervical spondylotic myelopathy: a common cause of spinal cord dysfunction in older persons. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1064-70, 1073.
129. Alexander JT. Natural history and nonoperative management of cervical spondylosis. *Principles of Spinal Surgery* 1996; 34: 547-557.
130. Wang YL, Tsau JC, ve Huang MH. The prognosis of patients with cervical spondylotic myelopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 1997; 13: 425-431.
131. Naderi S, Ozgen S, Pamir MN, Ozek MM, ve Erzen C. Cervical spondylotic myelopathy: surgical results and factors affecting prognosis. *Neurosurgery* 1998; 43: 43-49.
132. Triggs WJ, Menkes D, Onorato J, Yan RS, Young MS, Newell K, Sander HW, Soto O, Chiappa KH, ve Cros D. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. *Neurology* 1999; 53: 605-611.

133. Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, ve Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 97-103.
134. Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout AM, Paulus W, ve Pauri F. Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 171-185.
135. Claus D. Central motor conduction: method and normal results. *Muscle Nerve* 1990; 13: 1125-1132.
136. Samii A, Luciano CA, Dambrosia JM, ve Hallett M. Central motor conduction time: reproducibility and discomfort of different methods. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1445-1450.
137. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, ve Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology* 2003; 60: 31-36.
138. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
139. Facchetti D, Mai R, Micheli A, Marciano N, Capra R, Gasparotti R, ve Poloni M. Motor evoked potentials and disability in secondary progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 332-337.
140. O'Connor P, Marchetti P, Lee L, ve Perera M. Evoked potential abnormality scores are a useful measure of disease burden in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 404-407.
141. Koehler J, Faldum A, ve Hopf HC. EDSS correlated analysis of median nerve somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21: 217-221.

142. Fuhr P, Borggreffe-Chappuis A, Schindler C, ve Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2162-2168.
143. Hellwig K, Stein FJ, Przuntek H, ve Muller T. Efficacy of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in progressive multiple sclerosis patients with spinal symptoms. *BMC Neurol* 2004; 4: 18-
144. Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, Medaglini S, Rossi P, Martinelli V, Amadio S, ve Comi G. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1030-1035.
145. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, ve Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 58-65.
146. Feuillet L, Pelletier J, Suchet L, Rico A, Ali CA, Pouget J, ve Attarian S. Prospective clinical and electrophysiological follow-up on a multiple sclerosis population treated with interferon beta-1 a: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13: 348-356.
147. Jung P, Beyerle A, ve Ziemann U. Multimodal evoked potentials measure and predict disability progression in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 553-556.
148. Dillmann U, Besser R, Eghbal R, Koehler J, ve Ludwig B. SEP and MRI findings in patients with localized brain-stem lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1990; 41: 314-319.
149. Seyal M ve Gabor AJ. Generators of human spinal somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 1987; 4: 177-187.
150. Urasaki E, Wada S, Kadoya C, Matsuzaki H, Yokota A, ve Matsuoka S. Absence of spinal N13-P13 and normal scalp far-field P14 in a patient with syringomyelia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 71: 400-404.

151. Manguiere F ve Restuccia D. Inadequacy of the forehead reference montage for detecting abnormalities of the spinal N13 SEP in cervical cord lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 448-456.
152. Parry GJ ve Aminoff MJ. Somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating peripheral neuropathy. *Neurology* 1987; 37: 313-316.
153. Desmedt JE ve Cheron G. Central somatosensory conduction in man: neural generators and interpeak latencies of the far-field components recorded from neck and right or left scalp and earlobes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 50: 382-403.
154. Eisen A, Purves S, ve Hoirsch M. Central nervous system amplification: its potential in the diagnosis of early multiple sclerosis. *Neurology* 1982; 32: 359-364.
155. Hume AL ve Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci* 1988; 83: 191-210.
156. Matthews WB, Wattam-Bell JR, ve Pountney E. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 303-307.
157. Kalkers NF, Strijers RL, Jasperse MM, Neacsu V, Geurts JJ, Barkhof F, Polman CH, ve Stam CJ. Motor evoked potential: a reliable and objective measure to document the functional consequences of multiple sclerosis? Relation to disability and MRI. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1332-1340.
158. Kidd D, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Kendall BE, Thompson AJ, Marsden CD, ve McDonald WI. Central motor conduction time in progressive multiple sclerosis. Correlations with MRI and disease activity. *Brain* 1998; 121 (Pt 6): 1109-1116.

159. Conte A, Lenzi D, Frasca V, Gilio F, Giacomelli E, Gabriele M, Bettolo CM, Iacovelli E, Pantano P, Pozzilli C, ve Inghilleri M. Intracortical excitability in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2009; 256: 933-938.
160. Schmierer K, Niehaus L, Roricht S, ve Meyer BU. Conduction deficits of callosal fibres in early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 633-638.
161. Boroojerdi B, Hungs M, Mull M, Topper R, ve Noth J. Interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 230-237.
162. Amassian VE ve Cracco RQ. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery* 1987; 20: 148-155.
163. Meyer BU, Roricht S, Graf von EH, Kruggel F, ve Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 1995; 118 (Pt 2): 429-440.
164. Schmierer K, Irlbacher K, Grosse P, Roricht S, ve Meyer BU. Correlates of disability in multiple sclerosis detected by transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002; 59: 1218-1224.