



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZDA PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ

TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Tümay ÇAKIR

DÜZCE - 2011



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZDA PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ
TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. Tümay ÇAKIR

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç. Dr. Ayhan ÖZTÜRK

DÜZCE - 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Ayhan Öztürk'e, Doç. Dr. Hulusi Keçeci'ye, Yrd. Doç. Dr. Süber Dikici'ye, Yrd. Doç. Dr. Gülşen Kocaman'a, Radyoloji Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Alper Şafak'a ile birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize, ayrıca beni her zaman destekleyen sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Tümay ÇAKIR

Düzce 2011

HAZİRAN 2011

ÖZET

Giriş ve Amaç: Klasik olarak multipl sklerozda (MS) santral sinir sistemi tutulması ön planda olduğu için periferik sinir iletimi çalışmalarında herhangi bir anormallik beklenmez. Ancak literatürde MS'li hastalarda periferik sinir iletim çalışmaları anormallikleri destekleyen çalışmalarda vardır. Bizim bu çalışmadaki amacımız Relapsing-Remitting formdaki MS'li hastalarda periferik sinir tutulumunun olup olmadığını, periferik sinir iletim çalışmaları sayesinde ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: 2001 yılında revize edilen McDonald's kriterlerine göre kesin RRMS tanısı alan 20 kişilik hasta grubu ile 15 kişilik kontrol grubu arasında median sinir duysal ve motor dalı, peroneal sinir, tibial sinir ve sural sinirlerde yapılan EMNG çalışmalarında iletim hızı, DL ve aksiyon potansiyeli amplitüt karşılaştırmaları yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunda median sinir duysal ve motor dalı, peroneal sinir, tibial sinir ve sural sinirlerde yapılan EMG çalışmalarının iletim hızı, DL, aksiyon potansiyeli karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tartışma: Bizim yaptığımız çalışmada MS'li hastalarla, kontrol grubu arasında yapılan sural, median, peroneal, tibial sinirlerde iletim hızları, DAP ve BKAP amplitütleri, distal latans karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmasına rağmen çeşitli çalışmalarda MS'li hasta alt gruplarında yaklaşık %5-14 periferik sinir tutulumu gözlenmiştir. Bu konuda daha geniş örneklem büyüklüğüyle ve daha kapsamlı yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Introduction and Background: Classically, the central nervous system in multiple sclerosis (MS) is kept in the forefront periferic any abnormality in nerve conduction studies to be expected. However, the literature supports the studies in MS patients have abnormalities in peripheral nerve conduction studies. The aim of this study relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients with peripheral nerve involvement, whether in the form. due to peripheral nerve conduction studies reveal.

Materials and Methods: In 2001, the revised McDonald's criteria, according to the definite RRMS with the diagnosis of 20 patients and 15 normal controls between the median nerve sensory and motor branch, the peroneal nerve, tibial nerve and sural nerves of the EMNG studies, conduction velocity, DL and action potential amplitude comparisons were performed.

Results: The patient and control groups, sensory and motor branch of median nerve, peroneal nerve, tibial nerve and sural nerve conduction velocity studies of the EMNG, DL, action potential amplitude, the difference was not statistically significant comparisons.

Conclusion: In our study patients with MS, between the control group, the sural nerve the median, peroneal, tibial nerve conduction velocities, DAP and CMAP, distal latency does not have a statistically significant difference comparisons. Though several studies subgroups of patients with MS % 5-14 of peripheral nerve involvement was observed. In this regard the larger sample size and more comprehensive studies are needed.

İÇİNDEKİLER	Sayfalar
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller ve Tablolar Dizini	vi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Multipl Sklerozun İmmunopatogenezi	3
2.1.3. Multipl Skleroz Klinik Tipleri	8
2.1.4. Multipl Sklerozda Klinik Özellikler	8
2.1.5. Multipl Sklerozda Labarautar Bulguları	12
2.1.6. Multipl Sklerozda Tanı	12
2.2. Periferik Sinir İletim Çalışmaları	12
2.2.1. Motor Sinir İletim Çalışmaları	13
2.2.2. Duysal Sinir İletim Çalışmaları	13
2.2.3. Sinir İletimini Etkileyen Faktörler	14
3. Gereç ve Yöntemler	16
3.1. Elektrofizyolojik İnceleme Protokolü	16
3.2. İstatistiksel Analiz	17
4. Bulgular	18
5. Tartışma	21
6. Sonuçlar ve Öneriler	25
7. Kaynaklar	26
8. Ek 1 (McDonald Kriterleri)	29
9. Ek 2 (etik kurul onayı)	31

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BKAP: Bileşik kas aksiyon potansiyeli

CMAP: Compound muscle action potential

DAP: Duysal aksiyon potansiyeli

DL: Distal latans

EMG: Elektromiyografi

IFN- γ : İnterferon gama

MBP: Myelin Basic Protein

MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

MS: Multipl skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PPMS: Primer progresif multipl skleroz

PSS: Periferik sinir sistemi

RPMS: Relapsing progresif multipl skleroz

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	SAYFA
Tablo 1. Kesin MS tanısı alan hastalarda hastalığın başlangıcında sık görülen semptom ve bulgular	9
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	18
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun distal latans değerleri	18
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun sinir iletim hızı ölçüm değerleri	19
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun DAP ve BKAP amplitüt ölçümleri	20
Şekil 1. Multipl sklerozda patogeneze	5
Şekil 2. Bir MS'li hastada yapılan sinir biyopsinin mikroskopik görüntüleri	11

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminde demyelinizasyon, inflamasyon, aksonal kayıp ile karakterize patolojiye sahip kompleks bir hastalıktır. Her ne kadar sebebi tam olarak bilinmese de genetik ve çevresel faktörler etyolojide rol oynar (1).

Multipl skleroz etyolojisinde son yıllarda genetik ve enfeksiyon ajanları olmak üzere iki baskın görüş vardır. Monozigot ikizler arasında yüzde 25, dizigot ikizler arasında yüzde 3-4 gibi görülme sıklığına rastlanır (2). Hayvan çalışmalarında da MS'ten sorumlu olarak gösterilen enfeksiyon ajanları tanımlanmıştır (3).

Etyopatogenezinde, genetik ve çevresel etkenlerin birlikte etkileşimleri sonucu aktive olduğu varsayılan otoimmün mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Klinik seyrinde, benign semptomsuz olabileceği gibi ataklar ve düzelmelerle seyreden dalgalı, primer progresif veya sekonder progresif seyir gözlenebilir (4).

Multipl skleroz çok değişken belirtilerle seyredebilir. Bu belirtiler arasında inkontinans, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, görme kaybı veya bozuklukları, kognitif kayıp, motor defisitler, psikiyatrik problemler, duysal defisitler ve yakınmalar sayılabilir (5).

Genellikle periferik sinir anormallikleri malnütrisyonlu ve zayıf insanlarda bulunmasına rağmen multipl sklerozda da yapılan postmortem çalışmalarda tanımlanmıştır (6) .

Multipl sklerozda subklinik olarak periferik sinir sistemi tutulumu tanımlanmış olup, periferik sinir sisteminin tutulumunun derecesi ve tipini gösteren çalışmalar yapılmıştır (7).

Periferik sinir iletim çalışmaları anormallikleri genellikle radikülopati, pleksopati, periferik sinir hasarları, periferik sinir tuzaklanmaları ve çeşitli polinöropatiler gibi periferik sinir sistemini etkileyen hastalıklarda görülmektedir (8).

Multipl skleroz hastalarının bazılarında polinöropati ve mononöropati multipleks tablosu klinik gidişe eşlik edebilir. Thomas, Mendell ve arkadaşlarınca öne sürülen görüşe göre, hem omurilikte hemde periferik sinirlerde otoimmün bir demyelinizasyonun başlayıp bu durumun takibinde poliradikülönöropati gelişmesi olabilir. Motor ve duysal nöropatik belirtiler omurilik kök giriş bölgesinde veya ventral ak maddeden çıkış yapan liflerin tutulmasına bağlı olarak gelişebilir (9).

Klasik olarak multipl sklerozda santral sinir sistemi tutulması ön planda olduğu için periferik sinir iletimi çalışmalarında herhangi bir anormallik beklenmez. Ancak literatürde, MS’li hastalarda periferik sinir sistemi (PSS) tutulumunu destekleyen çalışmalarda vardır. Bizim bu çalışmadaki amacımız Relapsing-Remitting formdaki MS’li hastalarda PSS tutulumunun olup olmadığını, periferik sinir iletim çalışmaları sayesinde ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz merkezi sinir sisteminin etyolojisi tam olarak bilinmeyen demiyelizan hastalığıdır. Demyelizasyonun nedenleri arasında değişik faktörler suçlanmaktadır. Demyelizasyon sonucu değişik nörolojik ve sistemik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu belirtiler arasında görme bozuklukları, motor defisitler, depresyon, nistagmus, intansiyonel tremor, mesane işlev bozukluğu, paraparezi sayılabilir (9). Genellikle relaps ve remisyonlar ile giden ve histolojik olarak demyelinizasyon, inflamatuvar değişiklikler ile gliozisin belirgin olarak izlendiği, santral sinir sisteminde multifokal bozukluklara yol açan bir sendromdur (9).

2.1.1. Epidemiyoloji

Hastalığın başlangıç yaşı ve dağılımı genelde 20–30 yaş aralığında olmasına rağmen nadiren 10 yaş öncesinde ve 60 yaş sonrasında görülür (3). MS gençlerde nörolojik yeti yitiminin en sık nedenidir ve ABD’de yaklaşık 250.000–400.000 kişiyi etkiler. MS genellikle genç erişkinlerde görülür ve kadın erkek oranı 2–3/1 olarak saptanmıştır (10).

Hastalığa ait üst yaş sınırı 59 olarak kabul edilmektedir. Elli dokuz yaşından sonra izlenen geç başlangıçlı ya da geç tanı aldığı düşünülen MS hastaları da vardır (11).

Genel olarak, MS hastalığının prevalansı kuzey ülkelerine gidildikçe artar. Hastalığın insidansı enlemin artma derecesi ile paralellik gösterir (9). Kuzey ve güney yarımkürelerde 65°’ye kadar enlem arttıkça, hastalığın görülme sıklığı da artmaktadır. 65° üzerinde ise bu oranların düştüğü gözlenmiştir (4).

Kuzey Avrupa’nın çoğu, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda prevalansın yüksek olduğu alanlardır. Aynı coğrafyada yaşayan farklı ırk ve etnik gruplarda belirgin prevalans farklılıkları bildirilmiştir. MS hastalığı açısından beyaz ırk yüksek risk altındayken siyah ırk ve Asyalılar daha düşük risk oranlarına sahiptir (4).

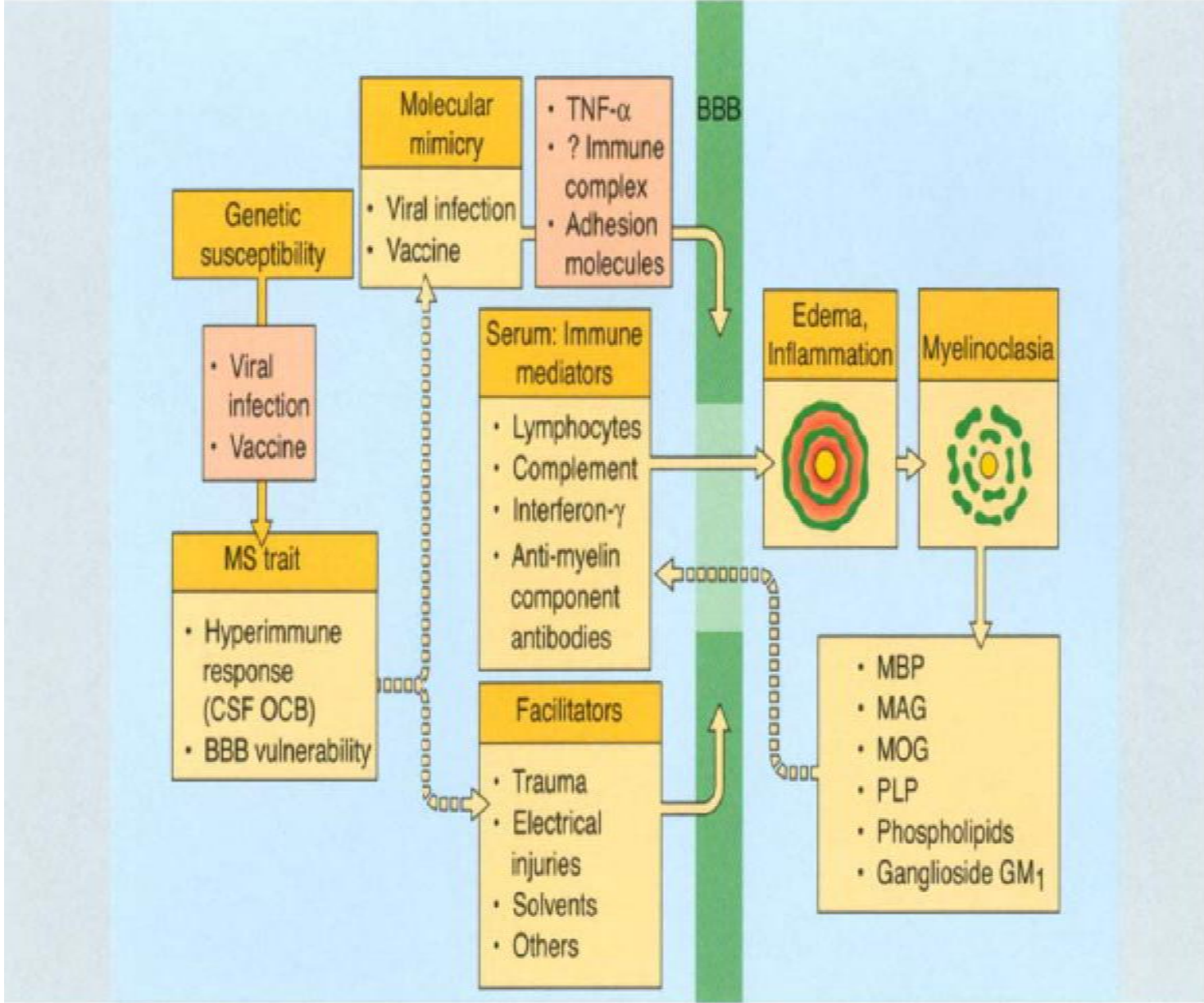
2.1.2. Multipl sklerozun immünopatogenezi

Multipl Skleroz, santral sinir sisteminde demiyelinizasyon, inflamasyon, aksonal kayıp ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Hastalığın sebebi tam olarak belirlenemese de etyolojide genetik ve çevresel faktörler rol oynadığı düşünülmektedir (1).

Epidemiyolojik veriler hem bir genetik yatkınlığın hem de çocuklukta ve ergenlikte maruz kalınan bazı çevresel faktörlerin yıllar süren latent periyot sonrası hastalığı ortaya çıkarabileceğine işaret etmektedir. Son yıllarda bu faktörün bir enfeksiyon ajanı sıklıkla da bir viral enfeksiyon oluşu düşünülmesine rağmen MS hastalarının dokularında herhangi bir virüs izole edilememiştir. Daha sonraki çalışmalarda Chlamidya pneumoniae, Borrelia burgdorferi ve herpesvirus tip 6 genomik materyallerinin MS plağı içinde saptanması dolayısı ile benzer biçimde suçlanmasına rağmen hastalık sürecine direk katılımlarına dair kanıtlar henüz yeterli düzeylere ulaşmamıştır (9).

Gerçektende belirsiz bir enfeksiyon MS gelişiminde rol oynuyorsa mutlaka ikinci bir faktöründe etki göstererek hastalığın ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde rol oynuyor olması gerekmektedir. Genel kabul gören bir görüş, bu ikincil mekanizmanın otoimmün bir reaksiyon olduğu ve myelinin bir bileşenine saldırdığı ve en yoğun derecesinde de aksonlar dâhil olmak üzere bütün dokunun hasarlandığı şeklindedir. Bu görüşü destekleyen hipotezlerden birisi, MS lezyonları ile kesinlikle gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu tipinde bir otoimmün hastalık olan akut dissemine ensefalomyelit arasında bir ilişki kurma çabasıdır. Bu olasılığı destekleyen verilerden biride MS hastalarında hem serumda hemde beyin-omurilik sıvısında (BOS) Myelin Basic Protein (MBP) gibi belirli miyelin proteinlere karşı antikorlar saptanmıştır. Bu antikorlar, hastalık şiddetiyle paralel olarak artan MBP ve diğer miyelin proteinlere karşı oluşan reaktif T hücreleri ile korelasyon göstermektedir. MPB bir oranda kızamık virüsüne karşı antikorlarla çapraz reaksiyon göstermektedir. Sinir sisteminde viral enfeksiyonlarla otoimmün reaksiyonların bağlantısı Merkezi Sinir Sistemi (MSS) hücreleri üzerindeki otoantijenlerin anormal ekspresyonu olabilir. Birçok virüsün T hücrelerinin miyelin basic proteinine karşı sensitizasyon oluşturabileceği gösterilmiştir. Buda T lenfositin hem virüste hem miyelin kılıfında bulunan ortak yapıyı tanıyabileceğine bir işaret oluşturur. Bu olaya moleküler taklit (virüs ile MSS miyelini, oligodentrosit veya serebral damarlar arasında ortak bir antijen bulunması) adı verilmekle birlikte romatizmal ateş, Guillain-Barre, bazı paraneoplastik hastalıklar gibi birçok hastalıkta ortak patogenetik mekanizma olduğu düşünülmesine rağmen MS için hala yeterli kanıtlar olduğu düşünülmemektedir (9). MS plaklarının oluşumunda hücrel ve humoral immünitinin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Akut ve yineleyici MS'li hastalarda oluşan plaklarda immünglobulin birikimi olmasına rağmen progresif MS'li

hastalarda bu birikimler gözlenememiştir. Ayrıca, bazı T hücre alt grublarının MBP ve Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) tarafından aktive olarak B hücrelerini, oligoklonal bant sentezini, membran atak kompleksini, sitokin sentezini, interferon gama (IFN- γ) aktive etmesiyle hem oligodendroglial hücreler hemde aksonlar hasara uğrar (9).



Şekil 1: Multipl sklerozda patogenezi. BBB, kan –beyin bariyeri; TNF- α , tumor necrosis factor-ex; OCB, oligoklonal bantlar; MBP, miyelin basic protein; MAG, miyelinle ilişkili glikoprotein; MOG, miyelin-oligodendroglia glikoprotein; PLP, proteolipid protein (12).

Ayrıca immünpatogenezi teorilerine ek olarak bir başka durumda lenfositlerin kan beyin bariyerine yapışması olarak düşünülen kan beyin bariyeri bozukluğudur. Bu durumun aktif bir etkileşimi, yoksa antijen çekimi ile gelişen pasif bir olay mı olduğu henüz kesinleşmemiştir (9).

Günümüzdeki kabul gören görüşe göre belirli T lenfosit alt gruplarının patojenik rolü ve bunların humoral immün cevabı düzenleyerek B lenfositler tarafından immünglobulin sentezi üzerine etkileri yer almaktadır. Bu olayda yardımcı T hücreleri MS plaklarında ve çevresindeki venüllerin etrafında bol miktarda perivasküler kılıflama oluşturacak şekilde bulunur. T hücre reseptörlerinin, makrofaj ve astrositler üzerinde bulunan major doku uygunluğu kompleksi sınıf II moleküllerine cevap verdiği gözlenmiştir. Bu etkileşimin T hücre proliferasyonunu uyardığı, B hücre ve makrofaj aktivasyonu ile sitokin salgılanması gibi birçok olayı başlattığı daha sonrasında da kan beyin bariyeri bozulması ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Eğer inflamasyon yeterince yoğunsa bu olaylar mielin yıkımıyla da sonuçlanabilir. MS hastalarında bir atağın hemen öncesinde hem yardımcı hem de süpresör T hücreleri sayısında veya baskılayıcı/yardımcı T hücre oranında azalma görülebilir (9).

Multipl skleroz merkezi sinir sisteminin inflamatuvar, demyelinizan bir hastalığıdır. Hastalık hem gri hem de beyaz cevheri etkiler. Beyaz cevher lezyonlarında inflamasyon, demyelinizasyon, gliosis ve aksonal kayıp görülürken, kortikal lezyonlarında demyelinizasyon ve ılımlı nöronal kayıp gözlenir (13).

Multipl skleroz inflamasyona sekonder demyelinizasyonun görüldüğü en sık hastalıklardan biridir. Multipl sklerozda histopatolojik belirleyici olarak fokal inflamasyon, demyelinizasyon, reaktif astrositoz ve oligodentrosit kaybı bulunmasına rağmen aksonlar ve hücre gövdesi göreceli olarak korunmuş olur. İmmün olaylar kaskadı self ya da nonself antijenin T hücreleri tarafından tanınmasıyla başlayıp, lenfositlerin vasküler endotel hücrelerinde devamlılığı bozarak kan beyin bariyerinin geçmesi ile inflamasyonun başlaması olarak sonuçlanır (14).

Multipl skleroz immünpatogenezinde, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, süpresör CD8 + T hücreleri azalır. Antikor oluşturan B hücreler de aktive olurlar. BOS'ta IgG sentez hızı ve miktarı artar. Bazı klonlar aktive olması sonucu olarak yanıt oligoklonaldır. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristiktir (4).

Son zamanlarda ayrıca özellikle aktif MS'te ve MS'in hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensefalitte CD4 T lenfositler tarafından üretilen İnterlökin 17'nin her iki sayılan hastalıkta da büyük bir role sahip olduğu gösterilmiştir (15–16).

İmmunopatolojik incelemelerde akut MS lezyonlarında 4 farklı patern gözlenir (14). Bu paternler:

Patern I:

- Myelin kılıfı harabiyeti
- Oligodentrositlerde hasar yok
- T hücre ve makrofaj birikimi
- IgG ve kompleman depolanması yok
- Hızlı ve tamama yakın remyelinizasyon (Shadow plak)

Patern II:

- T hücre ve makrofaj aktivasyonu
- Lezyon içinde plazma hücreleri
- IgG ve kompleman depolanması
- Olasılıkla lizis ile oligodentrosit kaybı
- PLP mRNA eksprese eden progenitor hücrelerin hızla lezyon bölgesinde toplanması
- Shadow plak

Patern III:

- Myelin kılıfı ve oligodentrositlerde distrofi belirtisi
- Çok az T hücre infiltrasyonu
- Mikroglial aktivasyon
- IgG ve kompleman depolanması yok
- Apoptotik hücre ölümü
- Aksonal hasar

Patern IV:

- Peripak beyaz cevherde primer oligodentrosit dejenerasyonu
- Makrofaj ve T hücre birikimi
- Lezyon içinde oligodendrositlerin total kaybı
- Apoptotik hücre ölümü
- Shadow plak yok

olarak sınıflandırılabilir.

2.1.3 Multipl skleroz klinik tipleri

Hastalık klasik olarak birbirinden ayırt edilebilen dört klinik tipte tanımlanabilir (14).

2.1.3.1. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS)

(Ataklar ve Düzelmelerle Gidişli MS)

Hastalık, hastaların yaklaşık yüzde seksen beşinde (% 85) bu tip bir başlangıca sahiptir. Ataklar ve iyileşmelerle giden bir seyri vardır. İlk atak genelde tam veya tama yakın iyileşir. Tekrarlayan ataklarla hastalarda nörolojik sekeller belirginleşir. Bu tip daha sonraki dönemlerde sekonder progresif forma dönüşebilme özelliğine sahiptir.

2.1.3.2. Primer progresif multipl skleroz (PPMS)

Hastaların yaklaşık yüzde onbeşinde (%15) ataklar olmadan sürekli progresyon göstermesi, kırk yaş üzerinde görülmesi ve kedin erkek oranının eşit olması karakteristik bulgularıdır. Bu klinik tipin radyolojik bulguları immünolojik yönü, kognitif yıkım bulguları SPMS tipine göre daha azdır.

2.1.3.3. Relapsing progresif multipl skleroz (RPMS)

Sürekli progresyon zemininde ataklarla seyreden klinik tiptir.

2.1.3.4. Sekonder progresif multipl skleroz (SPMS)

Hastalık RRMS tipinde başlayıp, atak sayısı arttıkça sürekli bir progresyon gözlenmesiyle uyumlu bir klinik gidişe sahiptir. Bayanlarda sık gözlenmesi kognitif yıkımın, radyolojik bulgularının ve immünolojik yönünün daha belirgin olması karakteristik özelliklerindendir (14).

2.1.4. Multipl Sklerozda Klinik Özellikler

Multipl sklerozun daha öncesinde tamamen sağlıklı bireylerde ortaya çıktığı kabul edilen geleneksel klinik görüş tamamen doğru değildir. Bazı hastalarda hastalık ortaya çıkmadan birkaç ay öncesinde aşırı yorgunluk, kilo kaybı, kas eklem ağrıları gibi nonspesifik öncül belirtiler görülebilir. Nörolojik bulgular dakikalar ve aylar arası gibi sürelerde çok geniş bir yelpaze aralığında yerleşir. MS'te görülen inflamatuvar süreç sinir sistemi dışında başka bir sistemi etkilemez (9).

2.1.4.1. Erken belirti ve bulgular

Hastaların yaklaşık % 50 sinde ekstremitelerde zaaf, uyuşukluk, gövdede bant tarzında sıkışma hissi görülür. Belirtiler bazen çok silik bir şekilde, daha az olaraktan akut bir şekilde başlayıp hastayı acil olarak bir sağlık merkezine götürecek karakterde başlar. Belirtiler bacak sürümesinden, spastik veya ataksik parapareziye

kadar değişkenlik gösterip zaman içinde üst motor nöron bulguları belirginleşir. MS'e spesifik olmamakla birlikte optik nörit, transfer myelit, serebellar ataksi, çeşitli beyin sapının tutulumunu gösteren bulgular oluşabilir (9).

2.1.4.2. Optik nörit

Çocuklarda daha sık olmak üzere, bütün MS hastalarının %25 inde ilk MS atağı optik nörit şeklinde başlar. Tipik olarak optik nörit atağı, bir gözde tam veya tama yakın görme kaybı ve öncesinde göz hareketleri veya göz küresi palpasyonu ile artan ağrı şeklinde akut olarak başlayabileceği gibi nadiren de birkaç haftalık periyoda yayılım gösterebilir. Hastalarda görme alan defektleri makula ve kör noktayı içine alan skotomdan nadiren gözüken hemianopsi şekline kadar uzanım gösterebilir. (9).

2.1.4.3. Transvers myelit

Bu durum omuriliğin akut gelişen demyelizan ve inflamatuvar hastalığıdır. MS'e spesifik olmamakla birlikte MS'in başlangıç belirtileri arasında sıklıkla görülür. MS'te omurilik tutulumu kullanılan tanımın tersine asimetriktir. Lezyonun yerleşim yerine göre parapleji ve tam duyu kaybının aynı anda görülmesi pek beklenen bir bulgu değildir. Klinik olarak hastalık saatler ve günler içinde ilerleyen paparaparezi, parapleji, asendan paresteziler, derin duyu kayıpları, gövdede duyu seviyesi, sfinkter bozuklukları, ekstensör plantar yanıtlar ile karakterizedir (9).

Klinik özellik	% Sıklık
Monosemptomatik	45-79
Polisemptomatik	21-55
Güçsüzlük	10-40
Paresteziler	21-40
Duysal kayıp	13-39
Optik nörit	14-29
Diplopi	8-18
Ataksi	2-18

Tablo 1: Kesin MS tanısı alan hastalarda hastalığın başlangıcında sık görülen semptom ve bulgular (4).

2.1.4.4. Diğer görülen erken belirtiler

Diğer erken multipl skleroz bulguları azalan sıklıklarına göre ataksi, beyin sapı bulguları, kolda veya bacakta paresteziler, trigeminal nevralji benzeri ağrılar şeklinde sıralanabilir (9).

2.1.4.5. Hastalık yerleştikten sonra ortaya çıkan bulgular

Tanı kesinleştikten sonra hastaların yaklaşık yarısında jeneralize tip denen optik sinirlerin, beyin sapının, medulla spinalisin, kortikospinal yolun ve serebellumun etkilenmesini gösteren klinik durum ortaya çıkar. Geri kalan %30-40'luk kesimde ise spastik ataksi ve derin duyu kayıplarıyla giden spinal form gözlenir. Hastaları yaklaşık % 5 inde ise pontoserebellar form gözlenir (9).

2.1.4.5. Multipl skleroz varyantları

Bazı multipl skleroz varyantlarının klinik gidiş açısından üzerinde durulması gerekir. Bu varyantlar arasında akut MS, Devic hastalığı, Schilder Hastalığı ve MS ile polinöropati birlikteliği sayılabilir (9).

a- Akut multipl skleroz (Marburg Hastalığı)

Serebral, beyinsapı ve spinal bulguların birlikteliği şeklinde birkaç hafta içinde gelişen bilinç bozukluğu şeklinde progresyonu vardır. Bu tabloya kraniyal sinir, kortikospinal yol bulguları eşlik ederek koma durumu gelişebilir (9).

b- Devic hastalığı (Nöromyelitis Optika)

Bu hastalıkta optik sinir tutulumu ve omurilik tutulumu gözlenir. Başlıca özellikleri tek gözde veya bilateral gözde akut-subakut gelişen görme kaybı ve takibinde transvers myelit gelişmesidir. Devic hastalığında omurilik lezyonları MS'nin aksine sıklıkla kaviter, nekrotizan özellikle klinik olarak daha kalıcı bir durum olma eğilimindedirler (9).

c-Schilder hastalığı (Schilder'in Diffüz Serebral Sklerozu)

Bu hastalık karakteristik olarak serebrumda demyelinize tek bir geniş odak veya birkaç odak halinde gözlenir. Benzer Radyolojik görüntüye sahip hereditör lökodistrofiler ve çocukluk çağının diğer akmadde lezyonları dışlanmasıyla tanı konabilir. Balo'nun konsantrik sklerozuda bu hastalığın varyantı olarak düşünülmektedir(9).

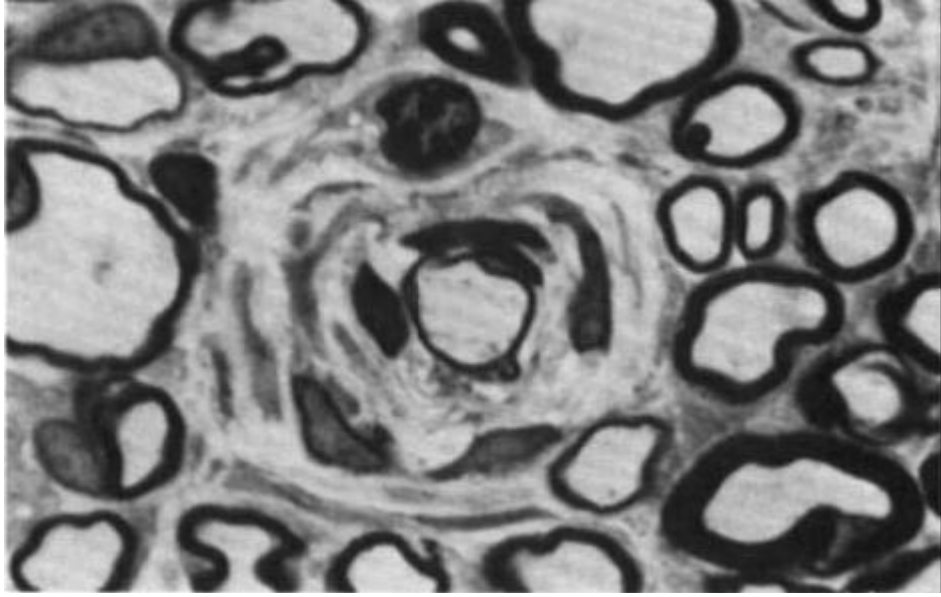
2.1.4.6. Multipl skleroz ve polinöropati birlikteliği

Multipl skleroz hastalarının bazılarında polinöropati ve mononöropati multipleks tablosu klinik gidişe eşlik edebilir. Bu ilişki her zaman tartışmaya açık konu bir konu olmuştur. Ancak literatürde bunu destekleyen çalışmalar vardır. Thomas, Mendell ve arkadaşlarınca öne sürülen görüşe göre, hem omurilikte hem de periferik sinirlerde otoimmün bir demiyelinizasyonun başlayıp bu durumun takibinde poliradikülönöropati gelişmesi olabilir.

Motor ve duysal nöropatik belirtiler omurilik kök giriş bölgesinde veya ventral ak maddeden çıkış yapan liflerin tutulmasına bağlı olarak gelişebilir (9).



A



B

Şekil 2: Bir Multipl sklerozlu hastada yapılan sinir biyopsinin mikroskopik görüntüleri.

(A) Periferik tip miyelinden oluşan spinal korda yakın ince miyelinli sinir liflerinden oluşan sinir kökü. (B) spinal korda yakın ince miyelinli sinir liflerinden oluşan sinir kökü aksonlarının etrafındaki onion-bulb tipindeki patolojik formasyon (17).

2.1.5. Multipl Sklerozda Laboratuvar Bulguları

Multipl skleroz için patognomonik bir test bulunmamasına rağmen tanıda MRG, BOS, uyarılmış potansiyeller büyük bir önem arz etmektedir. En değerli laboratuvar yardımcısı olan Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) MS'li hastaların %90'ında periventriküler multipl ak madde lezyonları görülür (4).

BOS incelemesinde oligoklonal IgG bantlarının saptanması MS tanısında faydalı ipucu sağlar. Klinik olarak kesin MS olan hastaların %90'dan fazlasının BOS'unda oligoklonal bant (OKB) bulunur. OKB'ler MS'e spesifik olmamakla birlikte bilinmeyen nedenlerden ötürü başka nörolojik problemleri olan hastaların yaklaşık %5 OKB bulunur (4).

Görsel, işitsel ve somatosensoriyel uyarımla elde edilebilen kortikal uyarılmış potansiyeller, klinik olarak bulunamamış saklı lezyonların açığa çıkarılmasında kullanılan yöntemlerdir (4).

2.1.6. Multipl Sklerozda Tanı

Multipl skleroza yönelik spesifik bir test olmadığı için tanı remisyon ve ekzarbasyonlara eşlik eden multipl bulgu ve semptomlarla ile konur. MS tanısı anamnez, ayrıntılı nörolojik muayene ve laboratuvar testleriyle santral sinir sisteminin farklı kesimlerinde lezyonların olduğunun kanıtlanması ile konur. Kesin MS tanısı koymak için gerekli olan lezyonların, zamanda ve alanda yayılımını göstermek için, detaylı bir hikâyeye detaylı bir nörolojik muayene gerekir. MRG bulgularının diğer klinik ve paraklinik tanısal metotlarla birlikte, tanısal karara ulaşılabilmesi açısından entegrasyonu sağlanmıştır. MS tanısı kesin olarak konulmadığı zaman aceleyle tanısal bir karar vermek yerine hastayı yeniden değerlendirmek gerekir. Bunun yanında MS bazı olgularda asemptomatik olarak kalmaya devam edip, kesin tanı otopside konulabilir (4).

2.2. Periferik Sinir İletim Çalışmaları

Bugünkü çağdaş yöntemlere benzer şekilde motor sinir ileti ölçümünü dünyada ilk kez 1850 yılında Almanya da Fizyolog Helmholtz yapmıştır (18). Kurbağa sinirini 2 farklı noktadan uyarıp, kasın seğirmesini de mekanik olarak kaydederek sinir iletim hızını ortalama 61.0 m/sn olarak bulmuştur. Bugünkü çağdaş anlamda sinir iletim hızının ölçülmesi için katot ışınli ossiloskopun keşfinden sonra olmuştur (18). Birinci ve ikinci dünya savaşları sonucu çok sayıda periferik sinir lezyonu ortaya çıkması Elektromyografi (EMG) çalışmalarını hızlandırırken, Hodes, Larrabee

ve Germann (1948) ilk kez bugünkü anlamda motor sinir iletim hızı ölçümlerini normaller ve periferik sinir zedelenmesi olgularında yapmışlardır (18). Daha sonra bilgisayar tekniğinin gelişmesi ile EMG çalışmaları bugünkü haline gelmiştir.

2.2.1. Motor Sinir İletim Çalışmaları

Motor aksonları da taşıyan mikst sinirlerde, sinirin anatomik olarak deriye yakın olan uygun noktalarından en çok dik açılı elektriksel şoklarla uyarım yapılırsa, o sinirin innerve ettiği distal kaslardan bipolar veya ünipolar yüzeyel elektrolarla uyarılmış bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) yanıtları veya diğer adı ile M-yanıtları elde edilebilir. Stimulus başlangıcından kas aksiyon potansiyeli oluşumuna kadar geçen süre iletim zamanı veya motor latans olarak adlandırılır. Motor sinir iletim hızı da daha proksimal bir supramaksimal uyarımla distal supramaksimal uyarım arasındaki mesafenin arasındaki latans farkına bölünmesi ile hesaplanır (18).

2.2.1.1. Motor sinir iletim çalışmalarında kullanılan parametreler

a- Faz: BKAP morfolojisi izoelektrik hattan negatif pikle başlar, sonra pozitif yöne doğru trase izler ve burada ikinci piki oluşturarak, hafif bir eğimle izoelektrik hatta geri döner (19).

b- Başlangıç latansı: Negatif dalga yükselmesi başlangıcına kadar geçen süredir. Buna distal latans denir (19).

c- Terminal latans: Pozitif pikten sonra BKAP'ın izoelektrik hatta döndüğü noktaya kadar geçen süredir (19).

d- Sinir iletim hızı: İki farklı uyarı yeri arasındaki mesafenin akımın bu mesafeyi geçme süresine bölünmesiyle elde edilir(19).

e- Amplitüt: BKAP morfolojisinde dikey düzlemde negatif dalga piki ile pozitif dalga piki arasındaki mesafenin ölçümüdür (19).

2.2.2. Duysal Sinir İletim Çalışmaları

Duysal sinir iletim çalışmalarında ana prensipler motor iletim çalışmalarındaki gibi olmakla beraber duysal sinirlerde iletim çalışmaları motor sinirlere göre daha zordur. Bu yöntem sinir gövdesinin uyarılması ve daha proksimal bir noktadan aktive olmuş myelinli duysal sinir lifi demetlerinin eksitasyonunun toplamının kaydedilmesi esasına dayanır. Bu kaydedilen potansiyel Bileşik Sinir Aksiyon Potansiyeli olarak adlandırılır (18).

Genelde antidromik ve ortodromik olmak üzere iki ölçüm tekniği vardır. Ortodromik teknik fizyolojik sinir iletisi yönünde paralel ölçümken, antidromik

teknik fizyolojik sinir iletisi yönünün ters yönünde yapılan kayıtlama teknikleridir (18).

2.2.2.1. Duysal sinir iletim çalışmalarında kullanılan parametreler

a- Faz: Duysal aksiyon potansiyeli de (DAP), BKAP gibi negatif bir pikle başlayıp pozitif bir pikle devam eder. Genellikle bifazik olmasına rağmen trifazik de olabilir (19).

b- Başlangıç latansı: DAP'ın negatif dalga yükselmesinin başlangıcına kadar geçen süredir (19).

c- Terminal latans: Pozitif pikten sonra DAP'ın izoelektrik hatta döndüğü noktaya kadar geçen süredir.

d- Sinir iletim hızı: Uyarı bölgesi ile aktif kayıt elektrotu arasındaki mesafe başlangıç latansına bölünür ve 0.1 msn çıkarılır, 0.1 msn aktivasyon zamanı olarak kabul edilir (19).

e- Amplitüt: DAP morfolojisinde dikey düzlemde negatif dalga piki ile pozitif dalga piki arasındaki mesafenin ölçümüdür (19).

2.2.3. Sinir İletimini Etkileyen Faktörler

Sinir iletimini etkileyen faktörler fizyolojik faktörler ve teknik faktörler olmak üzere ikiye ayrılır.

2.2.3.1. Fizyolojik faktörler

a- Yaş: Erken adult çağından artan yaşla birlikte sinir iletim hızında düşme görülür (18).

b- Cinsiyet: Bu konuda farklı görüşler olmasına rağmen, kadınlarda cilt ve cilt altı dokuların daha ince olması dolayısıyla sinir ileti hızı ve DAP erkeklere göre daha fazla bulunabilir (18).

c- Boy: Boy artışı ile iletim hızı arasında ters bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Boyda 100 mm'lik artışın sinir iletim hızında 2-3 m/sn'lik bir azalma ile gittiği hesaplanmıştır (18).

d- Isı: Sinir iletim çalışmaları açısından beden ve çevre ısının uygun ısı aralığında olması gerekmektedir. Sıcaklığın azalması ile çalışılan sinirin uyarılabilirliği ve ileti hızı azalır (18).

2.2.3.2. Teknik faktörler

a- Elektrotlar arası mesafe: DAP ölçümlerinde elektrotlar arası mesafenin doğru amplitüt değerleri almak açısından en az 4 cm olması gerekmektedir. BKAP

ölçümlerin de ise kayıt elektrotunun ilgili kasın motor noktasında referans elektodun ise kasın tendonla birleşme noktasında olması gerekmektedir (19).

b- Elektrotların yerleşimine bağlı faktörler: Normalde BKAP negatif defleksiyonla başlar. Eğer pozitif defleksiyonla başlarsa aktif ve referans elektrotların yanlış yerleştirilmesi, yerlerinin ters olması (19).

c- Averajlama: Artefakt yanıtlarının arasında normal yanıtları elde etmek için kullanılır (19).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde RRMS tanısıyla izlenen 20 MS'li hasta ile hastalarla yaş açısından benzer dağılımda olan, başka nedenlerden dolayı polikliniğimize başvurup Elektromyografi yapılan, 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu arasında prospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

Hasta grubu için aşağıdaki kriterler belirlendi:

1- 2001 yılında revize edilen McDonald's kriterlerine göre klinik olarak kesin MS tanısı almış olması (Ek1).

2-Hastalarda sinir ileti çalışmalarını etkileyebilecek ayrıntılı nörolojik muayeneye belirlediğimiz pleksopati, radikülopati ve MS dışı nedenlerle polinöropatiye neden olabilecek, laboratuvar testlerinde ve özgeçmişlerinde vitB12 eksikliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertiroidi, hipotiroidi bulunmaması, polinöropati yapabilecek ilaç kullanım hikâyesi ve alkol kullanım hikâyesi olmaması.

3-Hastaların ölçüm uygulanan ekstremitelerinde sinir iletim hızını etkileyebilecek herhangi bir sinir tuzaklanmasını ve atrofiyi destekleyen verilerin olmaması.

Kontrol grubu için aşağıdaki kriterler belirlendi:

1-Herhangi bir sistematik yakınması ve hastalığı olmaması,

2- Seçilen kişilerde sinir ileti çalışmalarını etkileyebilecek ayrıntılı nörolojik muayeneye belirlediğimiz pleksopati, radikülopati, polinöropati ile laboratuvar testlerinde vitB12 eksikliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertiroidi, hipotiroidi bulunmaması ve özgeçmişlerinde polinöropati yapabilecek ilaç kullanım hikâyesi, alkol kullanım hikâyesi olmaması,

3- Ölçüm uygulanan ekstremitelerinde sinir iletim hızını etkileyebilecek herhangi bir sinir tuzaklanmasını ve atrofiyi destekleyen verilerin olmaması,

Yukarıdaki kriterlere uygun olarak seçilen hasta ve kontrol grubunun rutin nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS değerleri hesaplandı.

3.1. Elektrofizyolojik İnceleme Protokolü

Elektrofizyolojik incelemelerde ESAOTE MYTO II EMG cihazı kullanıldı. Olguların ekstremit ve EMG yapılan ortam ısılarına dikkat edilerek tüm olgularda

inceleme öncesinde deri alkol ile temizlenerek deri resistansı en aza indirilip, alt ve üst ekstremitelerde klasik duysal ve motor sinir ileti çalışmaları yapıldı.

a- Motor ileti çalışmalarında aşağıdaki protokol uygulandı;

1. Üst ekstremitede uygun olan, çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan median sinir bilek ve dirsekten uyarılarak abduktör pollicis brevis kasından distal latans, ileti hızı, BKAP kayıt ölçümleri yapıldı.

2. Alt ekstremitede tibial sinir iç malleolden ve diz ardından uyarılarak abduktör hallusis kasından ve derin peroneal sinir ayak bileği, fibula başından uyarılarak ekstensor digitorum brevis kasından distal latans, ileti hızı, BKAP kayıt ölçümleri yapıldı.

b- Duysal ileti çalışmalarında aşağıdaki protokol uygulandı;

1. Üst ekstremitelerde el bileğinden uyarımla 3. parmaktan median sinir distal latansları ve duysal aksiyon potansiyelleri ölçüldü.

2. Alt ekstremitelerde her iki sural sinir uyarılarak dış malleolden kayıt yapıldı. distal latans, ileti hızı ve duysal aksiyon potansiyeli kayıtları yapıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz:

Çalışmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktararak SPSS 15,0 istatistik paket programında analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında veriler normal dağılım gösterdiği için Student-T testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise $P<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 2’de görülmektedir.

	MS	Kontrol Grubu
n	20	15
Yaş (ortalama±SS) (min-max)	34±10.5 (17-51)	36±9.5 (21-51)
Cinsiyet K E	18(%90) 2(%10)	11(%73) 4(%27)

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Hasta ve kontrol grubundan kaydedilen peroneal, mediyen duysal-motor, tibial ve sural sinirler distal latans değerleri karşılaştırmaları Tablo 3’de görülmektedir.

Distal latans ölçümleri ortalama±SS (min-max)	MS (n:20)	NL (n:15)	P
Peroneal sinir	3.56±0.63 (2.40-4.70)	3.82±0.91 (2.10-5.50)	0.329
Sural sinir	1.81±0.22 (1.40-2.20)	1.67±0.24 (1.10-2.10)	0.095
Tibial sinir	3.93±1.02 (2.60-6.60)	4.40±0.83 (3.00-6.50)	0.132
Median sinir duysal dalı	2.26±0.47 (1.60-3.40)	2.14±0.14 (1.90-2.40)	0.382
Median sinir motor dalı	3.25±0.51 (2.60-4.50)	3.16±0.51 (2.40-4.00)	0.637

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun distal latans ölçüm oranı değerleri.

Distal latans değerlerine bakıldığında MS’li hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hasta ve kontrol grubunun kaydedilen peroneal sinir, mediyen sinir duysal, median sinir motor, tibial ve sural sinir iletim hızı değeri karşılaştırmaları Tablo 4’de görölmektedir.

İletim hızı ölçümleri ortalama±SS (min-max)	MS (n:20)	NL (n:15)	P
Peroneal sinir	50.69±5.74 (40.70-67.90)	49.24±3.25 (44.20-55.60)	0.387
Sural sinir	54.21±6.01 (45.50-65.20)	50.78±5.38 (40.80-62.50)	0.90
Tibial sinir	47.57±3.50 (40.40–52.00)	45.42±3.72 (40.20-51.50)	0.103
Median sinir duysal dalı	66.54±12.31 (40.00-87.50)	62.88±6.05 (49.60-73.10)	0.299
Median sinir motor dalı	57.93±6.72 (42.60-70.60)	56.88±3.08 (51.50-61.30)	0.576

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun sinir iletim hızı ölçüm oranı değeri.

İletim hızı ölçümlerine bakıldığında MS’li hasta grubu ile kontrol grubu arasında grubu arasında istatiksels olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hasta ve kontrol grubunun kaydedilen peroneal sinir, mediyen sinir duysal, median sinir motor, tibial ve sural sinir DAP ve BKAP amplitüt değeri karşılaştırmaları Tablo 5’de görölmektedir.

DAP-BKAP amplitüt ölçümleri ortalama±SS (min-max)	MS (n:20)	NL (n:15)	P
Peroneal sinir	7.14±2.64 (2.70-12.90)	8.37±2.55 (4.50-12.20)	0.179
Sural sinir	12.00±4.12 (5.61-17.70)	13.68±5.64 (7.20-24.20)	0.313
Tibial sinir	14.20±5.53 (5.90-26.60)	12.38±4.22 (6.40-23.80)	0.296
Median sinir duysal dalı	24.78±9.16 (12.40-48.20)	27.95±10.07 (13.30-45.80)	0.338
Median sinir motor dalı	12.40±3.45 (6.00-17.90)	14.25±5.31 (8.00-23.80)	0.220

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun DAP ve BKAP amplitüt ölçümleri oranı değerleri.

DAP ve BKAP amplitüt değerlerine bakıldığında MS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz merkezi sinir sisteminin etyolojisi tam olarak bilinmeyen demyelizan hastalığıdır. Demyelizasyonun nedenleri arasında değişik faktörler suçlanmaktadır. Demyelizasyon sonucu değişik nörolojik ve sistemik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu belirtiler arasında görme bozuklukları, motor defisitler, depresyon, nistagmus, intansiyonel tremor, mesane işlev bozukluğu, paraparezi sayılabilir (9). Genellikle relaps ve remisyonlar ile giden ve histolojik olarak demyelinizasyon, inflamatuvar değişiklikler ile gliozisin belirgin olarak izlendiği, santral sinir sisteminde multifokal bozukluklara yol açan bir sendromdur (9).

Multipl skleroz hastalarının bazılarında polinöropati ve mononöropati multipleks tablosu klinik gidişe eşlik edebilir. Bu ilişki her zaman tartışmaya açık konu bir konu olmuştur. Ancak literatürde bunu destekleyen çalışmalar vardır. Thomas, Mendell ve arkadaşlarınınca öne sürülen görüşe göre, hem omurilikte hem de periferik sinirlerde otoimmün bir demyelinizasyonun başlayıp bu durumun takibinde poliradikülönöropati gelişmesi olabilir. Motor ve duysal nöropatik belirtiler omurilik kök giriş bölgesinde veya ventral ak maddeden çıkış yapan liflerin tutulmasına bağlı olarak gelişebilir (9).

Multipl sklerozda subklinik olarak periferik sinir sistemi tutulumu tanımlanmış olup, periferik sinir sisteminin tutulumunun derecesi ve tipini gösteren çalışmalar yapılmıştır (7).

Multipl skleroz ve periferik nöropati birlikteliği bulguların koincidental olabileceği açısından tartışma konusu olmuştur. Hasson ve arkadaşlarının yaptığı otopsi çalışmasında da 20 MS'li hastanın 12'sinde hafif düzeyden, şiddetli düzeye kadar periferik sinirlerde demyelinizasyon gözlenmiş olup, buda sonuç olarak yetersiz beslenme ve vitamin eksikliğiyle ilişkilendirilmiştir (6).

Miglietta ve Lowenthal 54 MS'li hastada yaptıkları çalışmada sadece 3 hastada periferik nöropati tanımlamışlar, bunun nedenininse bası, genetik, toksik ve nutrisyonel faktörler olarak açıklamışlardır (20). Bizim yaptığımız çalışmada hastalarda olabilecek toksik, metabolik, nutrisyonel faktörler ve çeşitli sinir tuzaklanmaları ayrıntılı nörolojik muayene ve labaratuvar incelemeleri ile ekarte edilmiştir. Pollock ve arkadaşları herhangi bir periferik nöropati kanıtı olmayan ve karpal tünel sendromlu iki vaka dışında sinir iletim çalışmaları normal olan 10 sural sinir biyopsisi yapılan vakalarda anormal sinir lifleriyle, internod alanlarında azalan

myelin kalınlığı gözlemlemişlerdir (21). Yine Lassmann ve arkadaşlarının akut MS'li bir vaka ile yaptıkları otopsi çalışmasında da sinir ileti çalışmalarında sadece sural sinirde hafif uzamış distal latans ve hafif azalmış DAP amplitütleri olmasına rağmen, yaygın olarak sinir köklerinde gözlenen demyelinizasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlenmiştir (22). Schoene ve arkadaşlarının yaptığı 4 vakadan oluşan postmortem çalışmada sinir iletim çalışmaları normale yakın oranda dağılım göstermiş olup, sinir köklerinde, periferik sinir proksimal kısımlarında ve bazı kraniyal sinirlerde soğan zarı formasyonunda patolojik oluşumlar izlenmiş olmasına karşın sural sinirlerde bir patoloji bulunmamıştır. Yine bu çalışmada da poliradikülopati tarzında tutulum gözlenmesine rağmen jeneralize demyelinizan polinöropati gözlenmemiştir (23). Elektrofizyolojik yöntemler ile değişiklikleri yansıtmaya çabası normal değerler aralığında sayılabilen düşük standart sinir iletim hızları ile değişken oranda azalmış aksiyon potansiyeli amplitütleri sayesinde tutarsız sonuçlara yol açmıştır (24). Diyabetes mellitusta sık gözlenen İnce lif polinöropatisi bozulmuş glukoz toleransının bir göstergesi olup, birçok otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (25). İnce lif polinöropatisi ile MS arasındaki ilişki MS'in bir otoimmün rahatsızlık olması nedeniyle mantıklıdır (26). Merkezi ve periferik sinir sistemini tutan demyelinizan ve inflamatuvar hastalıkların ortak paydaları ve benzerlikleri vardır bunlar arasında akut dissemine ensefalomyelit ve Guillain-Barre ile bunların kronik seyirleri sayılabilecek MS ve kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (CIDP) sayılabilir (27). Eş zamanlı otoimmün reaksiyonlar akla yatkın olmasına rağmen, periferik polinöropatinin diğer nedenleri ve bu hastalarda anormal postur nedeniyle ortaya çıkabilecek sinir tuzaklanmaları akıldan çıkarılmamalıdır (27). K. Gartzen ve arkadaşları RRMS'li ve SPMS'li hastalardan oluşan 54 kişilik bir grupta; sural sinir, tibial sinir ve peroneal sinirlerde iletim hızları ile DAP ve BKAP amplitütleri ölçümelerini içeren çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda hastaların %29,6 sında en az bir sinir iletim çalışması anormalliği 4 hastada ise birden fazla sinir iletim çalışması anormalliği saptamışlardır (28). Bizim yaptığımız çalışmada sadece RRMS'li olgular alınmış olup kontrol gruplarıyla yapılan karşılaştırmalarda sinir iletim hızıyla, DAP ve BKAP amplitütleri açısından fark bulunamamıştır. Pender MP tarafından deneysel otoimmün ensefalomyelit geliştirilen sıçanlarda periferik demyelizasyon gösterilmiştir (29). Bunun nedeni olarak santral ve periferik sinir sisteminin birçok ortak myelin molekülerini paylaşması sonucu MS seyrinde gelişebilecek çapraz

reaksiyonların santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin beyaz cevherini etkileyebileceği olarak açıklanabilir (30). Sonoko Misawa ve arkadaşların RRMS'li 60 hastadan oluşan bir gruba yaptıkları median, ulnar, peroneal, tibial, sural ve yüzeysel radyal sinir iletim çalışmalarında % 5 oranında demyelizan polinöropati muhtemelen CIDP olabileceği düşünülen sinir iletim hızı ve aksiyon potansiyeli anormalliğine rastlanmıştır. MS ve CIDP birlikteliğindeki ortak patolojik mekanizma kan-sinir bariyerinin kırılmasıyla ortaya çıkabilir. Bu bulgular periferik demyelinizasyonun sadece belli bir MS'li hasta alt grubunda olabileceğini desteklemektedir (31). Bizim yaptığımız çalışmada RRMS'li 20 vaka çalışmaya dahil edilmiş olup sadece median, peroneal, tibial ve sural sinirlerde sinir iletim çalışmaları yapılmış olup herhangi bir anormallik gözlenmemiştir. Bir başka çalışmada Sarova-Pinhas ve arkadaşları 22 hafif özürlülüğü olan MS'li hasta grubunda ulnar, median, peroneal, tibial, sural sinir iletim hızı, aksiyon potansiyeli amplitütleri, distal latans ve F-dalga yanıtlarını değerlendirmiş olup. Bu çalışmanın sonucunda; aynı hastada en az iki periferik sinirin tutulduğu, en sık elektrofizyolojik bulgular olarak peroneal sinir BKAP amplitütlerinde düşme ve uzamış F-dalga yanıtı, ulnar ve sural sinirlerde sinir iletim hızında azalma, ulnar ve sural sinirlerde distal latansda uzama bulunmuştur. Elektrofizyolojik anormallikler incelenen 244 sinirin 33'ünde (%14,7) ve hastaların 10'unda (%45,5) bulunmuştur (32). Bizim yaptığımız çalışmada RRMS'li 20 vaka çalışmaya dahil edilmiş olup sadece median, peroneal, tibial ve sural sinirlerde sinir iletim hızı, aksiyon potansiyeli amplitütleri, distal latans ölçümleri yapılmış olup herhangi bir anormallik gözlenmemiştir. Johannes Vogt ve arkadaşlarının yaptığı 69 MS'li ile yaptıkları çalışmada incelenen sinirlerde sadece BKAP amplitüt düşüklüğü bulunmuş olup, DL, sinir iletim hızı ve DAP amplitüt değişiklikleri gözlenmemiştir (7). Bizim yaptığımız çalışmada RRMS'li 20 vaka çalışmaya dahil edilmiş olup incelenen sinirlerde periferik sinir sistemi tutulumunu düşündürecek herhangi bir anormallik gözlenmemiştir. Bizim yaptığımız çalışmada MS'li hastalarla, kontrol gurubu arasında yapılan sural, median, peroneal, tibial sinirlerde iletim hızları, DAP ve BKAP amplitütleri, distal latans karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup bu sonuç, MS ve periferik polinöropati birlikteliğinin çok az oranlarda MS'li hasta alt gruplarında gözlenmesi dolayısıyla, örneklem büyüklüğümüzün yeterli kriterleri taşıyan hastalarımıza ulaşamaması ve hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle fazla

sayıda olmaması ile açıklanabilir. Bu konuda daha geniş örneklem büyüklüğüyle ve daha kapsamlı yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Multipl sklerozlu hasta ve kontrol grubunun median sinir duysal ve motor dalı, peroneal sinir, tibial sinir ve sural sinirde yapılan ileti hızı, aksiyon potansiyeli amplitütleri distal latans karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Her ne kadar literatürde MS'li hasta alt gruplarında periferik sinir tutulumunun biyopsi ve EMNG destekli çalışmaları olmasına rağmen bizim yaptığımız sinir iletim çalışmalarında bu fark bulunmaması nedeniyle bu konuda daha kapsamlı ve örneklem sayısının çok daha geniş tutulabileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Burrell AM, Handel AE, Ramagopalan SV, et al. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. (MHC) *Discov Med*. 2011 Mar;11(58): 187–96.
2. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, Petersen HC, Brønnum-Hansen H, et al. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler*. 2005;11: 497.
3. Pepin M, Vitu C, Russo P, Mormes JF, Peterhans E. Maedi-visna virus infection in sheep: a review. *Vet Res*. 1998; 29: 341
4. Meritt's Nöroloji çev. ed. Barış Baslo, Candan Gürses, 11. baskı Güneş tıp kitapçevleri Ankara 2008; 941-962 XIX., Chapter 133: 773-792.
5. JA Opara, K Jaracz, W Broła. Quality of life in multiple sclerosis. *J Med Life*. 2010 November 15; 3(4): 352–358.
6. Hasson J, Terry RD, Zimmerman HM: Peripheral neuropathy in multiple sclerosis. *Neurology (Minneapolis)* 8: 503–510, 1958
7. Vogt J, Paul F, Aktas O, et al. Lower motor neuron loss in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalitis. *Ann Neurol* 2009; 66: 310–322.
8. Kolay EMG çev. ed. Mehmet Beyazova, Güneş tıp kitapçevleri. Ankara 2010; 81–188.
9. Adams and Victor's Principles of Neurology çev. ed. Murat Emre, 8. baskı Güneş Tıp kitabevi 2006;771–796
10. Current Therapy, çev. ed. Mustafa Bakar, 7. baskı Güneş Tıp kitabevi 2007; 185–208.
11. Azzimondi G, Stracciari A, Rinaldi R, et al: Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of literature. *Eur Neurol* 1994; 34, 332
12. An Illustrated Pocketbook of Multiple Sclerosis Charles M. Poser, MD, FRCP et al: 2005; 7–33
13. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502–1517.
14. Klinik Nöroloji ed. Erhan Oğul, 1. baskı, Nobel-Güneş tıp kitapçevleri. İstanbul 2002;159–196.
15. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27: 485–517.

16. Tzartos J.S., Friese M.A., Craner M.J et al: Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol.* 2008;172:146–155
17. Prineas JW, Connell F: Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 5: 22–31, 1979
18. Sentral ve Periferik EMG ed. Cumhuriyet Ertekin İzmir–2006;73–153
19. Elektrodiagnoz ed. Gülseren Akyüz, Güneş kitapevi. Ankara 2003;63–84
20. Miglietta O, Lowenthal M: A study of peripheral nerve involvement in fifty-four patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 42: 573–578, 1961.
21. Pollock M, Calder C, Allpress S: Peripheral nerve abnormality in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 23:41–48, 1977.
22. Lassman H, Budka H, Schnaberth G: Inflammatory demyelinating polyradiculitis in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 38: 99-102, 1981.
23. Schoene WC, Carpenter S, Behan BO, et al: 'Onion bulb' formations in the central and peripheral nervous system in association with multiple sclerosis and hyper-trophic polyneuropathy. *Brain* 100: 755–775, 1977.
24. Zee PC, Cohen BA, Walczak T, et al: Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 457–460.
25. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al: The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131: 1912–1915.
26. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26: 173–188.
27. Falcone M, Scalise A, Minisci C, et al: Spreading of autoimmunity from central to peripheral myelin: two cases of clinical association between multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Sci* 2006; 27: 58–62.
28. K. Gartzon, Z. Katzarava, N. Putzki, et al: Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2010.
29. Pender MP. The pathophysiology of acute experimental allergic encephalomyelitis induced by whole spinal cord in the Lewis rat. *J Neurol Sci* 1988a;84: 209–22.
30. Waxman SG. Peripheral nerve abnormalities in multiple sclerosis. *Muscle-Nerve* 1993;16: 1–5.

31. Sonoko Misawa, Satoshi Kuwabara, Masahiro Mori, et al: Peripheral nerve demyelination in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 119 (2008) 1829–1833
32. Sarova-Pinhas, Achiron A, Gilad R, et al: Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. *Acta Neurol Scand* 1995 Apr;91(4): 234–8.

Ek1**McDonald Kriterleri**

Klinik atak	Objektif lezyon	Tanı için gerekli ilave bilgi
2 veya daha fazla atak	2 veya daha fazla objektif lezyon	İlave test gerekmiyor
2 veya daha fazla atak	1 objektif lezyon	-MR bulguları veya -İki veya daha fazla MR bulgusu(**) ile birlikte + BOS bulguları(*) -Başka klinik atak
1 atak	2 veya daha fazla objektif lezyon	-MR takipleri(****) veya -Başka klinik atak
1 atak (monosemptomatik klinik izole sindromlar)	1 objektif lezyon	-MR bulguları veya -İki veya daha fazla MR bulgusu ile birlikte + BOS bulguları ve MR takipleri veya -Başka klinik atak
Atak yok, başlangıçtan itibaren progresyon	1 objektif lezyon	-Pozitif BOS bulguları ve -MR bulguları(***) ve -MR kontrolü veya 1 yıl sürekli progresyon

* Pozitif BOS bulguları: oligoklonal bant (+), artmış IgG indeksi

** Barkoff ve Tintore MR kriterleri

*** Bölgesel dağılımı gösteren MR bulguları

**** Zamansal dağılımı gösteren MR takipleri

Barkhoff ve Tintore MR kriterleri

1-Gadolinium(Gd) tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa 9 tane T2'de hiperintens lezyon.

2-En az 1 infratentorial lezyon.

3-En az 1 juksta-kortikal lezyon.

4-En az 3 periventriküler lezyon.

Yukarıdaki 4 özellikten 3'ü bir arada bulunmalıdır.

Zamansal dağılımı gösteren MR takip kriterleri

1-İlk MR olayın başlangıcından 3 ay ve daha sonra çekilmiş ve Gd tutan lezyon var ise klinik tabloyu tam yansıtmasa da yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yok ise 3 ay sonra MR tekrarlanır. Yeni T2 veya Gd tutan lezyon var ise kriter tamamdır.

2-Eğer ilk MR klinik tablonun başlangıcından itibaren 3 ay veya daha kısa bir sürede yapılmış ise ikinci MR 3 ay veya daha sonra tekrarlanır. Yeni Gd tutan lezyon varsa yeterlidir. Ancak kontrast tutan yeni lezyon görülmez ise yine 3 ay sonra çekilen yeni MR'da T2'deki yeni lezyonun yada kontrast tutan lezyonun varlığı tanı için yeterlidir.

Bölgesel dağılımı gösteren MR bulguları

1-Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu.

2-Medulla spinaliste 2 veya daha fazla lezyon.

3-Beyinde 4-8 lezyon + medulla spinaliste 1 lezyon.

4- Beyinde 4-8 lezyon+patolojik VEP bulgusu ile birlikte veya beyinde 4'den az lezyon ile birlikte medulla spinaliste 1 lezyon.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Multipl Sklerozda periferik sinir sistemi tutulumu araştırılması"				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç.Dr.Ayhan ÖZTÜRK				
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR	Arş. Gör. Dr. Tümay ÇAKIR.				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi				
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	--				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☐ Ulusal ☐ Uluslararası				
ÇALIŞMA ESASI		İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2010/92 Tarih : 02.12.2010					
	Doç.Dr.Ayhan ÖZTÜRK sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Adı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım(**)	İmza
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Başkan Yard.)	Tıbbi Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Ali TEKİN(Üye)	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN(Üye)	Anestezi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Yrd.Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	
Ecz. Elif EFE (Üye)	Eczacı	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Av. Suat UYAR (Üye)	Hukuk	Düzce Üniversitesi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Arş.Gör.Metin TOZ (Üye)	Sivil	Düzce Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi	E	☐ E ☒ H	☐ E ☐ H	

* Araştırma ile ilişki ** Toplantıda bulunma