



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

MULTIPL SKLEROZLU HASTALARDA OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFI İLE SAPTANAN RETİNAL SİNİR LİF
KALINLIĞININ, KLİNİK ÖZÜRLÜLÜK İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet ALTAN

DÜZCE – 2013



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

MULTIPL SKLEROZLU HASTALARDA OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE SAPTANAN RETİNAL SİNİR LİF KALINLIĞININ, KLİNİK ÖZÜRLÜLÜK İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet ALTAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Ayhan ÖZTÜRK

DÜZCE – 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan Öztürk'e, Prof.Dr. Hulusi Keçeci'ye, Yrd. Doç. Dr. Süber Dikici'ye, Yrd.Doç. Dr. Yıldız Değirmenci'ye, asistan arkadaşım Dr.Tümay Çakır'a, bu çalışmadaki katkılarından dolayı Göz Hastalıkları Bölümü öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Murat Tunç'a ile asistanı Dr. Sibel Alişan'a ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize, ayrıca beni her zaman destekleyen sevgili anneme, kardeşime ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Altan

Düzce Mayıs 2013

ÖZET

Giriş ve Amaç: Multipl Sklerozda (MS) santral sinir sisteminin immun aracılıklı ve orta ergenlerde en sık non-travmatik kısıtlılık yaratan hastalığıdır. MS hastalığının kesin nedeni belirsiz olsada MS hastalığının patolojik belirtileri kan-beyin bariyerinin yıkımı, demyelinizasyon, gliosis, aksonal dejenerasyon ve nöron kaybıdır. MS hastalarında EDSS skorları hastalık yılıyla birlikte artmaktadır. Optik sinirdeki aksonal dejenerasyonun belirtisi ise Retinal Sinir Lifi Kalınlığı (RSLK) ölçümünde azalmadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız Relapsing-Remitting formundaki MS'li hastalarında hastalık yılı ile birlikte EDSS skorlarında artma olurken, her iki gözde RSLK ölçümü ortalamasında azalma olduğunu göstermektir.

Gereç ve Yöntem: 2010 yılında revize edilen McDonald's kriterlerine göre kesin Relapsing-Remitting MS, Primer Progresif MS ve Sekonder Progresif MS tanısı alan 30 kişilik hasta grubunun EDSS skorları ile her iki göz Retinal Sinir Lifi Kalınlığı ortalamaları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 30 hasta katılmıştır. Bu grubun 27 si kadın, 3 ü erkektir. Yaş ortalaması 31.8 idir, ortalama 5,75 yıllık kesin MS tanısı vardır. 30 MS hastasının 26 sında Remitting Relapsing MS tanısı vardır. Primer ve sekonder MS tanılı hastaların EDSS skorları ile RSLK ölçümleri arasında korelasyon bulunamamıştır. RRMS hasta grubunun EDSS skorları ile her iki göz RSLK ölçümü ortalaması arasında ters orantı bulundu. Sağ RSLK ortalaması ile EDSS skoru arasındaki Pearson Korelasyonu : -,767 ($P<0,001$), Sağ RSLK ortalaması ile EDSS skoru arasındaki Pearson Korelasyonu: -,786 ($P<0,001$) Bilateral RSLK ortalaması ile EDSS skoru arasındaki Pearson Korelasyonu: -,814 ($P<0,001$).

Tartışma: RRMS hastalarında artan hastalık yılı ile birlikte retinal sinir lifi kalınlığında azalma ve EDSS skorunda artma olmaktadır. Bu çalışmadaki bulgularımız RRMS hastalarında ön görme yollarında subklinik bir aksonal kaybın olduğunu ve OKT ile EDSS skorlamasının hastalığın seyri ile nöron koruyucu tedavinin verimliliğinin takibinde kullanımını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, EDSS, Optik koherens tomografi, Retinal Sinir Lifi Tabakası kalınlığı

ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis is thought to be an immune-mediated disorder of the central nervous system and is the most common nontraumatic cause of neurological disability in early to middle adulthood . While the precise aetiology of multiple sclerosis remains elusive, pathological hallmarks of multiple sclerosis lesions include breakdown of the blood–brain barrier, demyelination, gliosis, axonal degeneration and neuronal loss. Relmitting-relapsing MS patients' EDSS score increases by disease year. The sign of axonal degeneration at optic nerve is Retinal Nerve Fiber Layer thickness. The aim of this work is If EDSS score increases by year, bilateral RNFL thickness averages decreases

Methods: 30 patients which have absolute Relmitting-Relapsing, Primary Progressive, Secondary Progressive MS by 2010 McDonald Criteria; underwent RNFL thickness measurement and EDSS scoring.

Results: 26 of 30 patients have RRMS. The correlation between EDSS score and RNFL thickness measurement at primary and secondary progressive MS patients is insignificant. There is inverse ratio between EDSS score and RNFL thickness averages in both eyes at RRMS patient group (n:26). Pearson Correlation of Right RNFL thickness average and EDSS score: -0.767 ($P<0.001$), Left RNFL thickness average and EDSS score: -0.786 ($P<0.001$), Bilateral RNFL thickness average and EDSS score: -0.814 ($P<0.001$)

Interpretation: Progressive RNFL thinning occurs as a function of time in some patients with MS, and EDSS scores increases by year, shows axonal degeneration in CNS. These findings are consistent with subclinical axonal loss in the anterior visual pathway in MS, and support the use of OCT and EDSS scoring to evaluate the effectiveness of putative neuroprotection protocols.

Keywords: Multiple Sclerosis, EDSS, Optical Coherence Tomography, Retinal Nerve Fiber Layer thickness

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz	I
Özet	II
İngilizce Özet	III
İçindekiler	IV
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	V
1. Giriş ve Amaç	1-2
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3-4
2.1.2. Multipl Sklerozun İmmunopatogenezi	4-7
2.1.3. Multipl Skleroz Klinik Tipleri	8-9
2.1.4. Multipl Sklerozda Klinik Özellikler	9-11
2.1.5. Multipl Sklerozda Labarautar Bulguları	11
2.1.6. Multipl Sklerozda Tanı	11-12
2.2. Optik koherens tomografisi (OKT)	12-13
3. Gereç ve Yöntemler	14
3.1. Oküler Koherens Tomografi İnceleme Protokolü	14-15
3.2. İstatistiksel Analiz	16
4. Bulgular	17-21
5. Tartışma	22-24
6. Sonuçlar ve Öneriler	25
7. Kaynaklar	26-29
8. Ek 1 (McDonald Kriterleri)	30-32
9. Ek 2 (EDSS Skoru)	33

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BOS: Beyin omurilik sıvısı

EDSS: Expanded Disability Status Scale

(Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)

RSLK: Retina Sinir Lif Kalınlığı

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

IFN- γ : İnterferon gama

MBP: Myelin Basic Protein

MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multipl skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PPMS: Primer progresif multipl skleroz

RPMS: Relapsing progresif multipl skleroz

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz genç erişkinlerde görülen genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, santral sinir sistemi beyaz cevherini multipl lokalizasyonda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu olduğu varsayılan, olasılıkla otoimmün, inflamatuvar demyelinizasyon yanında akson kaybı ile seyreden kronik bir hastalıktır.

Multipl sklerozun (MS) tanısında ve hastalığın progresyonunun takibinde teknolojik gelişmeler sayesinde, özellikle MR görüntülemedeki ilerlemeler ile erken tanı ve takip kolaylaşmıştır. MS tanısında iyi bir öykü, nörolojik ve fizik muayene ve halen uygulanmakta olan klinik değerlendirme ölçekleri (Poser ve MC Donald kriterleri gibi) yanı sıra elektrofizyolojik olarak uyarılmış potansiyel çalışmaları, nörogörüntüleme teknikleri ve BOS analizi kullanılmaktadır (1)

Patolojik olarak MS, aksonların kısmen korunduğu oligodendrosit kaybı ve astroglial skarlaşma ile çok sayıda demiyelinizasyon alanı ile karakterizedir. (2)

Retina; reseptörleri, gangliyon hücreleri, glial destek hücreleri ve aksonları ile birçok anatomist tarafından beynin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) beyindeki gri cevher ile benzerlik göstermektedir ve kalınlığındaki değişiklikler yalnızca akson hasarına bağlıdır. Bu açıdan bakıldığında retinanın, beynin kolayca izlenebilir bir parçası olduğu kabul edilir. Bu nedenledir ki multiple sklerozis (MS) başta olmak üzere dejeneratif nörolojik hastalıklarda akromatik fotoğraflarla RSLT takibi klinik ve subklinik optik nöropati tespiti için eskiden beri kullanılmaktadır (3)

Son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanan Optik Koherens Tomografisi (OKT) klinisyenlere optik sinir hastalıklarına yaklaşımda önemli bilgiler veren retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığını kantitatif olarak ölçme olanağı tanır. OKT cihazları artan tarama hızları sonucu gelişerek retina katlarının görüntülenmesinde olağanüstü bir ayrıntıya ve hassasiyete ulaşılmıştır. OKT günümüzde çeşitli noro-ofthalmik durumlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bunların arasında anterior iskemik optik nöropati (AİON), toksik ve inflamatuvar diğer optik nöropatiler, multiple sklerozis, noromyelitis optika,

psodotumor serebri, migren, optik sinir başı drusen, Leber'in hereditör optik nöropatisi (LHON), Alzheimer hastalığı ve Friedrich hastalığı yer almaktadır. (4)

Retina sinir lifi tabakası (RSLT), retina gangliyon hücrelerinin miyelinize olmayan aksonlarından oluşur ve afferent görme yollarının en proksimalidir. RSLT kalınlığındaki değişiklikler miyelin kaybı gibi optik sinirin aksonal bütünlüğündeki değişiklikleri yansıtır. Geriye doğru gelişen aksonal dejenerasyon sebebiyle gelişen optik sinirin retrobulber harabiyeti, optik sinirde solukluk ve RSLT defekti olarak tespit edilir. (5) Yapılan çalışmalarda MS hastalarında RSLT kalınlığı ölçümünün hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir.

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) MS hastalarında nörolojik tabloyu değerlendirmek için kullanılan özürölülük skalasıdır. (6) Bu 10 puanlık bir skaladır ve genellikle 3 ve 3''ün altı puan alan hastalar minimal özürölülük sahibi olarak kabul edilirler. EDSS 6''da yürümek için tek yanlı desteğe, 6.5''ta iki yanlı desteğe gereksinim gösterirler, 7''de ise tekerlekli sandalyeye bağımlıdırlar. EDSS 10 MS''e bağılı ölümdür. (Ek2)

Multipl Skleroz hastalarında zamanla gelişen aksonal kaybın takibi için MR bulguları ve EDSS skorlaması kullanılmaktadır. Son yıllarda ise multipl sklerozda optik nöropatiden bağımsız olarak, retinal nöronların etkilendiğı, bu etkilenmenin multipl sklerozda görülen erken dönem gri madde etkilenmesinin analoğı olduğı düşünölmektedir. (16-17) ve bu nedenle de RSLK ölçümü önem kazanmaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız RRMS hastalarında artan hastalık yılı ile birlikte EDSS skorlarının arttığını ve RSLK değeriinin azaldığını göstermektir. Bu çalışmaya 30 kesin MS tanılı hasta katılmıştır. Hasta grubunun retinal sinir lifi kalınlığı ortalamaları ile EDSS skorları karşılaştırılmıştır.

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. (7) 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 (7)

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. (8) 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.(9)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 (10) Genel olarak, MS hastalığının prevalansı kuzey ülkelerine gidildikçe artar. Hastalığın insidansı enlemin artma derecesi ile paralellik gösterir. (7) Kuzey ve güney yarımkürelerde 65°’ye kadar enlem arttıkça, hastalığın görülme sıklığı da artmaktadır. 65° üzerinde ise bu oranların düştüğü gözlenmiştir (8) 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.

2.1.2. Multipl sklerozun immunopatogenezi

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. (11)

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.(7) 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 olduğun 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 myelin 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.(7) 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 gruplarının 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 (7) Ayrıca immünpatogeneze 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(7) 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 kılıflanma 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 myelin 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.(7) 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(11)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. (12) Multipl skleroz immünopatogenezinde, 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. (8) 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.(13) İmmunopatolojik incelemelerde akut MS lezyonlarında 4 farklı patern gözlenir (12)

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.

(12)

2.1.3.1. Relapsing-Remitting multipl skleroz (RRMS)

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 kadın 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.

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.(7)

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 nadiren de 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.(7)

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. (7)

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 paraparezi, parapleji, asendan pareteziler, derin duyu kayıpları, gövdede duyu seviyesi, sfinkter bozuklukları, ekstensör plantar yanıtlar ile karakterizedir.(7)

2.1.4.4. Diğer görülen erken belirtiler

Diğer erken multipl skleroz bulguları azalan sıklıklarına göre ataksi, beyin sapı bulguları, kolda veya bacakta pareteziler, trigeminal nevralji benzeri ağrılar şeklinde Sıralanabilir.(7)

2.1.4.5. Hastalık yerleştikten sonra ortaya çıkan bulgular

Tanı kesinleştikten sonra hastaların yaklaşık yarısında jeneralize tip denenen optik sinirlerin, beyin sapının, medulla spinalisin, kortikospinal yolun ve serebellumun etkilenmesini gösteren klinik durum ortaya çıkar. Geri kalan %30-40'lık kesimde ise spastik ataksi ve derin duyu kayıplarıyla giden spinal form gözlenir. Hastaları yaklaşık % 5 inde ise pontoserebellar form gözlenir (7)

2.1.4.6. 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.(7)

2.1.4.6.1. 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.(7)

2.1.4.6.2. 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 özellikte klinik olarak daha kalıcı bir durum olma eğilimindedirler.(7)

2.1.4.6.3. 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 akmatte lezyonları dışlanmasıyla tanı konabilir. Balo'nun konsantrik sklerozuda bu hastalığın varyantı olarak düşünülmektedir.(7)

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 Görüntüleme (MRG) MS'li hastaların %90'ında periventriküler multipl ak matte 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.(8) Görsel, işitsel ve somatosensoriyel uyarımla elde edilebilen kortikal uyarılmış potansiyeller, klinik olarak bulunamamış saklı lezyonların açığa çıkarılmasında kullanılan yöntemlerdir.(8)

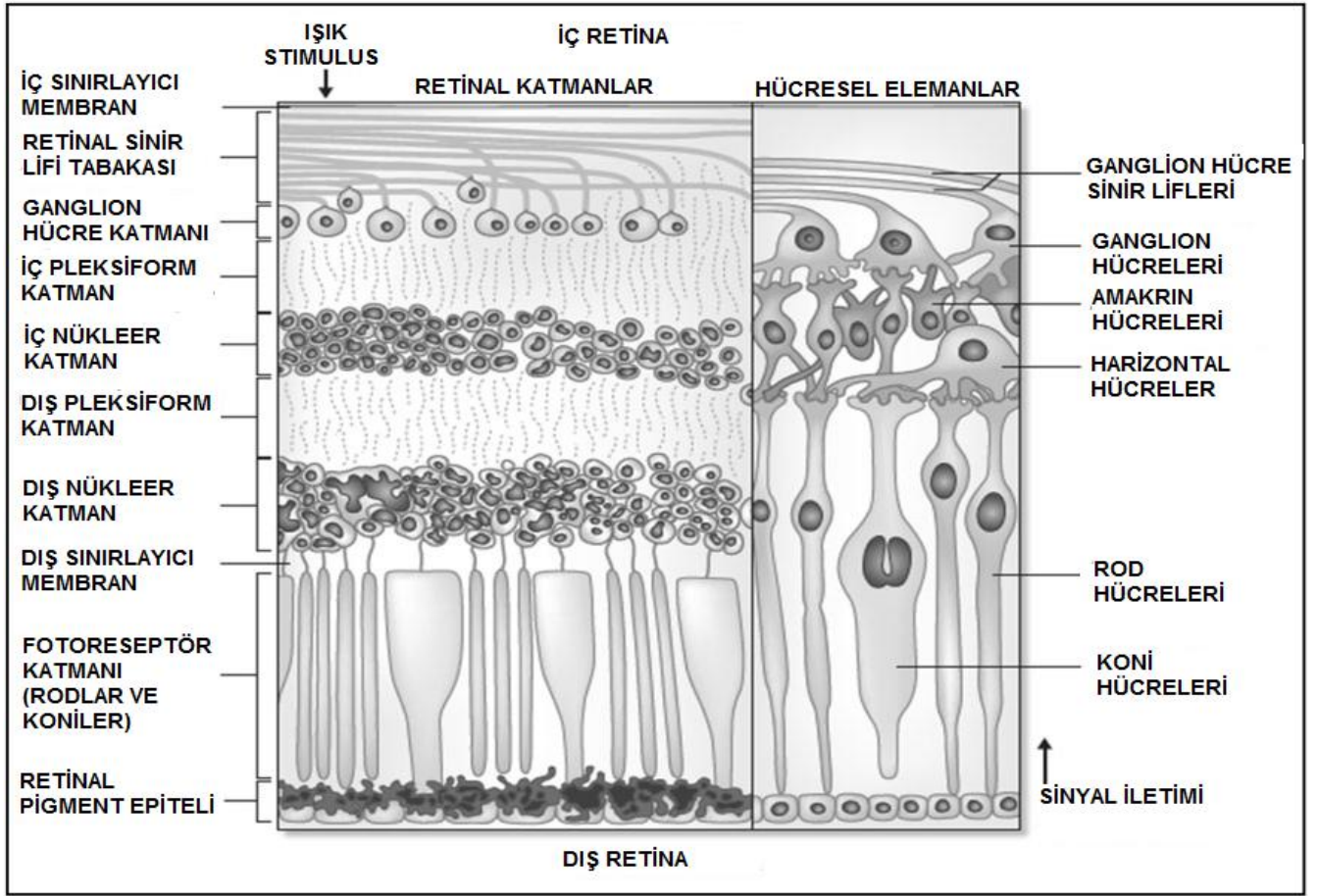
2.1.6. Multipl sklerozda tanı

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 hikâyeyle 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.(8)

2.2. Optik Koherens Tomografisi (OKT)

OKT ultrasonografinin optik analogudur ve oftalmoloji klinik uygulamalarında 1995 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle makula hastalıklarına yaklaşımda önemli bir değişime neden olmuştur. Hareketli aynaların kullanıldığı ve yıllar içinde rezolüsyonu giderek geliştirilen time-domain (TD)-OKT'lerin yerini son yıllarda optik interferometrelerin kullanılması ile geliştirilen spektral domain (SD) - OKT'ler almıştır. SD OKT'ler ile 3-7 mikron duyarlılıkla alınan doku görüntüleri gerçekten invivo histopatolojik inceleme niteliğindedir. Yeni teknolojilerle retina-vitreus ara yüzeyinin ve makula bölgesinde retina pigment epiteline (RPE) kadar tüm retina katlarının ayrıntılı olarak değerlendirilebilmesi, daha sağlıklı ayırıcı tanı yapılmasını ve uygun tedavilerin düzenlenmesini sağlar. Yeni nesil cihazlardaki göz dibi tanıma ve hedefe kitlenme özellikleri, tekrarlayan görüntülemelerle doku içindeki değişiklikleri izlememize de olanak sağlamaktadır.(4) Multipl Sklerozda OKT görüntüleme, primer olarak retinal sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümüne odaklanmıştır, bu tabaka retinanın en iç katmanıdır. RSLT miyelinize olmamış aksonlardan oluşur ve RSLT altında bulunan ganglion hücre tabakasındaki ganglion hücrelerinden köken alır. (Şekil 1). RSLT kalınlığı ölçümü ile aksonal bütünlük hakkında objektif bulgular elde edilir, ayrıca OKT tüm maküler kalınlığıda ölçülebilir. Makula nörolardan zengin bir bölgedir, OKT ile makula kalınlığı ve hacim ölçümü nöronal bütünlük hakkında bilgi verir. Şimdiye kadar Multipl Sklerozda OKT araştırmaları retrobulbar optik sinir demyelinizasyonunun proksimal aksonal ve retinal nöronan mimariye etkileri üzerine idi. Geçerli hipotez optik sinir demyelinizasyonunun geriye doğru aksonal dejenerasyona ve ganglion hücre ölümüne neden olduğu idi. (15) Şimdi ise multipl sklerozda optik nöropatiden bağımsız olarak, retinal nöronların etkilendiği, bu etkilenmenin multipl sklerozda görülen erken dönem gri madde etkilenmesinin analogu olduğu düşünülmektedir. (16-17)



ŞEKİL 1: Retinal katmanların ilustrasyonu (18)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji MS Kliniğinde takip edilmekte olan ve 2010 yılında revize edilen McDonald's kriterlerine göre kesin Relapsing-Remitting MS, Primer Progresif MS ve Sekonder Progresif MS tanısı alan 30 kişilik hasta grubunun EDSS skorları ile her iki göz Retinal Sinir Lifi Kalınlığı ortalamaları retrospektif olarak değerlendirildi. .

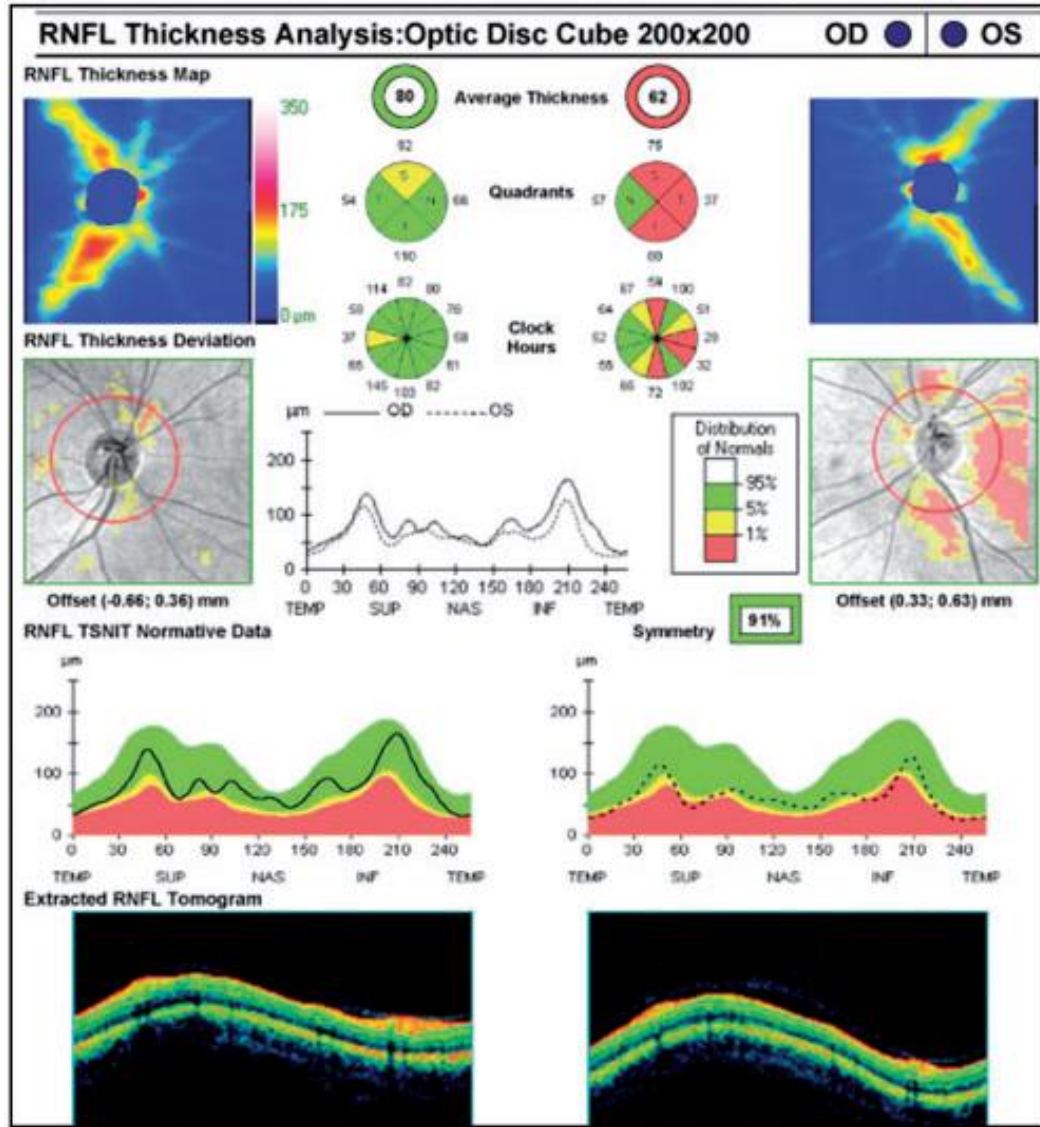
Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

Hasta grubu için aşağıdaki kriterler belirlendi:

- 1- 2010 yılında revize edilen McDonald's kriterlerine göre klinik olarak kesin MS tanısı almış olması ve Remitting Relapsing MS tipinde olması (Ek1).
- 2- Her hastanın iki gözünde çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri olarak intraoküler cerrahi geçirmek, eşlik eden oküler hastalıklar (Glokom, üveit, vb), belirgin refraktif kusur (4 dioptriden fazla sferik ve 3 dioptriden fazla astigmat kusuru), herhangi bir vasküler veya otoimmün hastalık (diabetes mellitus, hipertansiyon, Buerger, vaskülit vb.), retinal tomografik görüntülemeyi engelleyecek opasiteler

3.1. Optik Koherens Tomografisi İnceleme Protokolü

RSLT kalınlık ölçümlerinde TOPCON 3D 1000 OKT cihazı kullanıldı. OKT, optik sinirin üç boyutlu görüntüsünü oluşturan ve peripapiller RSLK ölçümü yapabilen bir konfokal lazer tarama sistemidir. RSLK ölçümü her iki gözden temporal, supratemporal, infratemporal, nazal ve inferonasal bölgelerden sağda R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 solda L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8 olarak sekiz segmente ayrılarak ölçüm yapıldı. Sağ temporal kadran R1-R2, Sağ superior kadran R3-R4, Sağ nasal kadran R5-R6, Sağ inferior kadran R7-R8, Sol temporal kadran L1-L2, Sol superior kadran L3-L4, Sol nasal kadran L5-L6, Sol inferior kadran L7-L8 olarak ifade edilmiştir.



Şekil 2: Optik Koherens Tomografi Örneği

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler bilgisayar ortama aktarılarak SPSS 16,0 istatistik paket programında analiz edilmiştir. RSLK ve EDSS klinik özürlülük skorları karşılaştırılması verileri normal dağılım gösterdiği için Pearson Korelasyon Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise $P<0,01$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 1: Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

	n	%
Kadın	23	%76,7
Erkek	7	%23,3

Tablo 2: Hastaların yaş ortalamaları

	n	Min.	Max.	Ort.	S. Sap
Kadın	23	17	52	33,04	9,436
Erkek	7	24	51	36,71	8,200
Genel	30	17	52	33,90	9,163

Tablo 3: Çalışma grubunun MS tipi dağılımı

	n	%
RRMS	26	%86,7
SPMS	3	%10
PRMS	1	%3,3

Tablo 4: MS tiplerine göre EDSS ortalamaları

	n	Min.	Max.	Ort.	S. Sap
RRMS	26	1,0	3,5	1,558	0,7393
SPMS	3	4,0	7,0	5,333	1,5275
PRMS	1	2,5	2,5	2,500	---

Tablo 5: MS tiplerine göre Sağ ve Sol RSLK ortalamaları

	n	Min.	Max.	Ort.	S. Sap
RRMS	26	46,9	116,8	90,66	13,68
SPMS	3	82,4	104,9	96,48	12,24
PRMS	1	117,6	117,6	117,6	---

Çalışma grubunda yapılan istatistiksel analizde Primer Progresif ve Sekonder Progresif MS hastalarının EDSS skoru ile Retinal Sinir Lifi Kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu nedenle 26 RRMS hastasında EDSS skoru ile Hastalık yılı, Retinal Sinir Lifi Kalınlığı sağ, sol, genel ortalamaları ve bölgesel retinal sinir lifi kalınlıkları karşılaştırılmıştır.

RRMS hastalarında Hastalık Yılı ve EDSS Karşılaştırması

	EDSS	
Hastalık Yılı	r	p
	<i>,820</i>	<i>,000</i>

Tablo 6: RRMS hastalarında hastalık yılı ile EDSS skoru karşılaştırması

RRMS hastalarında hastalık yılı arttıkça tekrarlayan ataklar ile birlikte EDSS skorunda artma gözlenmiştir.

RRMS hastalarında RSLK ve EDSS Karşılaştırması

	EDSS	
	r	p
Sağ Göz Retinal Sinir Lif Kalınlığı Ort.	-,767	,000
Sol Göz Retinal Sinir Lif Kalınlığı Ort.	-,786	,000
Sağ+Sol Göz Retinal Sinir Lif Kalınlığı Ort.	-,814	,000

Tablo 7: Retinal Sinir Lifi Kalınlığı Sağ, Sol ve Genel Ortalaması ile EDSS skorunun karşılaştırması

Sağ Bölgesel Retinal Sinir Lifi Kalınlığı ve EDSS Karşılaştırması

	EDSS	
	<i>r</i>	<i>p</i>
R1	-,558	,003
R2	-,308	,126
R3	-,421	,032
R4	-,593	,001
R5	-,599	,001
R6	-,367	,065
R7	-,278	,169
R8	-,513	,007

Tablo 8: Sağ Bölgesel Retinal Sinir Lifi Kalınlığı ile EDSS skoru karşılaştırması

Sol Bölgesel Retinal Sinir Lifi Kalınlığı ve EDSS Karşılaştırması

	EDSS	
	<i>r</i>	<i>p</i>
L1	-,407	,039
L2	-,501	,009
L3	-,348	,081
L4	-,674	,000
L5	-,567	,003
L6	-,421	,032
L7	-,327	,103
L8	-,495	,010

Tablo 9: Sol Bölgesel Retinal Sinir Lifi Kalınlığı ile EDSS skoru karşılaştırması

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 ilk sırada motor defisitler, sonrasında duyuşal yakınmalar, üçüncü sırada ise görme bozuklukları gelmektedir. 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).

Geçmişte funduskopik yöntemlerle retinal nörodejenerasyonun en önemli işareti optik atrofi ve solukluk idi fakat ilk olarak 1974 yılında Frisen ve Hoytı MS hastalarında RSLT’de kalitatif değişiklik olduğunu tanımlamışlardır.(19)

Sonraki yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda da MS hastalarının %70 sinin RSLK larının azalma ve ganglion hücre tabakasında yoğun olarak kalitatif atrofi gözlemlendiği bildirilmiştir. (20-21)

Benzer çalışmalar normal popülasyona da uyarlanmış olup, bu gruplarda RSLK ortalaması $97.3 \pm 9.6 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür.(32), Talman LS ve arkadaşlarının MS li hastalarda yaptıkları çalışmada RSLK $93 \pm 16 \mu\text{m}$ olarak bildirilmiştir. (33) Bizim çalışmamızda ise RSLK ortalamaları RRMS hastalarında 90.66 ± 13.68 , SPMS hastalarında $96.48 \pm 12.24 \mu\text{m}$, PRMS hastamızda ise $117.6 \pm 0 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. RSLK ları normal popülasyona göre RRMS hastalarında düşük, SPMS hastalarının ise aynı düzeyde bulunmuştur.

MS hastalarında yapılan post-mortem analizde, hastaların %94-98 inin optik sinirlerinde optik nörit atağından bağımsız olarak MS lezyonları gözlenmiştir. (22-23) ayrıca Talman LS ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, MS hastalarında optik nörit öyküsü ve immunomodulator tedaviden bağımsız olarak sürekli RSLK azalması bildirilmiştir(33). Bu nedenle çalışmamızda optik nörit bir parametre olarak kullanılmamıştır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız MS hastalarında artan hastalık yılı ile birlikte EDSS skorlarının arttığını ve RSLK nın bu durumdan nasıl etkilendiğini göstermekti.

Kerrison JB ve ark. ile Talman LS ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda retinal atrofide artış bildirilmiştir (21-33).

Yapılan istatistiksel analizde SPMS, PRMS hastalarının RSLK ile EDSS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle RRMS grubu ile istatistiksel analize devam edildi. RRMS hastalarında EDSS ile hastalık yılı arasında ilişkiye bakıldı ve yapılan istatistiksel analizde hastalık yılı arttıkça, EDSS skorlarında da artma olduğu gözlemlendi. ($p<0,001$)

RRMS hastalarının RSLK larının EDSS ile istatistiksel analizinde Sağ göz RSLK ortalaması ile EDSS skoru arasında $r:-,767(p<0,001)$, Sol göz RSLK ortalaması ile EDSS skoru arasında $r:-,786(p<0,001)$, Sağ+Sol Göz RSLK ortalaması ile EDSS skoru arasında $r:-,814(p<0,001)$ ilişki vardır. Segmental RSLK ile EDSS skoru ile arasında özellikle sol süperiornasal (L4-L5), sağ superior nasal (R4-R5) segmentlerde $p<0,01$ düzeyinde ilişki gözlenmiştir. Shiv Saidha ve arkadaşlarının MS li hastalarda yaptıkları çalışmada özellikle RSLK'nin bizim çalışmamızdan farklı olarak temporal kadranda azaldığı bildirilmiştir. (35)

MS hastalığının özellikle RRMS formunda retinada aksonal ve nöronal dejenerasyona sebep olduğu yönündedir. Bu bulgular serebral beyaz cevher patolojisine sekonder veya bağımsız olarak gelişen gri cevher hasarının bir analogu olduğunu düşündürmektedir. (24-25)

Bu bulgular klasik olarak bilinen retinal sinir katmanının myelin içermediği bilgisini yeniden sorgulamamıza neden oldu. Gözlenen RSLK azalması, anterograd dejenerasyonun bir parçası yorumlanabilir ve bu dejenerasyon retinanın derin katmanlarından başladığı düşünülebilir.

MS hastalarındaki retinal patolojinin mekanizması tam olarak net değilken, kanıtlar immun-aracılıklı hasarın etki ettiği yönündedir. (18) Retinal enflamasyonu gösteren post-mortem imunohistokimyasal çalışmalarda, astroglial hücre aktivasyonuna eşlik eden mikrogial fenotipte insan lökosit antijen-DR hücreleri tespit edilmiştir.(21)

T-Hücre aracılıklı bir hastalık olarak bilinen MS'te B-Hücrelerinin etkisi bilgilerin yeniden gözden geçirilmesine sebep olmuştur. (26) 2009 yılında yapılan bir çalışmada

MS teki antikorların hedefinin sadece myelin antijenleri olmadığı görülmüştür. (27) Bu bulgular retinal hasar için myelin antijenlerine gerek olmadığı yönündedir.(18)

Retinal atrofinin total beyin ağırlığı ile de ilişkisi gösterilmiştir. (18) Destekleyici kanıtlar bize intra-oküler patolojilerin, genel MSS hasarını gösterebileceği yönündedir. Bunun da en önemli kanıtı OKT ile tanımlanan RSLK azalmasının ile beyaz cevher beyin atrofisi arasında korelasyon olmasıdır, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz artan EDSS skorları ile RSLK azalmasıdaki korelasyon benzer şekildedir. (28,29,30,31)

OKT ile RSLK ölçümü MS hastalarının klinik izlemleri ve nöroprotektif tedavi sonuçları açısından patolojik özgüllüğü yüksek, doktor ve hasta için kolay tekrarlanabilir olması, hassas ölçümler yapabilmesi nedeniyle daha sık kullanılmaya başlamıştır. (34)

Sonuç olarak biz bu çalışmada RRMS hastalarında artan yıllar birlikte EDSS skorlarında artışa paralel olarak RSLK'nda azalma olduğunu gösterdik. Sonuçta MS hastalığı MSS de miyelin hasarına sekonder veya bağımsız olarak aksonal hasar yaratırken benzer bir durum retinada da meydana gelmektedir ve bu durum hastalığın erken dönemlerinden itibaren olduğu için hastaların klinik özürllülük izlemleri açısından anlamlı bilgiler verebilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MS hastalarında zamanla gelişen klinik özürülüğün takibinde için EDSS skalası kullanılmaktadır. Özellikle RRMS hastalarında hastalık süresi arttıkça EDSS de artma, RSLK da azalma olmaktadır. OKT ile RSLK ölçümü, patolojik özgüllüğü yüksek, doktor ve hasta için kolay tekrarlanabilir olması, hassas ölçümler yapabilmesi nedeniyle hastalığın, klinik özürülüğün, nöroprotektif tedavinin takibinde EDSS ile birlikte kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Rowland P: Meritt's neurology; (Baslo B, çev). İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, 2007.
2. Lublin FD, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. Neurology in Clinical Practice (5th ed). Philadelphia; Elseiver; 2008;1584-614.
3. Elbol P, Work K. Retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. Acta Ophthalmol (Copenh) 1990; 68: 481–486.
4. Mudun A. Nöro-Oftalmolojik Hastalıklarda Optik Koherens Tomografisi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt: 2 • Sayı: 1 • Ocak 2011
5. Costello F, Coupland S, Hodge W et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. Ann Neurol. 2006;59:963-9
6. Gaspari, M., Roveda, G., Scandellari, C. ve Stecchi, S., An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. Artif Intell Med, 2002. 25(2): p. 187-210
7. Adams and Victor's Principles of Neurology çev. ed. Murat Emre, 8. Baskı Güneş Tıp kitabevi 2006;771–796
8. Meritt's Nöroloji çev. ed. Barış Baslo, Candan Gürses, 11. baskı Güneş tıp kitapevleri Ankara 2008; 941-962 XIX., Chapter 133: 773-792.
9. Current Therapy, çev. ed. Mustafa Bakar, 7. baskı Güneş Tıp kitabevi 2007;185–208.
10. Azzimondi G, Stracciari A, Rinaldi R, et al: Multiple sklerosis with very late onset: report of six cases and review of literature. Eur Neurol 1994; 34, 332
11. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372:1502–1517
12. Klinik Nöroloji ed. Erhan Oğul, 1. baskı, Nobel-Güneş tıp kitapevleri. İstanbul 2002;159–196.

13. Tzartos J.S., Friesse 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
14. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1366–72.
15. Shindler KS, Ventura E, Dutt M, Rostami A. Inflammatory demyelination induces axonal injury and retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis. *Exp Eye Res* 2008; 87: 208–13.
16. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: Improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005;236: 254–60.
17. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J Neurol* 2007b; 254: 1212–20
18. Saidha S, Eckstein C, Ratchford JN. Optical coherence tomography as a marker of axonal damage in multiple sclerosis. *CML - Mult Scler* 2010;12: 33–43.
19. Frisén L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol.* 1974;92:91-7
20. Kerrison JB, Flynn T, Green WR. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina* 1994; 14: 445–51.
21. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: Retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010; 133: 1591–601.
22. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the united states. *Neurology* 1976; 26:26–8.
23. Toussaint D, Perier O, Verstappen A, Bervoets S. Clinicopathological study of the visual pathways, eyes, and cerebral hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis. *J Clin Neuroophthalmol* 1983; 3:211–20.

24. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 723–32.
25. Moll NM, Rietsch AM, Ransohoff AJ, Cossoy MB, Huang D, Eichler FS, et al. Cortical demyelination in PML and MS: Similarities and differences. *Neurology* 2008; 70: 336–43.
26. Corcione A, Casazza S, Ferretti E, Giunti D, Zappia E, Pistorio A, et al. Recapitulation of B cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:11064–9.
27. Derfuss T, Parikh K, Velhin S, Braun M, Mathey E, Krumbholz M, et al. Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:8302–7.
28. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69:1603–9.
29. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 268:12–7.
30. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: Thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008; 255: 1555–60.
31. Villoslada P, Sepulcre J, Toledo J, Bejarano B. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1747.
32. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniasadi N, de Boer JF, Chen TC. Analysis of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Age, Sex, and Race Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 2012 Apr 30.

33. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, et. al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Jun;67(6):749-60.
34. Barkhof F, Calabresi P, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009;5:256–266.
35. Shiv Saidha, Stephanie B. Syc, Mohamed A. Ibrahim, Christopher Eckstein, et. al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011; 134; 518–533

8. EK-1

Mc Donald MS Tanı Kriterleri (2010 Revizyonu)

Klinik Prezentasyon	Tanı için ilave bilgiler
* 2 veya daha fazla atak (Relapslar) * 2 veya daha fazla objektif klinik lezyon	İlave test gerekmiyor, klinik bulgular yeterli
* 2 veya daha fazla atak * 1 objektif klinik lezyon	Uzaysal Dağılım (Dissemination in Space (DIS)) * MRI bulguları * veya pozitif BOS bulgusu ile 2 veya daha fazla MS ile uyumlu MRI lezyonu * veya başka bölgeyi tutan bir atağı bekle. Yeni Kriter : Uzaysal dağılım (Dissemination in Space (DIS)) MSS nin Periventriküler, Jukstakortikal, Infratentorial, veya Spinal kord bölgelerinden en az 2 sinde 1 veya daha fazla T2 lezyonu

* 1 atak * 2 veya daha fazla objektif klinik lezyon	Zamansal Dağılım (Dissemination in time (DIT)) * MRI bulguları * veya ikinci klinik atak Yeni Kriter : Zaman içinde rutin MR çekimlerine gerek yok. Zamansal Dağılım (Dissemination in time (DIT)), asemptomatik gadolinium-tutan ve tutmayan lezyonların simultane olarak bir arada görülmesi ile gösterilebilir, veya bir yeni T2 ve/veya takip eden ve önceki çekimlerin zamanından bağımsız olarak çekilen MR larda gadolinium tutan lezyon(lar), veya ikinci bir atak bekle. [Böylece spesifiteden ödün vermeksizin, yüksek sensitivite ile erken diagnoz şansı sağlanır]
* 1 atak * 1 objektif klinik lezyon (Klinik izole sendrom)	Yeni Kriter: Mekansal ve zamansal dağılım, aşağıdaki şekilde gösterilebilir. Mekansal dağılım için MSS nin tipik MS tipik bölgelerinin (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, veya spinal kord) 4 ünden en az ikisinde 1 veya daha fazla T2 lesion;veya MSS nin farklı bir bölgesini tutan ikinci bir klinik atak bekle ; Zamansal Dağılım için Asemptomatik gadolinium-tutan ve tutmayan lezyonların simultane olarak bir arada bulunması veya takip eden ve önceki çekimlerin zamanından bağımsız olarak çekilen MR larda T2 ve/veya gadolinium-tutan lezyon(lar), veya ikinci bir klinik atak bekle.

MS in düşündüren sinsi nörolojik progresyon (Primer Progresif MS)	Yeni Kriter : Bir yıllık hastalık progresyonu (retrospektif veya prospektif olarak karar verilmiş) ve aşağıdakilerden iki veya üçünün eşlik etmesi : 1. Mekansal dağılımın olması (MS-Karakteristik (periventricular, juxtacortical, veya infratentorial) bölgelerde 1 veya daha fazla T2 lezyonu olması 2. Spinal kordda mekansal dağılım olması (Spinal kordda 2 veya daha fazla T2 lezyonu) 3. Pozitif BOS bulgusu (Oligoklonal bant bulunması ve/veya yüksek IgG indexi)
--	---

9. EK-2

EDSS Ölçeği:

0. Normal nörolojik bulgular
1. Özürlülük yok ve minimal anormal muayene bulgusu
2. Yalnızca bir işlev sisteminde minimal özürlülük
3. Yardımsız yürüyebilir, fakat bir işlev sisteminde orta derecede özürlülük mevcuttur
4. En az 500 metre yardımsız yürüyebilir, fakat bir işlev sisteminde şiddetli derecede özürlülük mevcuttur
5. En az 200 metre yardımsız yürüyebilir, fakat özürlülük işini tam olarak yapmasını engelleyecek kadar şiddetlidir
6. 100 metre yürümek için dinlenme olsun olmasın baston, koltuk değneği ya da diğer yardımlara gereksinim duyar
7. Yardımla 5 metreden fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeyi kullanabilir ve yardımsız gidebilir
8. Tekerlekli sandalyeye bağımlı, gitmek için yardıma gereksinim duyar, kollar işlevseldir
9. Çaresiz ve yatağa bağımlı, kollar işlevsel değil, fakat yiyebilir ve konuşabilir
10. MS nedeniyle ölüm