

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OPTİK NÖRİT'TE RETİNAL SİNİR LİFİ
TABAKASI KALINLIĞININ OPTİK KOHERANS
TOMOĞRAFİ (OKT) İLE ÖLÇÜMÜ,
EŞ ZAMANLI NÖROOFTALMOLOJİK BAKI,
GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER,
KRANİYAL VE ORBİTAL MRG İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Serap KASAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OPTİK NÖRİT'TE RETİNAL SİNİR LİFİ
TABAKASI KALINLIĞININ OPTİK KOHERANS
TOMOĞRAFİ (OKT) İLE ÖLÇÜMÜ,
EŞ ZAMANLI NÖROOFTALMOLOJİK BAKI,
GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER,
KRANİYAL VE ORBİTAL MRG İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Serap KASAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Egemen İDİMAN

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2008271 sayı ile desteklenmiştir

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	1
ABSTRACT	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER	8
I. Optik Sinir ve Hastalıklarına Yaklaşım.....	8
II. Optik Nörit	9
III. Optik Nöritte Tanı Yöntemleri	11
III. 1. Optik Nöritte Nörooftalmolojik Değerlendirme	11
III. 2. Optik Nöritte Görsel Uyarılmış Potansiyeller	13
III. 3. Optik Nöritte Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
III. 4. Optik Nöritte Beyin Omurilik Sıvısı	16
III. 5. Optik Nöritte Optik Koherans Tomografi	16
III. 5. a. Retina anatomi ve histolojisi	17
III. 5. b. Retinal sinir lifi tabakası görüntüleme yöntemleri	20
III. 5. c. OKT ve temel fizik prensipler	21
IV. Nörodejeneratif Bir Hastalık Olarak Multipl Skleroz	26
IV. 1. MS patogenezi (Demiyelinizasyon ve Nörodejenerasyon)	26
IV. 2. Optik Nöritte ve Multipl sklerozda OKT'nin yeri ve önemi:	27
GEREÇ ve YÖNTEM	30
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA.....	59
SONUÇ ve ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	78
EKLER	89

KISALTMALAR

BOS:	Beyin omurilik sıvısı
EDSS:	Expanded disability status scale
GA:	Görme alanı
GD:	Göz dibi
Gd-DTPA:	Gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic
GK:	Görme keskinliği
GUP:	Görsel uyarılmış potansiyeller
IgG:	İmmunglobulin G
IV:	Intravenöz
IVMP:	İntravenöz metilprednizolon
KİS:	Klinik izole sendrom
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MS:	Multipl skleroz
OKB:	Oligoklonal band
OKT:	Optik koherans tomografi
ON:	Optik nörit
ONTT:	Optic neuritis treatment trial
OS:	Optik sinir
RAPD:	Rölatif afferent pupil defekti
RG:	Renkli görme
RSL:	Retinal sinir lifleri
RSLT:	Retinal sinir lifi tabakası
SSS:	Santral sinir sistemi
PIY:	Pupil ışık yanıt latansı
MTI:	Manyetizasyon transfer görüntüleme
DTI:	Difüzyon tensor görüntüleme

FLAIR:	Fluid attenuated inversion recovery
HRT:	Heidelberg Retina Tomografisi
vb:	ve benzeri
SITA:	Swedish Interactive Thresholding Algorithm
GDx:	Tarayıcı lazer polarimetre
USG:	Ultrasonografi
SPMS:	Sekonder progresif MS
PPMS:	Primer progresif MS
RRMS:	Relapsing-remitting MS

SEKİL LİSTESİ

sayfa

Şekil 1: Papilödem görünümü	13
Şekil 2: Normal optik disk görünümü	13
Şekil 3: Göze gelen ışığın retinaya ulaşması	17
Şekil 4: Retina histolojik yapısı	18
Şekil 5: Retinal sinir lifi tabakası anatomisi	19
Şekil 6: OKT şematik yapısı	21
Şekil 7: Retinal sinir lifi tabakasının (RSLT) kesitsel görünümü I	22
Şekil 8: Retinal sinir lifi tabakasının (RSLT) kesitsel görünümü II	22
Şekil 9: OKT ile ölçülen RSLT kadrantları; kalınlık ölçümlerinin dağılım yüzdeleri	24
Şekil 10: 22y, MS tanılı olgunun ON atağı sonrası OKT ile ölçülen RSLT kalınlık analiz sonuçları	25

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MS ve KİS hastaları ile kontrol grubunun demografik özellikleri	35
Tablo 2: Görme keskinliğinin etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde gruplara göre dağılımı; ilk ve ikinci değerlendirmeler arası değişimi	37
Tablo 3: Renkli görmenin, etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde gruplara göre dağılımı; ilk ve ikinci değerlendirmeler arası değişimi	38
Tablo 4: MS ve KİS hastaları ile kontrol grubunda nörooftalmolojik bulgular	41
Tablo 5: P100 latans ortalamalarının, etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde gruplara göre dağılımı; ilk ve ikinci değerlendirmeler arası değişimi	42
Tablo 6: P100 ortalama amplitüd değerlerinin, etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde gruplara göre dağılımı; ilk ve ikinci değerlendirmeler arası değişimi	44
Tablo 7: Hasta gruplarında orbita MRG bulgularının atakta IVMP tedavi öncesi gözlere göre dağılımı	45
Tablo 8: Hasta gruplarında orbita MRG anormalliklerinin ikinci kontrolde gözlere göre dağılımı	46
Tablo 9: Orbita MRG bulgularının 1 yıllık süreçte değişimi.....	46
Tablo 10: RSLT kalınlık ölçümlerinin atakta ve 1.yıl sonraki kontrolde gruplarda etkilenen ve etkilenmeyen gözlere göre dağılımı	48
Tablo 11: Etkilenen MS gözlerinin RSLT kalınlık ölçümlerinin her bir kadrant ve	

toplamda sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması	50
Tablo 12: Kronik dönemdeki MS gözlerinin RSLT kalınlık ölçümlerinin her bir kadran ve toplamda sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması	51
Tablo 13: Etkilenen KİS gözlerinin RSLT kalınlık ölçümlerinin her bir kadran ve toplamda sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması	51
Tablo 14: Etkilenmeyen KİS gözlerinin RSLT kalınlık ölçümlerinin her bir kadran ve toplamda sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması	51
Tablo 15: Tüm hasta gözlerin RSLT ölçümlerinin birinci yılda kontrol grubuyla karşılaştırılması	52
Tablo 16: Etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde RSLT kadranslarının ilk ve ikinci değerlendirmeler arası değişimi	53
Tablo 17: Gruplara göre atakta ve kontrolde ölçülen beyin volüm değerlerinin mm ³ cinsinden ortalama değerleri	54
Tablo 18: OKT toplam kadran ortalamalarının GUP ve beyin volüm değişimleri ile karşılaştırılması	56

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Görme keskinliğinin etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde gruplara göre değişimi	37
Grafik 2: P100 ortalama latans değerlerinin gruplara göre etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde 1 yıllık değişimi	43
Grafik 3: P100 ortalama amplitüd değerlerinin gruplara göre etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde değişimi	44
Grafik 4: OKT’de dört kadran ortalama değerinin atakta ve 1.yılda gözlere göre değişimi	50
Grafik 5: Beyin total volüm değerlerinin gruplara göre değişimi.....	55

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince eğitimimde, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Fethi İdman, Prof. Dr. Egemen İdman, Prof. Dr. Ahmet Ali Genç, Prof. Dr. Kürşad Kutluk, Prof. Dr. Barış Baklan, Prof. Dr. Raif Çakmur, Prof. Dr. Görsev Gülmen Yener, Prof. Dr. Vesile Öztürk, Prof. Dr. Gülden Akdal, Doç. Dr. Serkan Özakbaş, Doç. Dr. Berril Dönmez Çolakoğlu, Doç. Dr. İhsan Şükrü Şengün, Doç. Dr. İbrahim Öztura ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli uzmanlarımız Dr. Erdem Yaka ve Dr. Burcu Uğurel'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince bizleri engin bilgileri ile donattıkları, kendimizi her alanda geliştirmemiz amacıyla fırsatlar sundukları için; ayrıca tez çalışmamın tüm aşamalarında gösterdikleri eşsiz gayret ve destekle emeklerini esirgemeyen , öncelikle tez danışman hocam Prof. Dr. Egemen İdman ve bir o kadar emeği olan Prof. Dr. Fethi İdman'a teşekkürlerimi ve sonsuz minnettarlığımı dile getirmek isterim.

Klinikte geçirdiğim beş yıl süresince daima bilgilerinden yararlandığım, geleneksel sabah toplantılarımızı titizlikle sürdüren ve devam etmesini sağlayan Doç. Dr. Serkan Özakbaş'a ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine; tezimde emeği geçen Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Süleyman Men ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ali Osman Saatçi'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sürecinde tanıdığım, Göz Hastalıkları Kliniği çalışanlarından Meryem Ayvazoğlu'na, tezimin istatistiksel analizlerini yapan Türkiye'de ki ilk büyük Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu olan Omega Araştırma Organizasyon Eğitim Danışmanlık Limited Şirketi'nin (OMEGA CRO) biyoistatistik sorumlusu sevgili Dr. Zübeyde Arat'a gösterdikleri yakınlık ve emekleri için, ayrıca tezimin yürütülmesinde önemli katkıları olan Ege Nöroimmünoloji Derneği Yönetim Kurulu'na teşekkürlerimi sunarım.

Zor ve güzel günleri paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, yardım ve desteğini ilk günden itibaren esirgemeyen bölüm sekreterimiz Nuriye Kürkuran'a, uyum içinde çalıştığım tüm klinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bugünlere gelmemde, eşsiz emek ve çabaları olan, benim için çok değerli sevgili babam, annem ve kardeşime daima yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Serap Kasar

İzmir, 2010

ÖZET

Optik Nörit'te Retinal Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Optik Koherans Tomografi (OKT) ile Ölçümü; Eş Zamanlı Nörooftalmolojik Bakı, Görsel Uyarılmış Potansiyeller, Kraniyal ve Orbital MRG ile Karşılaştırılması

Dr. Serap Kasar

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji AD

serapkasar@gmail.com

Amaç ve Hipotez: Optik nörit (ON), optik sinirin akut enflamatuvar bir hastalığı olup, multipl skleroz (MS) ile ilişkisi çok iyi tanımlanmış bir klinik tablodur. ON, sıklıkla multipl sklerozun ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir (% 20) ya da hastalık sürecinde gelişebilir (% 55-60). Aksonal kayıp, bu hastalıklarda nörolojik özür lülüğün ana nedenidir. Retinal sinir lifi tabakası (RSLT), miyelin içermeyen aksonlardan oluştuğ u için, RSLT kalınlığının ölçümü bu hastalarda aksonal kaybın izlenmesinde bir metod olarak kullanılabilir. Bu çalışmada, optik koherans tomografi (OKT) ile ölçülen RSLT kalınlığının aksonal dejenerasyonda bir belirteç olup olmayacağı araştırıldı. Ayrıca RSLT kalınlık değ işiminin; nörooftalmolojik bulgular, görsel uyarılmış potansiyeller (GUP) P100 latans ve amplitü dleri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de özellikle total beyin volüm ölçümleri ile ilişkisi değ erlendirildi.

Materyal ve Metod: Çalışmaya akut ON atağı geçiren 17 MS (n=34 göz) ve 6 klinik izole sendrom (KİS) (n=12 göz) hastası alındı. Tüm incelemeler (Nörooftalmolojik bakı, GUP, MRG ve OKT) hastalara, başlangıçta ve bir yıl sonra olmak üzere iki kez yapıldı. Çalışmaya ayrıca yaş uyumlu 15 kontrol olgusu (n=30 göz) alındı. Kontrol grubuna bir kez olmak üzere yalnızca nörooftalmolojik muayene, OKT ile RSLT kalınlık ölçümü ve beyin MRG incelemesi yapıldı. Tüm değ erlendirmeler gözler üzerinden; etkilenen, etkilenmeyen ve kontrol göz şeklinde yapıldı. Beyin total volüm ölçümleri, Slicer programı ile “3 boyutlu gradient eko T1” MRG protokolüne göre tüm hasta (MS ve KİS) ve kontrol grubunda yapıldı.

Bulgular: RSLT kalınlığı, ON atağından bir yıl sonra etkilenen MS gözlerinde $83 \pm 20.7 \mu\text{m}$, KİS gözlerinde $85 \pm 14.2 \mu\text{m}$ iken etkilenmeyen MS gözlerinde RSLT kalınlığı $95 \pm 9.8 \mu\text{m}$, KİS gözlerinde $103 \pm 6.1 \mu\text{m}$ bulundu. Kontrol grubuna ait gözlerde bu değer $104 \pm 10.4 \mu\text{m}$ saptandı. ON atağı geçiren gözlerde RSLT kalınlık kaybı, etkilenmeyen gözler ($p=0.009$) ve kontrol gözler ($p < 0.001$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı. Bir yıllık değişime bakıldığında, RSLT incelenmesi özellikle etkilenen gözlerde olmak üzere tüm gözlerde bulundu. Ancak sadece MS ve KİS akut etkilenen gözlerde istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0.001$, $p=0.046$). Temporal kadranda ki incelenin sıklıkla anlamlılık düzeyine ulaştığı görüldü (etkilenen MS gözleri, $p=0.001$; etkilenen KİS gözleri, $p=0.028$ ve etkilenmeyen KİS gözleri, $p=0.043$). Görme keskinliği ve EDSS skorları bir yıl içerisinde belirgin düzelme göstermesine rağmen her iki inceleme arasında korelasyon saptanmadı ($p=0.176$, $r = -0.324$). RSLT kalınlık değişimlerinin; görme keskinliği, MRG ile saptanan optik sinir atrofi ve GUP ile karşılaştırılmasında korelasyon saptanmadı. Yalnızca etkilenmeyen MS gözlerinde P100 amplitüd değişimleri, RSLT kalınlık değişimi ile korele bulundu ($p=0.003$, $r = -0.854$). Beyin volüm ölçümleri ilk değerlendirmede MS hastalarında, kontrol grubu ve KİS hastalarına göre belirgin farklılık göstermekteydi. Ataktan bir yıl sonra beyin total volümünde azalma, kontrol grubuna kıyasla her iki hasta grubunda da belirgindi ($p < 0.001$). RSLT kalınlık değişimi ile beyin total volüm değişimi arası ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

Sonuç: Bir yıl içinde OKT ile ölçülen RSLT kalınlık değişimi beyin MRG’ deki bir yıllık volüm değişimi ile korele bulundu. Bu bulgu RSLT kalınlık değişiminin MS’te nörodejenerasyonun izlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Optik nörit, Optik koherans tomografi, retinal sinir lifi tabakası, aksonal dejenerasyon

ABSTRACT

Retinal Nerve Fiber Layer Thickness measured by Optical Coherence Tomography in Optic Neuritis and the Comparison with Neuroophthalmologic Examination, VEPs and Cranial-Orbital MRI

Kasar S, MD

Dokuz Eylul University, Department of Neurology

serapkasar@gmail.com

Objective and Hypothesis: Optic neuritis (ON) is an acute inflammatory disorder of the optic nerve and its relationship with multiple sclerosis (MS) is well defined. ON, often occurs as the initial manifestation of multiple sclerosis (20 %) or develops during the course of this disease (55-60 %) . Axonal loss is the main cause of neurological disability in this disease. Since the retinal nerve fiber layer (RNFL) is composed only of unmyelinated axons, measuring RNFL thickness , represents a viable method of monitoring axonal loss in these patients. In this study, we aimed that RNFL thickness, measuring with optical coherence tomography (OCT), could be a biomarker for axonal degeneration. We also aimed to investigate the relation RNFL thickness changes between neuroophthalmologic findings, P 100 latency and amplitude of visual-evoked potentials (VEPs) and magnetic resonance imaging (MRI) features especially brain volume measurements.

Material and Methods: Seventeen patients with multiple sclerosis (n=34 eyes) and 6 patients with clinically isolated syndromes (CIS) (n=12 eyes) after an acute ON episode were studied. All tests (Neuroophthalmologic examination, VEPs, MRI and OCT) were performed 2 times; at baseline and one year later . Fifteen age-matched control subjects (n=30 eyes) were also examined. Only neuroophthalmologic examination, RNFL thickness and brain volume measurements were performed in control subjects once. All assessments were performed through the eyes; also affected, unaffected and control eyes. Brain total volume measurements were studied in patients (MS and CIS) and control groups according to a MRI protocol “3 dimensional gradient echo T1” by programme Slicer.

Results: RNFL thickness in eyes affected by ON was in MS $83 \pm 20.7 \mu\text{m}$ and in CIS

85±14.2 µm. In unaffected eyes RNFL thickness was 95±9.8 µm in MS and 103±6.1 µm in CIS patients. In control eyes that value was 104±10.4µm. All studies found a significant reduction in RNFL in eyes affected by ON compared with unaffected eyes (p=0.009) and eyes of controls (p< 0.001). Differences in one year, after ON attack were clear that RNFL thinning was certain in each eye particularly in affected eyes. But there was statistical significance only in affected MS and CIS eyes (p=0.001;p=0.046). Temporal quadrant thinning was often seen in each group; affected MS eyes (p=0.001), affected CIS eyes (p=0.028) and unaffected CIS eyes (p=0.043). Although improvement was seen in visual acuity and EDSS scores for each group after one year, there was no correlation between the two parameters (p=0.176, r = - 0. 324). If RNFL thickness changes were compared with visual acuity, VEPs and optic nerve atrophy measured by MRI, there was not correlation between all tests. Only P100 amplitüd change in unaffected MS eyes was statistically difference correlated with RNFL thinning (p=0.003; r = -0.854). When brain volume changes were examined, there was significant difference between MS patients with control subjects and CIS patients at first evaluation. One year later after ON attack, the brain volume reductions were clear in patients when compared with control subjects (p< 0.001). The relationship between RNFL thinning and brain volume changes was statistically significant (p< 0.001).

Conclusion: Within one year, variation of RNFL thickness measured by OCT, was correlated with brain MRI volume changes . This mean that, RNFL thickness could be a biomarker for neurodegeneration in multiple sclerosis.

Key Words: Optic neuritis, Optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer, axonal degeneration

GİRİS ve AMAC

Kraniyal sinir çiftlerinden ikincisi olan optik sinir, santral sinir sisteminin (SSS) bir parçası gibi beyin zarları ve arasındaki beyin omurilik sıvısı (BOS) ile çevrilmiştir. Aksonları, retinanın gangliyon hücre tabakasındaki nöronların uzantılarıdır ve yaklaşık 1-1,2 milyon akson optik siniri oluşturur. Optik sinir hastalıkları genel olarak “ optik nöropatiler” olarak adlandırılır. Optik nöropati; otoimmün, enfeksiyöz, enflamatuvar, vasküler, travmatik, toksik, metabolik, nutrisyonel, herediter/dejeneratif vb. bir çok nedenle oluşabilir. Günlük pratikte en sık karşılaşılan optik nöropatiler, otoimmün enflamatuvar ve iskemik vasküler hastalıklara bağlı olanlardır. Otoimmün enflamatuvar optik nöropatiler için “optik nörit (ON)”, iskemik vasküler süreçler için de “iskemik optik nöropati ” terimleri kullanılır. Sürecin yerleşim yeri göz önünde bulundurulduğunda, lamina kribroza’nın önündeki etkilenmeler, “anterior optik nörit” ya da “papillit”, arkasındaki etkilenmeler “posterior optik nörit” ya da “ retrobulber nörit” olarak adlandırılır. Otoimmün ON’ ler, genellikle 15-40 yaş arası genç kişilerde, özellikle göz hareketleri ile belirginleşen göz ağrısı ve görme kaybı ile kendini gösterir. Akut ya da subakut başlayabilir. Çoğunlukla unilateral olup bazen bilateral olabilir.

Optik nörit; izole, tek başına, kendisi bir hastalık olabileceği gibi, multipl skleroz (MS) gibi demiyelinizan bir hastalığın gösterisi de olabilir. Bu nedenle ON’li bir hastada, öncelikle ON izole bir hastalık mıdır ? yoksa MS gibi demiyelinizan bir hastalığın parçası mıdır ? sorularına yanıt aranır. Diğer yandan, MS’lilerin % 20-30’unda hastalık ON ile başlayabildiği için, hastadaki ON’nin MS’e dönüşüm riskinin belirlenmesi önemlidir. Bunun için klinik, nörolojik ve nörooftalmolojik değerlendirmeler yanında bazı yardımcı inceleme yöntemlerine başvurulur. Görsel uyarılmış potansiyeller (GUP) ve diğer duysal uyarılmış potansiyeller, kraniyal ve orbital manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) IgG indeksi ve oligoklonal band (OKB), ilk adımda ve mutlaka yapılması gereken incelemelerdir. Bu incelemelerden GUP’larla, unilateral ON’li bir hastada diğer optik sinirin de etkilenip etkilenmediği ortaya konabilir. Diğer duysal modalitelerle yapılan uyarılmış potansiyel incelemeleri de, MS tanısı için çok önemli olan “mekanda disseminasyonu” gösterebilir. Benzer şekilde kraniyal MRG incelemesi de multilokalizasyonda bir etkilenmeyi işaret edebilir, ayrıca Mc Donald tanı ölçütlerine göre ON’nin MS’e dönüşüm riski konusunda bir fikir verebilir (1). BOS anormallikleri de yine ON’nin, MS’in gösterisi olup olmadığı ya da MS’e dönüşüm riski konusunda katkılar sağlayabilir (2,3).

Son yıllarda, önceleri oftalmolojik sorunlarda kullanılmaya başlayan daha sonra nörooftalmolojik patolojilerde de yararlı olabileceği anlaşılan optik koherans tomografi

(OKT)'nin, ON ve MS konusunda da yararlı olabileceğine ilişkin çalışmalar giderek ivme kazanmaktadır. Örneğin, OKT'nin optik sinir etkilenmeleri ve optik sinirde aksonal etkilenme olup olmadığı konusunda bilgiler verebileceği güncel tartışma konusudur. Bu konudaki az sayıda çalışmadan, OKT'nin ON ve MS konusunda önemli katkılar sağlayabileceği anlaşılmaktadır. MS'te sıklıkla retrobulber nörit görülmekte ve demiyelinizan enflamatuvar bir ON olarak bilinmektedir. Tablo bazen "papillit" (anterior optik nörit) olarak karşımıza çıkabilmektedir. OKT, temel olarak, retinal sinir lifi tabakasının (RSLT) kalınlığının ölçümü ile aksonal bir etkilenme olup olmadığını ortaya koyan bir yöntemdir.

Uzun zamandır kabul gören yaygın görüşe göre MS, enflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalıktır. Son yıllarda öne çıkan diğer bir görüş ise MS'in birincil nöronal/aksonal dejenerasyonla giden bir süreç olduğudur. Bu yeni dogmanın ışığında MS'te ON, enflamasyonla birlikte ya da enflamasyondan bağımsız birincil aksonal tutuluşla gelişebilir. OKT; ON' de zedelenmenin aksonal dejenerasyona bağlı olup olmadığı konusunda fikir verebilecek niteliklere sahiptir. Bütün bunların bir sonucu olarak, MS'te demiyelinizasyona ikincil ya da birincil nöronal/aksonal dejenerasyon olup olmadığı konusuna OKT ile katkı sağlanabilir. Bir başka açıdan bakıldığında, MS'li hastalarda MRG'de belirlenen total volüm kaybı ile OKT'de saptanan RSLT'nin incelmesinin koşutluğu durumunda, RSLT kalınlığı ölçülerek beyin volümü değişikliği konusunda dolaylı bilgi edinilmesi mümkün olabilecektir. Varsayımsal bu olası sonuçlara bakarak, uygun tasarımı çalışmaları, ON ve MS konusuna günlük pratik ve patogenetik yaklaşımlar açısından çok önemli katkılar sağlayabilecektir. Bu çalışma da, bu düşünceden yola çıkılarak tasarlanmıştır.

Çalışmanın amaçları:

1. Optik Nörit'te optik sinir tutulumunun, yapısal ve işlevsel değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin, özellikle OKT'nin , tanı açısından katkısını araştırmak,
2. Optik Nörit olgularında bir yıl ara ile yapılan incelemelere, özellikle OKT'ye dayanarak, aksonal etkilenmeyi değerlendirmek ve aksonal etkilenmenin hastalık başlangıcından itibaren varlığını belirlemek,
3. Optik Nörit'i olan klinik izole sendrom (KİS) ya da MS olgularında, OKT'de RSLT kalınlığında incelme ile kraniyal MRG' de volüm kaybı arasında korelasyon olup olmadığını araştırmak, bunun serebral atrofi ve prognoz konusunda fikir verip veremeyeceğini irdelenmek,
4. Başlangıçtan itibaren OKT ile izlenen hastalarda retinal sinir lif tabakası kalınlığında ortaya çıkacak değişimlerle, gelişen nörodejenerasyon konusunda fikir sahibi olmaktır.

GENEL BİLGİLER

I – Optik Sinir ve Hastalıklarına Yaklaşım

Santral sinir sisteminin (SSS) bir parçası olma özelliğini taşıyan optik sinir, yaklaşık 1- 1.2 milyon retinal gangliyon hücre aksonundan oluşur. Aksonlar sinir lifi tabakasını oluşturup, lateral genikulat cisimde, pretectumda, süperior kollikulusta, aksesuar optik nükleusta ve hipotalamustaki suprakiazmatik nükleusta sinaps yaparlar.

Optik sinir (OS), diğer kraniyal sinirlerden farklı olarak beyin traktüslerine benzer ancak dura, araknoid ve pial membranları içeren meninkslerle çevrilmiştir. Yaklaşık 50mm uzunluğunda olup anatomik olarak; intraoküler, intraorbital, intrakanaliküler ve intrakraniyal olmak üzere dört kısımdan oluşur (4,5). İntraoküler kısım, esas olarak retinal gangliyon hücre aksonlarının birleşmesiyle oluşur, yani OS'nin retinadan ayrıldığı bölgedir ve optik sinir başı olarak adlandırılır. Bu bölgede sinir lifleri, intraoküler basıncın daha yüksek olduğu bir bölgeden, basıncın daha düşük olduğu OS'nin retro-orbital segmentine geçerler. Lifler 90 ° dönerek lamina kribrozaya girer ve bu yapının gerisinde miyelinli hale gelirler. Optik sinir başının önden görünen bu kısmı optik disk olarak adlandırılmaktadır ve büyüklüğü ile fotoreseptör hücreler, retinal gangliyon hücre aksonları, retina yüzey alanı arasında pozitif korelasyon mevcuttur (6). OS'nin diğer kısımları ise; orbita içerisinde intraorbital, optik kanal içinde seyreden intrakanaliküler ve intrakraniyal parçalarıdır.

Optik sinirin büyük bölümü, oftalmik arter ve onun bir dalı olan santral retinal arter tarafından kanlanır. Optik sinir başının venöz drenajı, santral retinal venöz sistem tarafından sağlanır.

Optik sinir hastalıkları, klinik pratikte optik nöropatiler olarak tanımlanır ve afferent görme kayıplarının en sık nedenleridir. Şiş, soluk ya da düzensiz optik disk ya da optik disk normal olmasına rağmen afferent pupil bozukluğunun eşlik ettiği görme kayıplarında optik nöropati düşünülmelidir. Optik nöropatiler; enfeksiyöz/enflamatuvar, vasküler, travmatik, kompresif, infiltratif, herediter, toksik, metabolik ya da nutrisyonel kaynaklı gelişebilir.

Görme kaybı ile karşımıza gelen hastada, öykü ve muayene büyük oranda tanıya ulaşmamızı sağlar. Günlük pratikte en sık karşılaştığımız tablo, optik sinirin enflamatuvar ve iskemik olaylarıdır. Yaş grubu olarak iskemik olaylar çoğunlukla ileri yaşlarda, enflamatuvar olaylar ise gençlerde görme kayıplarına neden olmaktadır. Optik sinir fonksiyonlarının enflamasyon sonucu bozulması “optik nörit” tablosuna yol açar ve optik nörit birincil enflamatuvar optik nöropatilerin ortak adıdır. En sık neden demiyelinizasyon olup, diğer nedenler sistemik ya da lokal enflamasyonlar ya da enfeksiyonlardır (7).

II – Optik Nörit (ON)

Optik nörit (ON), optik sinirin sıklıkla demiyelinizasyon, enfeksiyon ya da enflamasyonunu ifade eden bir optik nöropatidir (8, 9, 10). İlk olarak, 1884 yılında Nettleship tarafından “tek göze sınırlı, sıklıkla şakaklarda ve orbitada lokalize, göz hareketleri ile artan ağrı ile eşlik eden görme bozukluğu ile karakterize, kalıcı hasar hatta tam görme kaybının olabildiği, nörooftalmolojik bulguların kısmen saptanabildiği ve bazen tamamen normal olduğu, optik diskin birkaç hafta içinde atrofiye gittiği” klinik sendrom olarak tanımlanmıştır. Nettleship bu klinik tanımda orbital ağrı, görme kaybı ve özellikle santral görme defektini vurgulamıştır (11).

Optik nörit; izole, izole demiyelinizan (KİS) ya da MS’in bir komponenti olarak karşımıza çıkabilir. ON, kuzey Avrupa orijinli genç erişkinlerde akut ve reversibl görme kaybının en sık rastlanan nedenidir. Kuzey Avrupa’da yıllık insidansı 6.4/100.000’dir. USA’da çalışmalar ON insidansını 5/100.000 (12, 13, 14, 15, 16), prevalansını 115/100.000 olarak göstermektedir (16). MS ile ilişkili ON olgularının insidansı, nedeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte her iki yarıküredeki 40-60 enlemleri arasında yüksektir (17). Ayrıca ON, beyaz ırkta siyah popülasyona göre daha yaygın görülmektedir (18). Sonuç olarak, ON enlemlere göre değişen, coğrafi bölgelerle ilişkili görünen bir hastalıktır. Genç erişkin çağı hastalığı olan ON’de olguların çoğu 15-40 yaş arasında olmakla birlikte hastalık her yaşta görülebilmektedir. Pik insidansı 3. ve 4. dekadadır. Kadınlarda daha sık görülen bu tabloda K:E oranı 3:1’dir (19).

Optik nörit, genellikle görme fonksiyonunda hızlı ve geçici azalma ile sonuçlanan, bir ya da her iki optik sinirin enflamasyonudur (10). Klasik triad; görme kaybı, göz çevresinde ağrı ve renkli görme bozukluğu (diskramatopsi)’dur (2). ON’de bulgular, görsel bilginin optik sinir aksonları ile foveal yolla taşındığı papillomaküler demetin hasarına bağlı ortaya çıkan defisitle ilişkilidir. Bu durum, ON’nin karakteristik görsel semptom ve bulgularının ortaya çıkmasına neden olur (8). Tipik olarak tek gözde, akut ya da subakut ortaya çıkan total ya da parsiyel görme kaybı söz konusudur. Pek çok hasta görme kaybının ortaya çıkmasından birkaç gün öncesinde göz hareketleri ya da göz küresinin palpasyonu ile artan ağrı tanımlar. Ağrı enflamasyona ait önemli bir işarettir. Görme kaybı ve ağrı hastaların % 95’inde vardır (20). Görme kaybı günler içinde artarak bir-iki hafta içinde maksimum şiddete ulaşır (20). Her hastaya göre değişmekle birlikte, hastalık haftalar içerisinde remisyona girer, iyileşme süreci aylarca devam edebilir. Görme fonksiyonu, genellikle iki fazda geri döner. Çoğu hasta, bir kaç hafta içinde görme keskinliğinde hızlı düzelme gösterirler. Bunu bir kaç

ay boyunca devam eden elektrofizyolojik ve subjektif yavaş düzelme izler. ON'de görme kaybı derecesi değişken olup, ağır görme kaybı nadirdir. Şiddetli görme kayıplarında bile, tam ya da tama yakın düzelme olabilir. Bazen görme bozukluğu hafif olur ve görme kaybı tam olmaz. Optik Nörit Tedavi grubu (ONTT) tarafından yapılan bir çalışmada, ON atağı sonrası görme keskinliğinde düzelmenin hastaların % 79'unda üç hafta, % 93'ünde beş hafta içinde başladığı gözlemlenmiştir (21). Aynı grubun yaptığı bir diğer çalışmada, ON atağı sonrasında görme keskinliği düzelme hızı değerlendirildiğinde, atakta 20/60 olan görme keskinliği düzeyinin; 15. günde 20/25, birinci ayda ise 20/20'ye kadar düzeldiği gözlenmiştir (2, 21). Hemen hemen tüm hastalarda erken dönemde renkli görme (diskramatopsi) ve kontrast duyarlılığı bozulmuştur. Renkler donuktur ve net ayırt edilemez. Muayenede görme alanı defektleri, sıklıkla santral skotoma ile eşlik eden konsantrik daralma ve optik sinir hastalıklarının önemli bir göstergesi rölatif afferent pupil defekti (RAPD) saptanabilir (22). ON'de lezyon sıklıkla retrobulber olup göz dibi muayenesi akut fazda normaldir (% 60) . Optik disk başı etkilenmişse disk ödemi görülebilir (% 30-40). Bu durumda klinik tabloya anterior optik nörit denir. Göz dibinde peripapiller hemoraji ya da retinal eksüda varlığında, ON tanısına şüphe ile yaklaşılmalı, özellikle anterior iskemik ON ya da nöroretinitis tabloları ön planda düşünülmelidir.

Optik nörit atağını izleyen dönemde hastalar, zaman zaman olan geçici görsel bozukluklardan yakını. Bu nadiren tek bulgu olabilir. Tipik olarak egzersiz ya da sıcağa maruz kalma ile kötüleşen epizodik, geçici bulanık görme şeklindedir. Bu geçici durum Uhthoff fenomeni olarak tanımlanır, genellikle birkaç dakika ya da saat sürer, ON'nin tekrarlayan atağı ile karıştırılmamalıdır. Uhthoff fenomeni, subklinik demiyelinizasyonu yansıtır (23). ON'de, parlak ışık olan ortamda ya da uzamış fiksasyonda da görme kötüleşebilmektedir. Bir anlamda Uhthoff fenomenini yansıtan, demiyelinize aksonların eksitabilitesi sonucu oluşan bu parlak ışık flaşları (fosfenler), göz hareketlerinin ardından da ortaya çıkabilir (9).

Optik nörit, erişkinlerde genellikle monoküler bir hastalık olarak başlar, çocuklarda daha nadir rastlanmakla birlikte, sıklıkla öyküde öncesinde bir enfeksiyon vardır. Erişkindekinin aksine çocuklarda ON sıklıkla bilateralidir (% 60-70) ve görme kaybı çoğunlukla ileri düzeydedir (24, 25, 26, 27). Çocuklarda ON atağı sonrası MS gelişim riski daha sıktır. Farklı çalışmalarda bu sıklık % 5.2-55.5 arasında bildirilmiştir (28, 29).

Optik nörit, aynı ya da diğer gözde 5-10 yıl içinde % 28-35 hastada yineleyebilir. (30,31) . Yineleyen ON'nin, MS'e dönüşüm oranı daha yüksektir. Optik nöritte prognoz değişkendir, sıklıkla tama yakın düzelme görülür (32, 33, 34, 35, 36). Görsel fonksiyonlarda

düzelme izole ON'e kıyasla MS'te daha sekelli olmaktadır. Başlangıçtaki görme keskinliğinin derecesi prognozu etkileyen önemli bir etken gibi görünmektedir (22).

Optik nöritin klinik profili, tanı koymaya yetecek kadar spesifik ve özelliklidir. Eğer progresif öykü, eş zamanlı bilateral etkilenme, ağrı yokluğu, görmenin çok az düzelme göstermesi söz konusuysa demiyelinizan ON tanısı kuşku uyandırmalı ve ayırıcı tanıda diğer optik nöropati nedenleri araştırılmalıdır.

III –Optik Nöritte Tanı Yöntemleri

III. 1. Optik Nöritte Nörooftalmolojik Değerlendirme

III. 1. a. Görme Keskinliği (GK):

Görme keskinliğini değerlendirmek için değişik klinik ve laboratuvarlarda farklı eşeller kullanılmaktadır. Bunlardan biri de beyaz zemin üzerinde yüksek kontrastta karakterler içeren Snellen levhasıdır. GK, eşellerle değerlendirilemeyecek kadar düşükse o zaman hangi uzaklıktan parmak saydığı, parmak sayamıyorsa hangi uzaklıktan el hareketlerini seçebildiği belirlenir. Hasta el hareketlerini de seçemiyorsa o zaman ışığı ve ışığın geldiği yönü algılayıp algılamadığı (persepsiyon-projeksiyon) değerlendirilir.

III. 1. b. Renkli Görme (RG) :

Renkler, retinanın değişik dalga boylarındaki ışıkla uyarılması ile algılanır. Bireysel, ırksal ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Ayrıca renk görme, doğumsal ya da edinsel olarak bozuk olabilir. Edinsel renk görme defektleri, görsel sistemdeki hastalıklara, kimyasal maddelere ya da yaralanmalara bağlı olarak oluşabilmektedir. Kırmızı-yeşil renk görme bozukluğu; gangliyon hücresi, OS ve görme yollarındaki lezyonlara, buna karşın mavi-sarı renk görme bozukluğu reseptör hücreleri ve dış pleksiform tabaka lezyonlarına bağlı olarak gelişmektedir. Çoğu hastada mikst, yeşil-kırmızı ve sarı-mavi renk defekti ya da herhangi birisi görülebilir (37). Hemen hemen ON'li tüm hastalarda, kontrast duyarlılığında azalma ve diskramatopsi vardır. Klinik pratikte RG için en çok kullanılan psödoisokromatik levha testi, İshihara levhalarıdır.

III. 1. c. Görme Alanı (GA) :

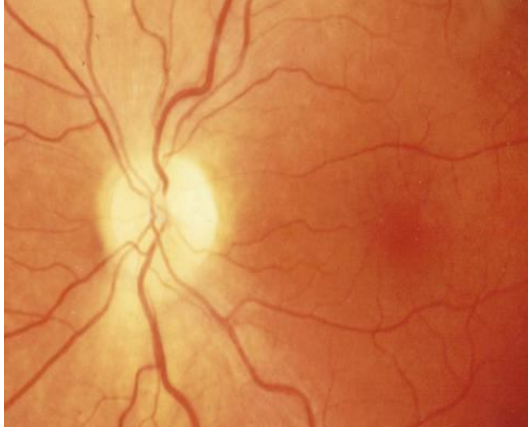
Görme alanı muayenesi, optik sinir ve projeksiyon yollarının ayrıntılı muayenesini kapsar. GA, nörooftalmoloji pratiğinde, OS'den oksipital kortekse kadar olan görme yollarındaki patolojilerin tanısında ve lokalizasyonunda yardımcı olduğu gibi direkt optik siniri etkileyen iskemik optik nöropati, optik nörit gibi hastalıkların tanı ve izleminde de yardımcıdır. Görme alanı defektleri genellikle absolü ya da rölatif, santral ve/ya da çekosantral skotomlar tarzındadır. Bazen altitudinal ya da sektoriyal (6.45 sendromu) biçimde de olabilir. Hatta bazı hastalarda görme keskinliği normal olmasına rağmen GA defekti görülebilir.

III. 1. d. Pupillalar ve Reaksiyonları :

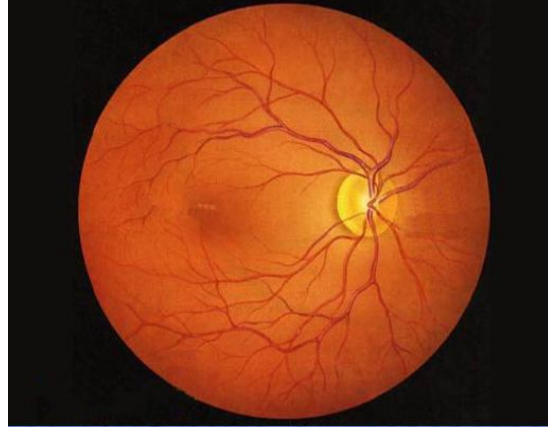
Optik nöritli hastalarda gün ışığında genellikle pupiller anizokori görülmez. Ancak, loş ışıkta sıklıkla ılımlı ya da belirgin anizokori ortaya çıkar. ON'li gözün pupillası daha geniş görülür. Pupiller anizokori olsun ya da olmasın ON'li hastaların büyük çoğunluğunda direkt ışık reaksiyonu zayıflar, indirekt ışık reaksiyonu ise normaldir. Diğer göze göre bir gözde ortaya çıkan bu anormalliğe, rölatif afferent pupil defekti (RAPD) denmektedir. Eğer RAPD kuşkulu bir durum oluşturuyorsa, sallanan fener testi ile netleştirilebilir. Afferent tutuluşun oldukça ağır olduğu durumlarda, sallanan fener testinde pupil fenerinin ışığı etkilenen pupillaya düştüğünde paradoksal yanıt (midriyazis) görülebilir. RAPD, ON'de optik demiyelinizasyon ve/ ya da daha ağırlıklı biçimde aksonal kaybın yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır (38,39).

III. 1. e. Göz dibi :

Göz dibi muayenesinde; optik disk, damarlar, maküla ve periferik retina değerlendirilir. Optik nöritte optik disk ödemi olguların % 30-40'ında görülür ki bu durumda tablo “anterior optik nörit” ya da “papillit” olarak tanımlanır. Çoğunlukla karşılaştığımız tablo ise lezyonun retrobulber olduğu retrobulber nörittir (% 65). ON'de nadiren de olsa, papil ödeme eşlik eden peripapiller hemorajiler de görülebilmektedir. Akut dönem geçtikten sonra en erken 4-6 hafta içinde, optik sinir başı ve etrafındaki retinal sinir lifi tabakasının incilmesi ve aksonal kayba bağlı olarak göz dibinde solukluk gelişebilir (40). Bu solukluk optik diskin temporalinde daha baskındır. Ayrıca periferik retinal venlerin çevresinde intraoküler enflamasyon (periflebit), izole ON'lerin % 12 'sinde gösterilmiş ve bu bulgunun sonradan MS gelişimini artıran bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (41).



Şekil 1: Papilödem görünümü



Şekil 2: Normal optik disk görünümü

III. 2. Optik Nöritte Görsel Uyarılmış Potansiyeller (GUP)

Görsel uyarılmış potansiyeller (GUP), bir gözün görme alanına verilen uyarının oksipital korteks üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarın değişen, dama taşı şeklindeki siyah-beyaz karelerden oluşur. Kayıtlama oksipital korteks üzerindeki aktif elektrot ile (Oz) frontal bölgedeki referans elektrot (Fpz) tarafından yapılır. Ekran-göz arası 1 metredir ve uyarı süresince kişinin ekran ortasındaki bir noktaya bakması beklenir. Uyum gösteremeyenlerde flaş uyarı da verilebilir. Dama taşı uyarım ile negatif iki dalga (N75, N145) ve pozitif bir dalga (P100) potansiyeli gözlenir. Uygun koşullarda yapılan GUP kayıtlarında, elde edilen potansiyellerden en sabit ve değerlendirilebilir olanı P100 dalgasıdır. Yanıt alınamaması, P100 dalgasının biçimi, latans ve amplitüd değerleri değerlendirme ölçütleridir. Ayrıca, N75-N145 interpik latans, bir başka deyişle P100 dalga süresi de değerlendirme ölçütlerinden biridir.

Elektrofizyolojik yöntemler, MS hastalığında prognoz tayini ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde önemlidir, tanıya katkısı sınırlıdır. Mc Donald kriterleri karşılanmadığında tanıyı kolaylaştırıcı bir parametre olarak kabul edilebilir (1). Bilindiği gibi MS'li hastalarda görme yollarının en sıklıkla etkilenen parçası prekiyazmatik, yani öngörsel yollardır. Bir başka deyişle optik sinirlerdir ve özellikle maküler liflerdir. Bu nedenle elektrofizyolojik anormallik, pattern-reversal uyarımla elde edilen görsel uyarılmış yanıtlarda çok daha iyi belirlenir. MS'te; görsel uyarılmış potansiyeller (GUP) , Halliday ve arkadaşlarının 1972'de yayınladıkları bir makale ile çalışılmaya başlanmıştır (42).Yapılan çalışmalar pattern-reversal uyarımla elde edilen yanıtların, anormalliği göstermede flaş uyarımından daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, dama tahtası örneğinde kare değişimi uyarımında da daha küçük kare uyarımları, büyük karelere göre daha yüksek oranda

anormallik göstermektedir (43, 44, 45). Anormallikler; yanıt alamama, P100 dalga latansında uzama ya da amplitüd düşmesi olabildiği gibi, iki göz arasında değerler farkı olarak ta görülebilir. Biçimsel fark, temel olarak “çatallı”, “hörgüçlü” form veya “W formu” olarak karşımıza çıkabilir. Demiyelinizan olaylarda konfigürasyon çok fazla etkilenmezken latans belirgin olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans çok etkilenmezken, amplitüdde ciddi düşme olur.

MS ya da izole ON hastalarında optik sinirde etkilenmeyi gösteren en sık ve en önemli anormallik GUP’daki P100 dalgasında latans uzaması ve /ya da anormal interoküler P 100 latans farkıdır. Çünkü demiyelinizasyonun en önemli elektrofizyolojik yansıması tek ya da çift taraflı latans uzamasıdır. Kesin MS’li hastalarda % 83-97 arası GUP anormalliği saptanırken, olası MS’li hastalarda % 20-100 arası değişen GUP anormallikleri bildirilmiştir (46, 47). MRG’de en az iki lezyonun olduğu KİS olgularında anormal GUP % 30 düzeyinde bulunmuştur (48). ON atağı geçiren gözde anormallik beklenirken, etkilenmeyen gözde de GUP anormalliği saptanması subklinik etkilenmeyi işaret eder. Bazen GUP’lar klinik düzelmeden önce görsel düzelmenin habercisi olabilir. GUP’larda iyileşme genellikle altıncı haftada başlar ve on iki aya kadar devam eder.

Konvansiyonel GUP yönteminin pratikte sınırlılıkları vardır. Bu yöntem ile daha çok 15 °’lik santral görme alanı uyarılır iken, periferik retina uyarılamaz. Üst görme alanı GUP yanıtında çok fazla yer almadığı için buradaki defektler sinyale yansımaz. Multifokal GUP’lar bu sınırlılıkları aşan bir yöntem olarak kullanıma girmekle birlikte henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır. Klinik iyileşme ile korelasyonu daha güçlü olan bu yöntem, konvansiyonel yöntemle göre daha üstün görünmektedir (49, 50). ON geçiren olgularda GUP’larda latans anormalliği olanlarda MS’e dönüş % 36.4 saptanırken, GUP incelemesi normal olan olguların hiçbirinin MS’e dönmemiş olması, latans ölçümünde daha duyarlı olan multifokal GUP incelemelerini bu alanda kullanım için daha üstün hale getirmektedir (51, 52).

III. 3. Optik Nöritte Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

III. 3. a. *Kraniyal MRG:*

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), OS’nin farklı nedenlerle etkilenmesinde klinikte yol gösterici, tanı ve ayırıcı tanıda yardımcı bilgiler sağlamaktadır (53). Optik nörit, klinik ve muayene bulgularıyla tanı alan bir sendromdur. ON atağı ile başvuran hastalarda

ayırıcı tanı ve daha da önemlisi MS'e dönüşümü ön görmek adına MRG incelemesi tercih edilir (54).

Monosemptomatik ON atağı geçiren hastaların, yaklaşık % 50-70'inde ilk kraniyal MRG'de periventriküler sessiz beyaz madde lezyonlarının olduğu ve bu lezyonların daha sonradan MS gelişme riskini artırdığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (55, 56, 57,58,59,60 61, 62). ON atağından 10 yıl sonrasında, başlangıç beyin MRG'de lezyon varlığı ya da yokluğu MS'e dönüşüm riskini belirlemektedir. İlk atakta beyin MRG'de bir ya da daha fazla lezyon yükü olan hastaların 10 yılda MS'e dönüşümü % 56 oranında iken, hiç lezyon olmayan hastalarda bu risk % 22 bildirilmiştir (56, 59). MRG'de 3 mm çapından geniş, ovoid yapıda keskin beyaz madde lezyonları, MS'i çoğunlukla desteklemektedir (56). Yapılan bir diğer çalışmada, optik nöritte MRG'de beyaz cevher lezyonlarının varlığında, 5 yıl içinde MS gelişim riskinin % 10'dan % 70'e çıktığı bildirilmiştir (55).

III. 3. b. Orbita MRG:

Yağ ve BOS baskılamalı koronal fast spin eko, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) ve T1 ağırlıklı poskontrast seriler, optik sinirdeki enflamasyonu görüntülemeye en sensitif MRG yöntemleridir (63, 64, 65). Barton ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bu MRG yöntemleriyle saptanan OS enflamatuvar lezyonları; GK ve renkli görmede kayıp, RAPD varlığı ve GUP P100 latans değerlerinde uzama ile korele bulunmuştur (65). Optik atrofi ile görme fonksiyonları arasındaki güçlü ilişki de MRG teknikleri ile gösterilmiştir.

Tüm konvansiyonel MRG teknikleri enflamasyona duyarlı olup, aksonal kayıp ve doku hasarına ait bilgiler vermemektedir. Bu değerlendirmeler için nonkonvansiyonel MRG teknikleri geliştirilmiştir.

III. 4. Optik Nöritte Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

Beyin omurilik sıvısı (BOS)' da saptanan oligoklonal band (OKB), MS tanısını destekleyen güçlü bir gösterge olup akut demiyelinizan ON'de tanısal değeri yoktur. Ancak ON'de BOS anormalliklerinin prognostik değeri vardır. Farklı çalışmalarda; idiyopatik ON'li hastalarda yapılan BOS analizinde, % 22-36 oranında yüksek IgG indeksi, % 24-55 oranında da BOS'ta OKB pozitifliği olmak üzere % 79 oranında BOS anormalliği saptanmıştır (2,3).

BOS'ta immunolojik değişiklikler MS ve ON'de benzerdir. ON atağında ilk olayda BOS incelemesi MS gelişim riski hakkında bilgi verebilir. BOS'ta OKB' nin, MS'i öngörme duyarlılığı % 91 ve özgüllüğü % 94'tür (66). ON'de BOS bulgularını inceleyen, yapılmış bir çok çalışma vardır. Bunlardan biri 1976'da Stendahl-Brodin ve Link tarafından yapılmıştır.

Araştırmacılar, izole ON'li hastaların % 30'unda OKB pozitifliği saptamış ve 6 yıl sonra bu hastaların % 81.8'inde MS geliştiğini göstermişlerdir (67). Bir diğer çalışmada, Nilsson ve arkadaşları, ON sonrası 30 yıl süre ile aynı hastaları izlemiş ve başlangıç BOS'unda var olan yüksek enflamatuvar bulguların MS gelişme riskini artırdığı bildirmişlerdir (68). İsveç'te yapılan uzun bir izlem çalışmasında ise; akut unilateral monosemptomatik 86 ON olgusu MS tanısı alana kadar izlenmiş, % 60 hastada 3 yıl içinde MS geliştiği, BOS'unda enflamasyon bulgusu olanların % 49'luk bir riske sahip olduğu, BOS'unda anormallik saptanmayan olguların ise MS geliştirme riskinin % 23 olduğu bildirilmiştir. Yineleyen ON'de, MS gelişim riski yüksektir (69).

Kadın cinsiyet, yineleyen retrobulber tip ON, öyküde nonspesifik nörolojik semptomlar, MRG'de kraniyal ya da spinal demiyelinizan lezyonlara benzer şekilde BOS IgG indeksinde yükseklik gibi BOS bulguları da MS gelişimi için tanımlayıcı işaretlerdir (3, 70, 71).

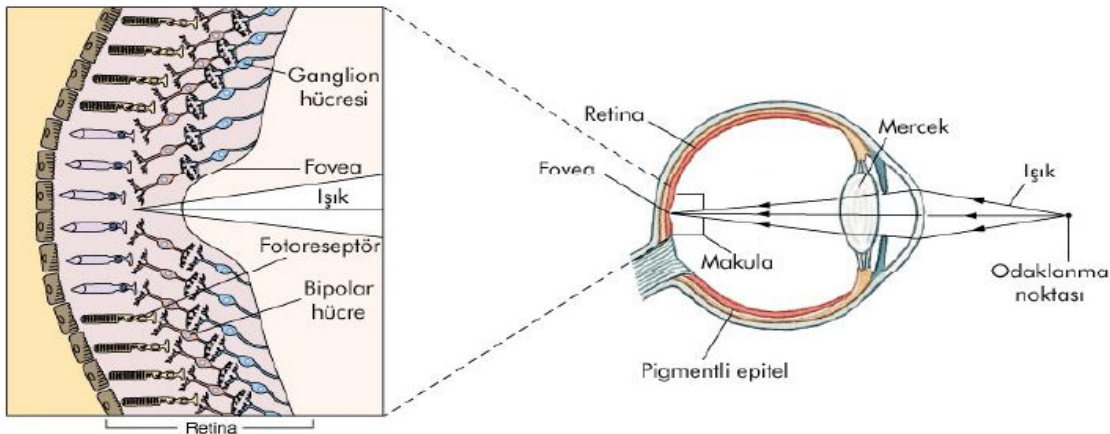
III. 5. Optik Nöritte Optik Koherans Tomografi (OKT)

Optik koherans tomografi (OKT), retina dokusunun kesitsel görüntülerini sağlayabilen (optiksel biyopsi), retina yapılarının kalınlık ve uzaklığı hakkında bilgiler veren, yüksek çözünürlüklü, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir (72, 73, 74, 75).

OKT'nin temel fizik prensiplerinden önce, retina anatomi ve histolojisinden söz etmek uygun olacaktır.

III. 5. a. Retina Anatomi ve Histolojisi:

Göze giren ışık retinaya ancak kornea, aköz humor, lens ve vitröz humor yapılarını geçerek ulaşır.

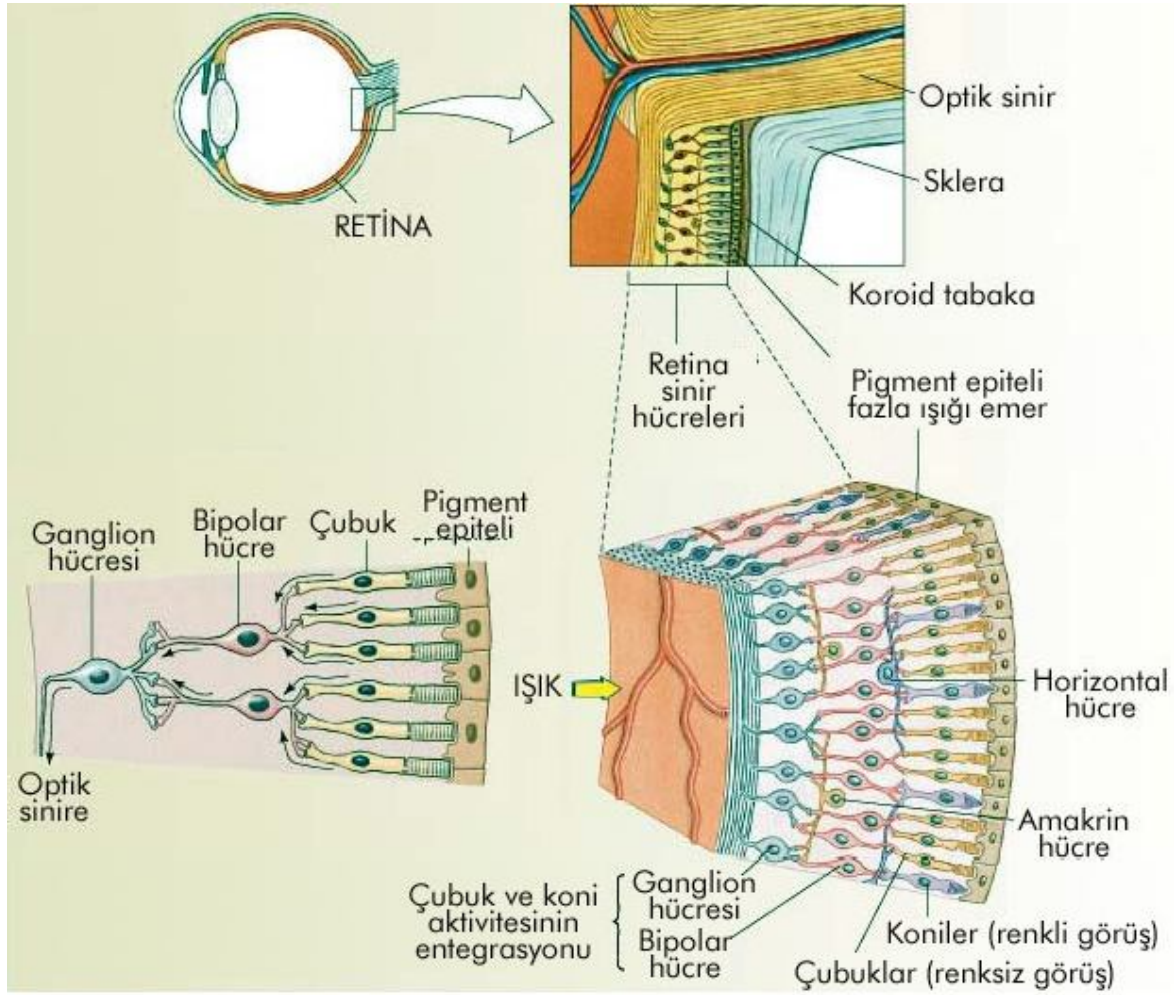


Şekil 3: Göze gelen ışığın retinaya ulaşması

Makula histolojik olarak, 5-6 mm çapında çok katlı gangliyon hücre tabakası içeren bölgedir. Sarı renkli ksantofil pigmenti ihtiva ettiği için makula, sarı nokta olarakta anılır. Makula içinde santral 1.5 mm'lik alan fovea olup, optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm altında yer alır. Fotoreseptör kompozisyonu ve anatomisi itibariyle yüksek GK ve RG'den sorumludur.

Retina, göz küresinin arkasında bir nöronal membran tabakasıdır ve yüzey alanı yaklaşık 2500 mm² ve kalınlığı 100 ile 250   (mikron) arasındadır. Dıştan içe doğru; pigment epiteli tabakası, fotoreseptör tabaka, dış sınırlayıcı membran, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, i nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, gangliyon hücre gövdelerinden oluşan gangliyon hücre tabakası, gangliyon hücre aksonlarından oluşan retinal sinir lifi tabakası (RSLT) ve i sınırlayıcı membran olmak üzere histolojik olarak farklı 10 tabakadan oluşmuştur (76). Görünür ışığı elektrik enerjisine eviren fotoreseptör tabaka ve bu uyarıları görme merkezine taşıyan gangliyon hücre tabakası, retina fonksiyonlarını gerçekleştiren iki önemli yapıdır. Dolayısıyla retina ikili fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlar; ışığı sinir impulslarına çevirmek ve görsel bilgiyi oluşturmak olarak belirtilebilir.

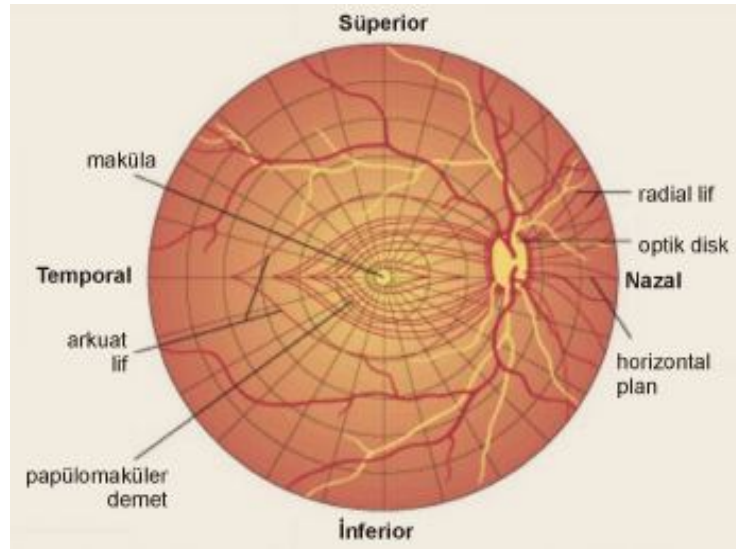
Retinal sinir lifleri (RSL), gangliyon hücrelerinin aksonları olup iç retina boyunca seyrederek ve arka kısımda birleşip optik siniri oluştururlar (77).



Şekil 4: Retina histolojik yapısı

Retinal sinir lifi tabakası (RSLT), retinada iç sınırlayıcı membran ile gangliyon hücre tabakası arasında yer alır. Yaklaşık 1-1.2 milyon kadar gangliyon hücre aksonu, destek hücreleri olan astrositler, retinal damarlar ve Müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulur. Retinal gangliyon hücre aksonları, lamina kribrozadan geçinceye kadar miyelin içermezler. Optik diskte, retinal gangliyon hücre aksonları skleral açıklıktan gözü terkederler. Bu açıklık skleral kanal adını alır ve optik diskin kenarını meydana getirir. Gangliyon hücrelerinin aksonları, skleral açıklık bölgesinde 90 derecelik bir eğim yaparak gözü terk ederler. Bu aksonların disk kenarından optik çukurluğa kadar kapladıkları bölge, nöroretinal rim adını alır. Optik çukurluk ise, nöroretinal rim'in iç kısmında yer alan ve lamina kribroza seviyesine kadar inen bir çukurluktur. Yani optik çukurluğun tabanını, lamina kribroza meydana getirir. Lamina kribrozada içinden aksonların geçtiği, kollajen destek dokusundan ve elastik liflerden meydana gelmiş yaklaşık 200-400 delik bulunur (78).

Retinanın değişik bölgelerinden gelen aksonların disk içindeki lokalizasyonu da farklılık gösterir. Periferik retinadan gelen uzun aksonlar disk rim'ine yakın ve derin olarak seyrederken, peripapiller kısa aksonlar diskin santraline yakın ve yüzeysel olarak uzanırlar. Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı “çift hörgüç” paterni gösterir ki hörgücü, kalın inferior ve süperior kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranlar oluşturmaktadır. RSLT kalınlığının, optik diskten uzaklaştıkça incelendiği, süperior ve inferior bölgelerde en kalın, temporal ve nazal bölgelerde ise en ince olduğu, foveada ise gangliyon hücreleri, RSLT ve iç pleksiform tabakanın bulunmadığı gösterilmiştir (79).



Şekil 5: Retinal sinir lifi tabakası anatomisi (80)

Sağlıklı bir gözde RSLT, ışınal olarak uzanan çizgiler halinde, hafif opak görünümündedir. Optik disk nazalindeki aksonlar doğrudan, temporal bölgede yerleşim gösteren gangliyon aksonları ise, fovea etrafında arkuat yol izleyerek diske girerler. Peripapiller sinir lifi tabakası, üst ve alt arkuat bölgelerde kalındır ve optik diskten uzaklaştıkça incelir. Retinal sinir lifi liflerinin fazla görülebilir olduğu bölgeler, inferotemporal ve süperotemporal alanlardır (81).

RSLT, afferent görme yollarının en proksimal bölgesinde yer aldığından, RSLT kalınlığındaki değişimler optik sinirin aksonal bütünlüğü hakkında bilgi verir.

III. 5. b. Retinal Sinir Lifi Tabakası (RSLT) Görüntüleme Yöntemleri:

Günümüzde pratik uygulamada, RSLT'yi oluşturan akson miktarı hakkında dolaylı bilgi veren yöntemler kullanılmaktadır. Red-free oftalmoskopi ile göz dibi muayenesinde 78 dioptri ya da 90 dioptri lens yardımı ile slit ışığı kullanılarak sinir lifi tabakasının görüntülenmesi

mümkün olabilmektedir. Yeşil filtre kullanıldığında bu tabakanın görüntülenmesi kolaylaşmaktadır.

Fundus fotoğrafisi ise, RSLT'nin görüntülenmesi için kullanılan ilk yöntemlerden birisidir. Kırmızıdan yoksun monokromatik ışık ve siyah-beyaz film kullanılarak elde edilen fotoğraflama yöntemidir.

Diğer bir yöntem Heidelberg Retina Tomografisi (HRT), 650 nm (nanometre) diod lazer kullanarak üç boyutlu retinal yüzey taraması yapan, noninvaziv bir mikroskoptur. Tipik uygulama alanı glokomatöz optik sinir başı değerlendirmesidir, optik disk ve komşu sinir lifi tabakasının üç boyutlu topografik görüntüsünü sağlar. HRT; birincil kullanım alanı glokom, retinal patolojiler ve optik sinir kabarıklığının değerlendirilmesidir.

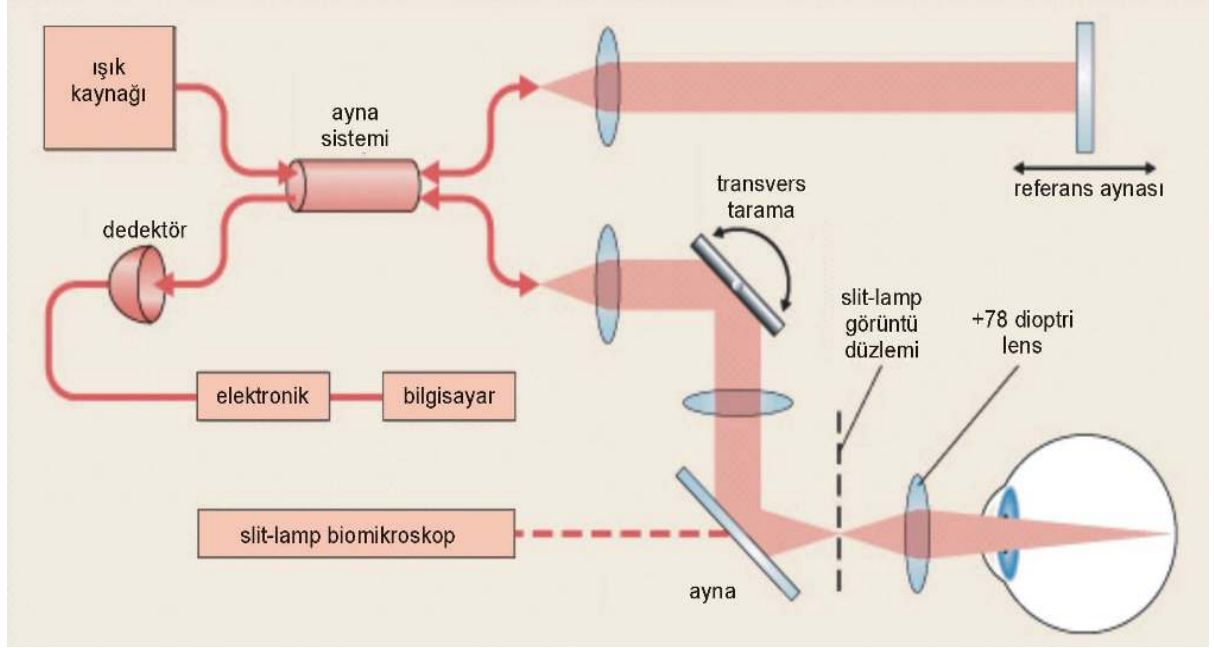
Son yıllarda geliştirilen iki yeni RSLT görüntüleme yöntemiyle, RSLT kalınlığı ve hacminin kantitatif olarak ölçülmesi, erken RSLT defektlerinin tespiti ve takibi mümkün olmaktadır. Bunlar Tarayıcı Lazer Polarimetre (GDx) ve Optik Koherans Tomografi (OKT)'dir (82). Tarayıcı lazer polarimetre, RSLT kalınlığının kantitatif ölçümü için geliştirilmiş bir tanı cihazıdır.

Yeni bir yöntem olan OKT'nin ilk klinikte kullanımı glokom, diyabetik retinopati ve makula dejenerasyonu gibi temel oftalmolojik hastalıklarda olmuştur. Son zamanlarda bazı araştırmacılar OKT'nin santral sinir sisteminde afferent görsel sistemi ilgilendiren, örneğin kompresif lezyonlar, iskemi ve özellikle multipl skleroz ve optik nörit gibi hastalıklarda da kullanılacağını göstermiştir. Yinelenebilir olması, retina tabakaları hakkında ayrıntılı morfolojik bilgi sağlaması, retina kalınlık ölçümü gibi kantitatif analizler yapılmasına olanak sağlaması gibi üstünlükleri vardır (9, 82, 83, 84).

III. 5. c. Optik Koherans Tomografi ve Temel Fizik Prensipleri:

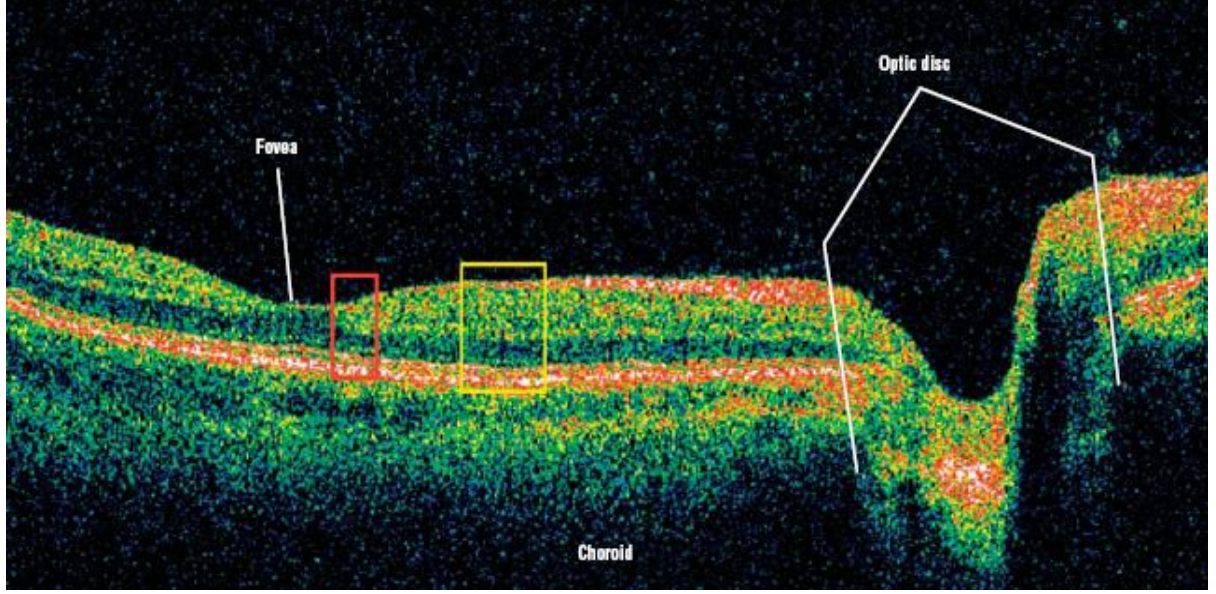
Optik koherans tomografi , ultrasonografi (USG) ile analogdur ancak USG'den farklı olarak akustik yansıtıcılığı değil, optik yansıtıcılığı ölçer. Görüntü almak için ultrasonografide ses kullanılırken, OKT'de ışık (300.000 km/s) kullanılmaktadır. Işık kaynağı, 200 mikrowatt ışık salınımı yapan 830 nm dalga boyunda yüksek aydınlatmalı diod lazerdir. Fakat ışık sesten çok daha hızlı seyrettiği için optik yansımaları direkt ölçmek olası değildir. Bu nedenle dokulardan yansıyan ışığın referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçen, düşük eş evreli (koheranslı) interferometre olarak bilinen aygıt ile geriye yansıyan ışık dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür. Bu aygıt giden ışığın ikiye ayrılmasını ve dönen ışıkların birleşmesini sağlar. Gönderilen ışınlar ikiye ayrılarak biri referans aynasına, diğeri ise oküler yapılaraya gider. Oküler yapılardan yansıyan ışık ile referans ışık arasındaki zamansal fark ölçülür.

Böylelikle OKT, gönderilen ışığın geçtiği ve yansıdığı dokuların optik yansıtma özelliklerinden dokunun kesit imajını ortaya çıkarır (72). Yani görüntülemenin fiziksel temeli, çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansıtma farklılıklarına dayanmakta olup geri saçılan ya da yansıyan ışığın şiddeti ve gecikme zamanının ölçülmesiyle bilgiler elde edilir (73).

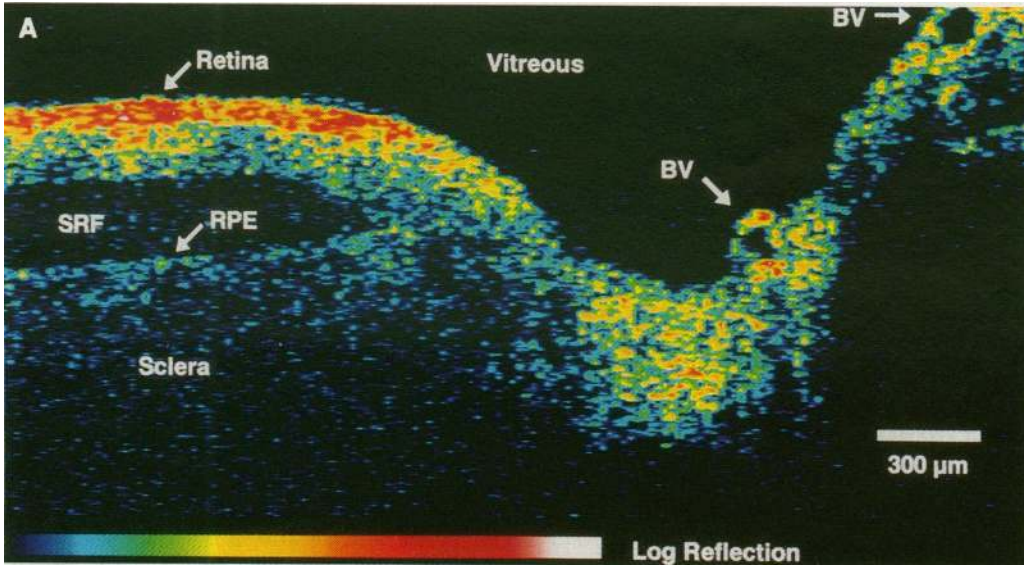


Şekil 6: OKT şematik yapısı (75)

Retinal sinir lifi tabakasında aksonal uzantıların çok olmasından ötürü yüksek yansıtıcılık özelliği vardır. Retina pigment epitelindeki yüksek melanin pigment seviyesi ve koryokapillaristeki hemoglobin düzeyinden dolayı bu yapıların optik yansıtıcılığı yüksektir, görüntülemeye bu yüksek yansıtıcılık özelliğinden yararlanılır. Daha sonra bir bilgisayar programı ile gri skala görüntüleri yalancı renklendirme yapılarak renklendirilir. Sonuçta, gri skalada beyaz görünen retina pigment epiteli ve sinir lifi tabakası gibi yüksek yansıtma özelliğine sahip dokular sarı-kırmızı, fotoreseptör tabakası gibi orta derecede yansıtma özelliğine sahip dokular mavi, vitreus gibi düşük yansıtma özelliğine sahip dokular ise lacivert-siyah olarak görüntülenir (71, 75, 76).



Şekil 7: Retinal sinir lifi tabakasının (RSLT) kesitsel görünümü I



Şekil 8: Retinal sinir lifi tabakasının (RSLT) kesitsel görünümü II

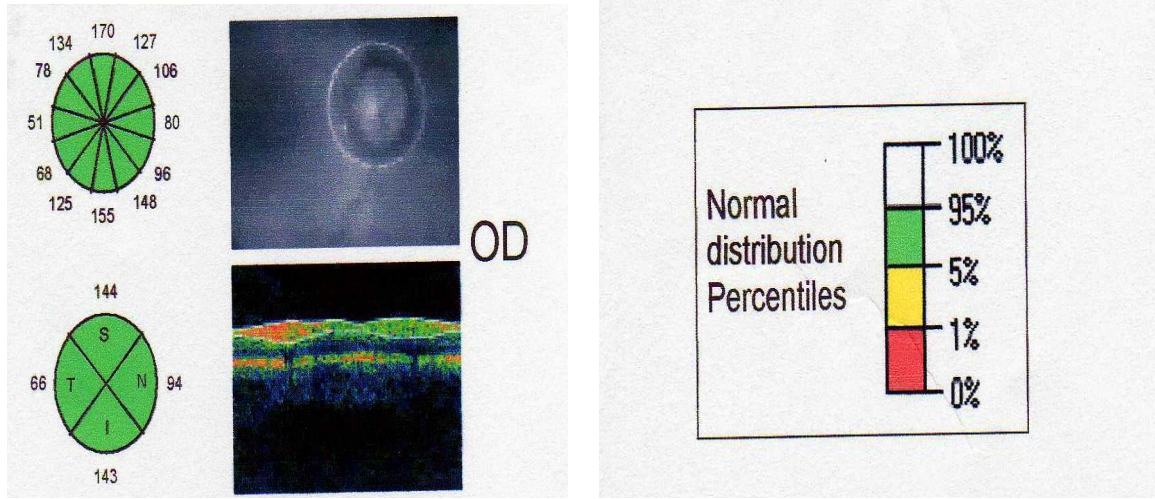
Optik koherans tomografinin aksiyel çözünürlüğü 10-20 μm (mikrometre), transvers çözünürlüğü ise 20-50 μm civarında olup yüksek çözünürlüklüdür. Bu da doku yapısının ya da patolojinin in situ görüntülemesinde USG, BT ve MRG gibi diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında daha ayrıntılı bilgiler edinilmesine olanak sağlar (70). OKT tekniği ile ilgili ilk yayın 1991’de “Science” dergisinde yayınlanmıştır (71). Oftalmoloji alanında OKT kullanılarak yapılan ilk klinik çalışma sonuçları ise Schuman ve arkadaşları tarafından 1995’te bildirilmiştir (74). İlk ticari cihaz 1996’da “Humphrey Zeiss” firması tarafından geliştirilmiştir.

Minimum pupil mesafesi 5 mm olan hastalarda tatminkar OKT görüntüsü elde edilir. OKT ile peripapiller RSLT kalınlığı ölçümü, optik diskin merkezde bulunduğu çember şeklindeki taramalar üzerinden yapılmaktadır. Optik disk etrafında 3.46 mm çaplı dairesel 3 tarama yapıp bunların ortalaması alınmaktadır (76). Ölçüm esnasında tarama çemberinin santralizasyonu, RSLT kalınlığının doğru saptanması açısından son derece önemlidir. Genel bir kural olarak RSLT kalınlığı, tarama çemberinin optik disk kenarına olan uzaklığıyla ters orantılıdır. Örneğin süperiora doğru desantralize olmuş tarama çemberi neticesinde, süperior kadran RSLT kalınlığı gerçek değerinden daha ince saptanacaktır. Bununla birlikte inferior kadran RSLT kalınlığı ise, çemberin optik disk kenarına yakınlığı dolayısıyla gerçek değerinden daha kalın bulunacaktır (73).

Sağlıklı bir makula ve optik sinirden elde edilen OKT görüntüsü incelendiğinde, fovea karakteristik çukurluğu ile kolayca fark edilir. Retinanın iç yüzeyindeki yüksek yansıtıcılıkta kırmızı renkli tabaka RSLT'yi temsil eder ve normal anatomi ile uyumlu olarak RSLT kalınlığının optik diske yaklaştıkça arttığı izlenir. Retinanın orta tabakaları yeşil ve sarı renkli görülür, orta derecede yansıtıcılığa sahiptirler. Bunun arkasındaki koyu renkli tabaka ise fotoreseptör dış segmentlerine aittir. Hemen gerisindeki yüksek yansıtıcılıkta kırmızı renkli tabaka retina pigment epitelini gösterir.

Bir bilgisayar algoritmi RSLT'ye denk gelen sinyalleri ayırt ederek sınırlarını çizer ve ortalama RSLT kalınlığını 90° ve 30° lik kadranslar olarak ölçer. OKT'deki normal RSLT kalınlık paterni, optik sinir başının kalın RSLT kısımlarının superior ve inferior kadranslara denk gelmesi nedeni ile tipik olarak “çift hörgüç” görünümündedir (78, 79, 80, 81, 82).

Retinal sinir lifi tabakası ölçümüyle süperior, inferior, nazal ve temporal kadransların ayrı ayrı kalınlıkları, bununla birlikte tüm optik diskin ortalama kalınlığı kantitatif olarak saptanır ve grafiksel olarak numerik formatta sunulur. Sonuçlar cihazın veri tabanında bulunan normal değerler ile karşılaştırılabilir (77) ya da sağlıklı popülasyondaki kalınlık varyasyonunu içeren normatif veritabanıyla kıyaslanır ve hastanın yaşına göre normalden ne kadar sapma gösterdiğini renk kodlu grafikler vasıtasıyla sunar. Beyaz ve yeşil bantlar normal, sarı sınırdaki değerleri, kırmızı ise anormal değerleri gösterir. Sağlıklı popülasyonun %5'i yeşilin 25 üstündeki beyaz, %90'ı yeşil, %4'ü sarı ve %1'i ise kırmızı bantta yer alır (72, 73).



Şekil 9: OKT ile ölçülen RSLT kadrantları; kalınlık ölçümlerinin dağılım yüzdeleri

STRATUS OCT
RNFL Thickness Average Analysis Report - 4.0.2 (0056)



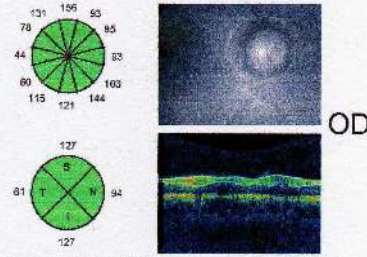
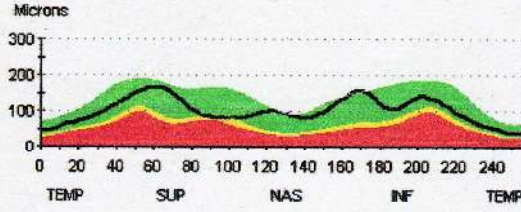
Kiris, fatih

Scan Type: Fast RNFL Thickness (3.4)

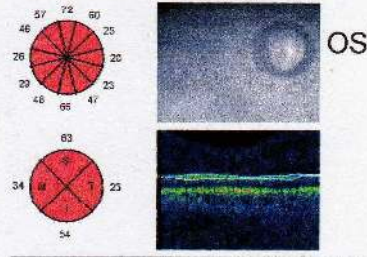
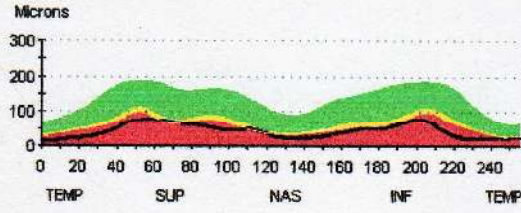
Scan Date: 4/29/2010

Scan Length: 10.87 mm

DOB: 1/1/1988, ID: NA, Male

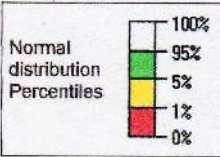


Signal Strength (Max 10) 3



Signal Strength (Max 10) 3

OD	Scans used	1, 2, 3
OS	Scans used	1, 2, 3



	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
Imax/Smax	0.95	1.01	-0.06
Smax/Imax	1.06	0.99	0.06
Smax/Tavg	2.75	3.45	-0.70
Imax/Tavg	2.61	3.47	-0.86
Smax/Navg	1.78	2.30	-0.52
Max-Min	130.00	64.00	66.00
Smax	167.00	78.00	89.00
Imax	158.00	78.00	80.00
Savg	127.00	63.00	64.00
Iavg	127.00	54.00	73.00
Avg.Thick	101.98	43.30	58.68

Signature: _____

Physician: _____

TR0235



Şekil 10: 22y, MS tanılı olgunun ON atağı sonrası OKT ile ölçülen RSLT kalınlık analiz sonuçları

IV – Nörodejeneratif Bir Hastalık Olarak Multipl Skleroz

IV.1. MS Patogenezi (Demiyelinizasyon ve Nörodejenerasyon)

Multipl skleroz; SSS beyaz cevherini multipl lokalizasyonda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluşan, enflamasyon ve demiyelinizasyon yanında akson dejenerasyonu ile seyreden kronik, olasılıkla otoimmün bir hastalıktır. Artan bilgi birikimine karşın MS klinik, immunolojik, nöropatolojik heterojenitesi nedeniyle hala patogenezi konusundaki sırlarını korumaktadır (85).

Demiyelinizasyon ile birlikte gelişen aksonal dejenerasyonun MS’te ortaya çıkan geri dönüşümsüz nörolojik özürlülüğün temel nedeni olduğu bilinmektedir (86). Bu yönüyle MS; enflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (87). Günümüzde aksonal kaybın hastalığın erken döneminde başladığı bilinmektedir (88, 89).

Multipl sklerozun etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar birçok farklı immun mekanizmaların demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açabildiğini göstermiştir (90). Demiyelinizasyona değişik derecelerde akut aksonal yıkım ve aksonal kayıp eşlik eder (86). Multipl sklerozun progresif döneminde patolojik tablo değişir. Fokal demiyelinize ak madde lezyonları hala saptanabilmesine rağmen daha önce var olan plakların giderek sınırlarını genişlettikleri gözlenir. Diffüz enflamatuvar süreç, jeneralize mikrogial aktivasyon, diffüz aksonal hasar ve sekonder demiyelinizasyon tabloyu oluşturur. Ak madde tutulumunun yanı sıra korteks de ağır bir şekilde hasarlanmıştır (86). Lucchinetti ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları çalışmada, lezyonlarda gözlenen demiyelinizasyonun 4 farklı patern gösterdiğini ve bu paternlerin hastalar arasında farklı olmakla birlikte bir hastanın aktif lezyonunun hep aynı paterni gösterdiğini bildirmişlerdir (Heterojen Patogenez Varsayımı)(91).

MS hastalarının beyinlerinde fokal demiyelinize plakların yanında normal görünen ak maddede de diffüz bir hasarlanma vardır. Bu özellikle hastalığın progresif döneminde belirgindir (92). Bu bulgular farklı nonkonvansiyonel MRG teknikleri ile de desteklenmektedir. Progresif MS’in karakteristik patolojik özelliği olan yaygın ak madde solukluğunun birincil demiyelinizasyona değil, aksonal yıkıma ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir (93). MS, her ne kadar bir ak madde hastalığı olarak tanımlanmakta ise de bu hastalıkta derin gri cevher yapılarında ve serebral kortekste de demiyelinizasyonun olduğu son yıllarda sıkça üzerinde durulan konulardandır (94, 95).

Multipl sklerozda önemli bir patolojik süreç olan aksonal hasarın mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hastalığın akut döneminde enflamatuvar mediyatörler

aksonal hasarda rol oynayabilirler. Ayrıca CD8+ T hücre sayısı ile aksonal hasar düzeyi arasında bir ilişki de saptanmıştır (96). Aksonla yakın temasta bulunan makrofaj ve mikroglia hücrelerinin salgıladıkları proteazlar, sitokinler ve serbest radikallerin aksonal hasara yol açabileceği düşünülmektedir (97, 98). Belirgin enflamasyonun bulunmadığı sessiz inaktif plaklarda da düşük seviyede aksonal dejenerasyonun oluşmaya devam ettiği gösterilmiştir (99). MS’te remiyelinizasyon plakların kenarında, hatta lezyonun içinde bile oluşabilmekte, lezyon tümüyle remiyelinize olabilmektedir. Hastalığın geç dönemlerinde, özellikle progresif MS olgularında remiyelinizasyon yetersiz oluşmakta ya da hiç oluşmamaktadır (92).

Son yıllarda yapılan ve MS patogenezinin başlangıç dönemini daha iyi anlamamızı sağlayan çalışmalar, MS’te tedaviye erken başlamanın aksonal hasarı ve uzun dönemde nörolojik sekeli azaltacağını göstermiştir (100, 101, 102). Bu çalışmalar ışığında MS’e dönüşüm için erken dönemde ipuçları sağlayabilecek yardımcı tanı yöntemleri önem kazanmaktadır.

Multipl sklerozda ön görsel yollar, aksonal dejenerasyonun sık görüldüğü SSS yapısıdır . Optik nörit geçirmeyen MS hastalarında bile retinal gangliyon hücrelerinde kayıp görüldüğü gösterilmiştir (93). Tarayıcı lazer polarimetri (GDx) , Optik koherans tomografi (OKT) gibi farklı oküler görüntüleme teknikleri ile MS ve ON’de retinal sinir lifi değişiklikleri saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalar; primat ve insanlardaki histopatolojik çalışma sonuçları ile OKT ve GDx incelemeleri ile elde edilen retinal sinir lifi kalınlık ölçümlerinin korele olduğunu göstermektedir (103, 104, 105, 106, 107, 108, 110). Yakın zamanlı çalışmalarda MS’te beyin atrofi ile retinal sinir lifi kalınlığında incelmanın korele olduğu saptanmıştır (109, 111). Bu veri, MS’te ön görsel yolların, anatomik özellikleri nedeniyle hem nörodejenerasyonun erken belirlenerek beyin atrofi konusunda fikir sahibi olunmasında hem de nöroprotektif tedavilerin monitorize edilmesinde önemini ortaya koymaktadır (2).

IV. 2. Optik Nörit ve Multipl Skleroz’da OKT’nin Yeri ve Önemi

Retinal sinir liflerinin görünüm ve karakteristikleri ilk defa 1913’te, Vogt tarafından direkt oftalmoskopide yeşil ışık (kırmızıdan yoksun) kullanılarak tanımlanmıştır (103).

O dönemde glokomlu hastaların klinik izleminde bu teknik “altın standart” olarak kabul edilmiştir (112,113). Daha sonra 1972’de Hoyt, yüksek çözünürlüklü kırmızıdan yoksun fundus fotoğraflama tekniği ile retinal sinir liflerindeki slit-like lezyonları göstermiş ve bu lezyonların görme alanı defektleri ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (114). Nörooftalmoloji pratiğinde önemi ve kullanımı hemen ardından gelmiştir. Frisen ve Hoyt bu fotoğraflama tekniğini, görme kaybı olan MS hastalarında kullanmış ve skotomu olan

hastalarda RSLT’de defekt saptamışlardır. Frisen ve Hoyt bu lezyonları MS’te aksonal değişikliklere bağlayarak bu bulguyu, hastalarda subklinik RSLT atrofisi dolayısıyla aksonal kayıp olduğu şeklinde yorumlamışlardır (40). Çeyrek yüzyıl sonra, Frisen ve Hoyt’un savunduğu demiyelinizan hastalıkların kaçınılmaz sonucu aksonal kayıp teorisi, Trap tarafından yapılan çok önemli bir çalışmada doğrulanmıştır (89). Daha sonraki yıllarda MS’te retina değişiklikler ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (115, 116).

Retina miyelin içermemesi nedeniyle nörodejenerasyon ve nöroproteksiyon için özgül, tek modeldir. Retinal sinir lifleri, SSS aksonlarını in-vivo olarak çalışmak ve değerlendirmek için bize ayrıcalıklı bir fırsat sunmaktadır. Demiyelinizasyonun MS ve ON’de görsel bozukluğa etkisi tartışılmazsa da kalıcı defisitlerden esas olarak miyelin ve aksonal kayıp ile olan sekonder nöral dejenerasyon sorumludur. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan bir otopsi çalışmasında MS ‘te aksonal dokunun özellikle ON atağı olan gözde belirgin olmak üzere optik sinirde ve optik yollarda azaldığı saptanmıştır (117).

Retinal sinir lifi tabakası kaybı, ON atağı sonrası birinci ayda başlar ve bu süreç iki ay içinde tamamlanır (118). Optik disk solukluğu ya da atrofisi, retinal nörodejenerasyonun fundoskopik ayırt edici özelliği olup, ON öyküsü olan hastaların % 71’inde optik disk solukluğu gözlenmektedir (119). Akut ON atağı sonrası lezyonların çoğu retrobulber dağılım göstermekle birlikte RSLT ve makula değişiklikleri retrograd aksonal dejenerasyonun, bu tür atakların kaçınılmaz sonu olduğu görüşünü desteklemektedir (120, 121). Papillit geçiren hastalarda enflamasyon, optik sinir ve retinanın daha çok ön segmentini etkiler. Bu hastalarda makula ve RSL gangliyon hücreleri Wallerian dejenerasyona uğrar ve kalıcı yapısal değişiklikler oluşur (122). Retinal gangliyon hücre kaybı , deneysel olarak oluşturulan enflamatuvar demiyelinizan otoimmün ensefalomiyelitte de gösterilmiştir (123).

Retinal sinir liflerinin kaybının gösterilmesi için % 50 kadar gangliyon hücresinin kaybedilmesi gerekmektedir (118). Yaşla birlikte retinal sinir liflerinde yılda 5000 kadar akson kaybı olduğu histolojik çalışmalarda gösterilmiş (124, 125), aynı zamanda her dekatta % 1.7 RSLT kaybı olduğu belirlenmiştir (126).

Bugün ki bilgilerimize göre, multipl sklerozda ana patolojik süreç demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyondur (127, 128, 129). Patolojik incelemeler MS lezyonlarında en erken 2. haftada aksonal kesinin geliştiğini ortaya koymaktadır (89). Hasar erken dönemde relapslarla başlamakta olduğu için erken koruma ve agresif tedavi de önemli hale gelmektedir (130). Bugün için in-vivo akson miktarını belirleyen birkaç yol vardır. Retinal sinir lifleri miyelin içermemeleri, saf aksonlardan oluşmaları nedeniyle bize bu konuda avantaj sunmaktadır.

OKT ve GDx gibi teknikler RSLT kalınlığını ölçmek için günümüz pratiğinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadırlar (104, 105, 106, 107, 108, 109).

Multipl skleroz'da özürllükten asıl sorumlu mekanizma aksonal dejenerasyon olduğu için, in-vivo olarak akson miktarının ölçülebilmesi hastalığın seyri ve ağırlığı açısından önemli hale gelmektedir. Nonkonvansiyonel MRG teknikleri MS'te doku hasarını göstermekte yararlı olsa da spesifik olarak aksonal değişimi gösterememektedir. Retinal görüntüleme yöntemi olan OKT, direkt olarak aksonal hasarı göstermekte ve histopatolojik olarak aksonal etkilenmeyle giden hastalıklarda pratikte tanı, izlem ve tedavide kullanım fırsatı sunmaktadır.

GERECLER VE YÖNTEM

Olgular

Bu çalışmaya, Eylül 2008 ve Mayıs 2010 tarihleri arasında DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz ve Nörooftalmoloji-Nörootoloji Birimleri'ne, akut ON tablosu ile başvuran 17 MS hastası ile ilk kez akut ON atağı yaşayan 6 klinik izole sendrom (KİS) olgusu olmak üzere toplam 23 akut optik nörit olgusu alınmıştır. Tüm hastalar, ON atağının başlangıcından itibaren 10 gün içerisinde çalışmaya alınmıştır. 17 MS hastasının beşinde, diğer gözde geçirilmiş ON atağı öyküsü vardı.

Kontrol grubu, hasta grubu ile yaş uyumlu, nörolojik ya da sistemik hastalık öyküsü olmayan, yapılan nörolojik ve nörooftalmolojik bakıları normal bulunan 15 sağlıklı gönüllüden oluşmuştur. ON olgularının çalışmaya alınma ölçütleri;

- 1- 18-55 yaş arasında olma,
- 2- Bilinen MS hastası olup akut ON atağı ile başvurmuş olma,
- 3- Akut ON atağı ile başvurup KİS tanısı almış olma,

şeklinde belirlenmiştir. Çalışmada;

- 1- 18 yaşından küçük, 55 yaşından büyük olma,
- 2- Glokom ya da başka retinal hastalığı olma,
- 3- Yüz boşluklarını etkileyen enflamatuvar hastalığa bağlı ON geçiriyor olma,
- 4- İskemik ya da herediter/dejeneratif optik sinir hastalığı olma,
- 5- Serebral hastalık ya da serebral hastalık için risk faktörü oluşturan sistemik hastalığı olma,
- 6- Kraniyal MRG'de demiyelinizan hastalık dışında nedenlere bağlı olabilecek lezyonu bulunma,
- 7- Nörodejeneratif hastalığı olma (Alzheimer, Parkinson...),
- 8- Araştırmaya uyum gösterememe,

dışlanma ölçütleri olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya alınan ON'li 23 olgunun 17'si, McDonald ölçütlerine göre (1) multipl skleroz (MS), 6'sı klinik izole sendrom tanısı almıştır (84).

Çalışmada 23 hastaya (17 MS, 6 KİS) ait 46 göz ve 15 sağlıklı kontrole ait 30 göz incelenmiştir. 46 gözün 28'i (17'si akut ON'li MS gözü, 6'sı akut ON'li KİS gözü, 5'i geçirilmiş/kronik ON'li MS gözü) etkilenmiş, 16'sı (10'u normal MS gözü, 6'sı normal KİS gözü) etkilenmemiştir. Bir yıllık izlem süresinde MS grubu içinden 2 olgu diğer gözlerinde

akut ON atağı geçirdi. Böylelikle akut ON'li göz sayısı 19'a, toplamda 30'a yükseldi.

Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, değerlendirmeler yapılmadan önce, tüm olgulara yapılacak incelemelerle ilgili, ayrıntılı sözel bilgi verildi ve aynı zamanda yazılı olan bu bilgilerle ilgili onam belgeleri imzalatıldı. Katılım konusunda onam veren hasta ve sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı.

Onam belgesi alındıktan sonra ilk başvuruda, hastalara tedavi öncesi ayrıntılı nörolojik ve nörooftalmolojik bakı, GUP, kraniyal ve orbita MRG ve OKT incelemeleri yapıldı. 1 yıl sonra tüm incelemeler eş zamanlı tekrarlandı. Kontrol grubuna ise nörolojik ve nörooftalmolojik bakı, kraniyal MRG ve OKT incelemeleri yapıldı.

Çalışma literatürdeki örneklerle benzer şekilde etkilenen ve etkilenmeyen göz temelinde yürütüldü. Hasta gruplarında akut ve kronik etkilenen ve etkilenmeyen gözler olduğu için atak etkisi ve subklinik etkilenmeyi daha iyi analiz etmek için karşılaştırma ve korelasyonlar çoğunlukla gözler üzerinden yapıldı.

Nörooftalmolojik Muayene

Akut optik nörit (ON) atağı ile başvuran hastaların, ayrıntılı nörolojik ve nörooftalmolojik muayeneleri DEÜTF Nörooftalmoloji-Nörootoloji Birimi'nde yapıldı. Muayenelerin tümü aynı ortamda ve aynı koşullarda yürütüldü. Görme keskinliği, 1/10' lik Snellen eşeli ile değerlendirildi. Gerekli durumlarda pinholl kullanılarak refraksiyon kusurlarının düzeltilmesi sağlandı, en iyi görme keskinliği elde edilmeye çalışıldı. Olguların görme keskinlikleri; 9/10 ve üstü değerler için normal, 5-9/10 arası orta, 5/10 ve altı değerler için ağır görme kaybı olarak sınıflandırıldı. Uzak görme yanında hastaların yakın ve renkli görmeleri de değerlendirildi. Renkli görme İshihara testi kullanılarak yapıldı. Hastaların 21 İshihara levhasından, okuyabildikleri rakam sayısı renkli görme ölçüm sonucu olarak kaydedildi. 1-7 hata hafif düzeyde, 8-14 hata orta ve 15-21 hata ağır düzeyde kayıp olarak puanlandı. Standart ışık koşullarında pupiller izokori ve pupil feneri ile direkt ve indirekt pupil reaksiyon defektleri (Marcus Gunn pupillası, paradoksal yanıt, rölatif afferent pupil reaksiyon defekti - RAPD) değerlendirildi. Pupiller ve reaksiyonlarının değerlendirilmesi, loş bir odada, karanlık adaptasyonu için bir dakika bekleme sonrası yapıldı. Pupil feneri ile ışık 10 cm mesafeden her bir göze 3 sn olacak şekilde uygulandı ve olabildiğince hızla diğer göze geçirildi. Gözlenen ölçümler var ya da yok şeklinde kaydedildi. Görme alanı muayenesi hem Nörooftalmoloji biriminde kampimetrik, hem de Göz hastalıkları kliniğinde bulunan Humphrey otomatik perimetri cihazı ile yapıldı. Santral 30-2 SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm) algoritması kullanıldı. Görme alanı defektleri; normal, skotom,

konsantrik daralma, altitüdinale defekt ve total kayıp olarak kaydedildi. Direkt oftalmoskopi ile göz dibi her bir göz için ayrı değerlendirildi, pupil dilatasyonu yapılmadı, muayene yapılan ortam karartılarak maksimum pupil dilatasyonu sağlandı. Optik disk, periferik retina ve makula ayrıntılı değerlendirildi. Özellikle optik diskte, papillit ile uyumlu ya da optik atrofiyi işaret eden görünüm olup olmadığı belirlendi.

Ayrıca, görme bozukluğunun oküler motor bozukluktan kaynaklanmadığını belirlemek üzere rutin nörooftalmolojik bakının bir parçası olarak primer pozisyon ve ekzantrik bakışlarda (horizontal ve vertikal planda) konjuge bakış hareketleri ve tek göz hareketleri, istemsiz göz hareketleri, çift görme, oküler dismetri, göz küresi ve göz kapaklarının durumu değerlendirilerek oküler motor sistem hakkında bilgi edinildi.

Görsel Uyarılmış Potansiyeller

Olgularda görsel uyarılmış potansiyel incelemeleri (GUP), karanlık ve sessiz bir odada yapıldı. Çalışma, DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Nörofizyoloji laboratuvarındaki “Nihon Kehden” marka cihazla başlatıldı, ancak cihazın uzun süreli arızası giderilemeyince Ege Nöroimmunoloji Derneğine ait “ MEB- 9204T” marka EMG-EP cihazı ile çalışmaya devam edildi. İnceleme her hastada çalışma başlangıcında ve 1. yılda olmak üzere iki kez yapıldı. İşlem sırasında hastalara yaklaşık 100 cm uzaklıktan 16, 30,60 sn görsel açılı siyah-beyaz dama taşı paternlerinin değişimi ile görsel uyarı verildi. Biyoelektriksel sinyaller 25.000’e kez büyütüldü, cihazın filtreleri 1-100 Hz’e ayarlanmıştı ve gürültüyü otomatik olarak dışlıyordu. Kayıt için gümüş kaplı disk elektrotlar kullanıldı, inter elektrot sinyalleri direnci 3 kW’ın altında tutuldu. Kayıt elektrotları uluslararası 10-20 EEG elektrot yerleştirme sistemine göre Oz’ye yapıştırıldı. 300 msn süpürme zamanı kullanıldı. Elde edilen traseden P100 dalgası belirlenerek tepe latansı ve P100 amplitüdü ölçüldü. Dama taşı değişim paterni 1.9 /sn idi. Kayıtlama oksipital korteks üzerindeki aktif elektrot (Oz) ile, frontal bölgedeki referans elektrot (Fpz) tarafından yapıldı. Değerlendirmeye P 100 latansı ve amplitüd değerleri alındı.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG incelemeleri, DEÜTF Radyoloji Anabilim dalındaki 1,5 tesla gücünde “Philips Interna” cihazı ile yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara kraniyal ve orbita MRG, kontrol grubuna yalnız kraniyal MRG incelemesi yapıldı. Hastalık aktivitesi açısından kontrast tutulumu incelendi. Kontrast madde olarak hastalara, IV 0.1 mmol/kg gadolinyum-DTPA enjeksiyonu yapıldı.

Tüm olgulara tanı aşamasında, IVMP tedavi öncesinde ve 1. yılda MRG incelemesi yapıldı. Kraniyal ve orbita MRG incelemelerinde aşağıdaki sekanslar çalışılarak görüntüler elde edildi:

Kraniyal MRG:

- 1- Transvers proton dansite
- 2- Transvers T2
- 3- Sagittal FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)
- 4- Transvers T1
- 5- Post kontrast transvers T1
- 6- Post kontrast transvers manyetizasyon transferli T1
- 7- 3 boyutlu gradient eko T1 (3D GE T1) (Volumetrik değerlendirme için)

Orbita MRG:

- 1- Transvers T1
- 2- Transvers T2
- 3- Koronal yağ baskılamalı T2
- 4- Post kontrast yağ baskılamalı transvers T1
- 5- Post kontrast yağ baskılamalı koronal T1

Ayrıca hasta ve kontrol grubunda, aynı seansta beyin volüm ölçümü için ek sekans “3 boyutlu gradient eko T1 (3D GE T1)” alındı. Volumetrik değerlendirme, ilk incelemede ve izlemde elde edilen 3D GE T1 ağırlıklı görüntü seti üzerinden yapıldı. Bu amaçla, bir görüntü işleme programı olan Slicer programı kullanıldı. Bu programın editör modülünde, görsel olarak önce tüm görüntü setine etki eden eşik intensite değeri belirlendi. Daha sonra görüntü setinin her bir kesiti üzerinde beyin parankimi işaretlendi. Tüm beyin için işaretleme tamamlandıktan sonra beyin hacmi, yine önceden hazırlanmış bir bilgi işlem programı ile hesaplandı. Hesaplanan hacim, kaudalde kraniyoservikal bileşkeden süperiorda vertekse kadar uzanıyordu. Kraniyoservikal bileşke seviyesi aksiyal kesitlerde serebellar tonsilin en son görüldüğü kesit olarak belirlendi.

Optik Koherans Tomografi

Hasta ve sağlıklı gruba, oftalmoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan “Stratus Optical Coherence Tomography version 6.0.2 (Carl Zeiss Meditec)” marka optik koherans tomografi (OKT) cihazı ile retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizi yapıldı. Bu ölçüm için “Fast RNFL thickness” protokolü kullanıldı. Protokole uygun olarak optik disk çevresinde çapı 3.4 mm olan, diski merkez alan 360 dairesel tarama yapıldı. Bu analiz yöntemi ile bütün gözler

için hem ortalama hem de dört kadrana (süperior, nazal, inferior, temporal) ait sinir lifi kalınlıkları mikrometre (μm) değerinde otomatik olarak hesaplandı. lm süresince video monitöründen izlenerek, gerektiğinde çekim tekrarlanarak, hastanın fiksasyon noktasının işaret noktasında sabit kalması sağlandı. Hastalara ilk atakta tedavi öncesi ve 1 yıl sonraki kontrolde, sağlıklı gruba ise çalışma başlangıcında tek ölçüm yapıldı. Yapılan çalışmalarda retinal sinir lifi tabakası kalınlığının, yaşla birlikte gösterdiği azalma yılda % 0.17 olması nedeniyle OKT stabil ve ideal bir teknik olarak sunulmaktadır (126) . Bu veriye dayanılarak sağlıklı grupta RSLT lm 1 kez yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlendirme için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı tabloları ortalama, standart sapma, ortanca, kesikli değişkenlerin sayı ve yüzdesi olarak verildi. Sürekli değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri normal dağılım koşulu sağlanmadığından Spearman korelasyon analizi ile, ikiden çok bağımsız grupta düzeylerinin karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapılp alfa anlamlılık seviyesi Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımlı gruplarda zaman etkisi sürekli değişkenlerin aralarındaki fark normal dağılım varsayımını sağlamadığı ve örnekleme sayısı az olduğu için gruplar kendi içinde Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin bağımsız gruplarla karşılaştırılmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo exact test ile yorumlandı. Kategorik değişkenler bağımlı gruplarda Mc Nemar testi kullanılarak değerlendirildi. Alfa anlamlılık düzeyi $<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

I- Olgular

Çalışmaya akut optik nörit (ON) atağı geçiren 17 multipl skleroz (MS) ve 6 klinik izole sendrom (KİS) tanısı alan toplam 23 hasta ile yaş uyumlu 15 kontrol olgusu alındı. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunda 38 olgunun yaş ortalaması $29,3 \pm 6,04$ ' idi. MS grubu yaş ortalaması $31 \pm 1,54$; KİS grubu $24,6 \pm 2,71$ ve kontrol grubu $29,4 \pm 1,19$ idi. 17 MS tanılı olgunun 5'inde diğer gözde de önceden geçirilmiş ON atak öyküsü vardı.

Hasta ve kontrol grubu ortalama yaş , cinsiyet oranları ve hastalara ait ortalama hastalık süresi ve ortalama EDSS fonksiyonel görsel skoru **Tablo 1**'de verilmiştir.

	MS (n=17)	KİS (n=6)	Kontrol (n=15)
Ortalama yaş (SD)	31 (± 1.54)	24.6 (± 2.71)	29.4 (± 1.19)
Cinsiyet oranı (K:E)	12 : 5	5 : 1	8 : 7
Ortalama hastalık süresi (SD)	7.5 $\pm$ 5.6 (yıl)	9.3 $\pm$ 4.8 (gün)	-
Ortalama EDSS (SD):			
- etkilenen göz (akut)	1.6 $\pm$ 1.16	1.7 $\pm$ 1.2	-
- etkilenen göz (kronik)	1.4 $\pm$ 0.89	-	-
- etkilenmeyen göz	0.1 $\pm$ 0.31	0.0 $\pm$ 0.0	-
Optik nörit öyküsü:			
- unilateral (akut)	12 (% 70.6)	6 (% 100)	-
- bilateral (akut + kronik)	5 (% 29.4)	-	-

Tablo 1: MS ve KİS hastaları ile kontrol grubunun demografik özellikleri

- Multipl skleroz olgularında ortalama hastalık süresi 7,5 yıldır ($\pm$ SD 5,6). MS olgularının 10'unda hastalık süresi 5 yılın üzerinde, 7'sinde 1-5 yıl arasındaydı.
- Multipl skleroz hastalarında ON atak süresi ortalama 8.3 ± 5.1 gündü.
- Klinik izole sendrom hastalarında ON atak süresi ortalama 9.3 ± 4.8 gündü.

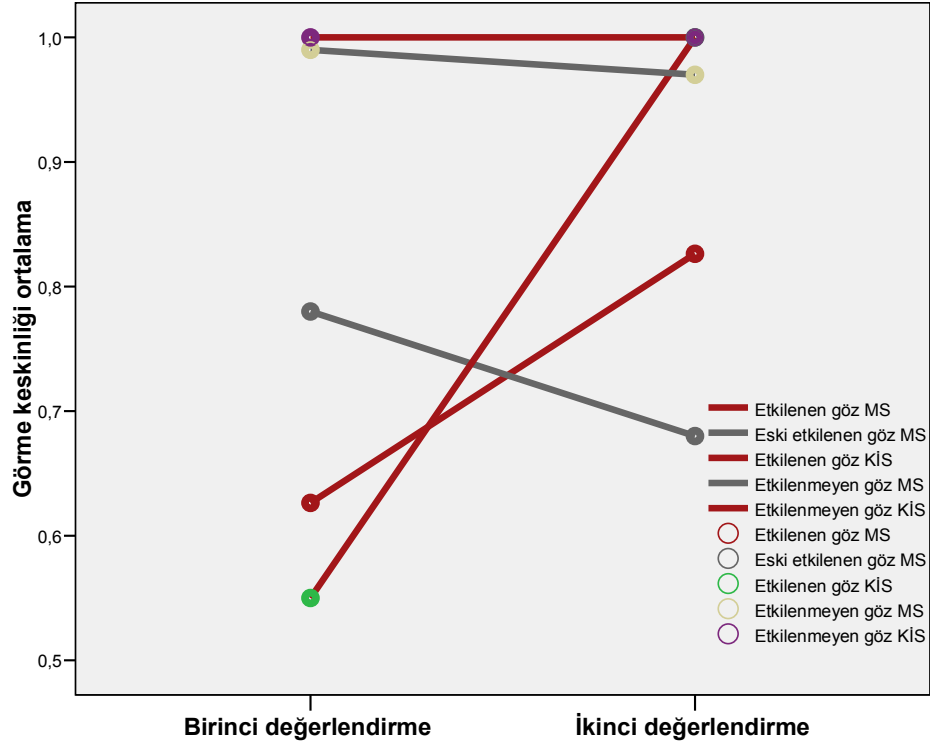
- Hastaların başvuruda yapılan nörolojik değerlendirmesinde, etkilenen gözlerde ortalama EDSS skorları iki grup için yakın değerlerdeydi (MS'te 1.6 ± 1.16 ; KİS'te 1.7 ± 1.2). EDSS skoru KİS'te fonksiyonel alt gruptan görsel tutuluşa aitti. MS grubunda da EDSS'lere yalnızca görsel tutuluştan puan verildi.
- MS ve KİS hastalarında, 1 yıl sonra yapılan değerlendirmede EDSS skorlarının anlamlı ölçüde düştüğü (görsel özürllüğün azaldığı) gözlemlendi. MS grubunda etkilenen gözlerde ilk muayenede EDSS skoru 1.6 ± 1.16 iken 1 yıl sonraki kontrolde 1.1 ± 0.8 'e düştüğü ($p=0.031$); KİS grubunda ise atakta 1.7 ± 1.2 iken 1 yıl sonra 0.6 ± 0.7 'ye düştüğü ($p=0.038$) gözlemlendi.
- EDSS görsel skorunda bir yıllık değişim ile ortalama toplam kadran değişimi arası ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.017$, $r=0.540$).

II- Nörooftalmolojik Bulgular

- Çalışmaya alınan hastaların atak sırasındaki muayenelerinde tümünde nörooftalmolojik anormallik vardı (% 100).
- Kontrol grubunda tüm nörooftalmolojik muayeneler olağandı.

II. 1. Görme keskinliği (GK):

- Görme keskinliği (GK), çoğunlukla iki grupta da (MS ve KİS) atak sırasında orta ve ağır düzeyde bozulmuştu (**Tablo 4**).
- Multipl skleroz grubunda akut ON'li 17 gözün 4'ünde (% 23.5) ağır , 11'inde (% 64.7) orta düzeyde görme fonksiyonlarında bozukluk saptandı, 2 gözde (% 11.8) GK atak sırasında normaldi. KİS grubunda ki hastaların ilk muayenelerinde GK, akut ON'li 6 gözün 3'ünde (% 50) ağır, 3'ünde (% 50) ise orta düzeyde olmak üzere tümünde bozulmuştu.
- Multipl skleroz hastalarının 17'sinden 2'sinde çalışmaya alındıktan çok kısa bir süre sonra diğer gözde de, GK'ni orta düzeyde etkileyen akut ON atağı gelişti.
- Tüm hasta grubunda (MS ve KİS), atak döneminde etkilenen ve etkilenmeyen gözlerle kontrol gözler arasında GK'nin anlamlı biçimde farklı olduğu görüldü ($p<0.001$).
- İki hasta grubunda da, GK'nin 1 yıllık değişimine bakıldığında akut etkilenen MS ve KİS gözlerinde görme keskinliğinin düzelmesi yönünde anlamlı bir değişim izlendi (MS için $p=0.001$; KİS için $p=0.027$) (**Tablo 2**).
- İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, önceden etkilenmiş MS gözlerinde görsel kötüleşmenin devam ettiği, etkilenmeyen MS gözlerinde de sinsi bir kötüleşmenin olduğu izlendi ($p=0.317$, $p=0.317$) (**Grafik 1**).



Grafik 1: Görme keskinliği ortalama değerlerinin gruplara göre etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde 1 yıllık değişimi

Görme keskinliği	1. değerlendirme	2. değerlendirme	"p" değeri
Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	0.6 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.001
Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0,317
Etkilenmeyen göz MS (n=10)	0.9 ± 0.03	0.9 ± 0.06	0,317
Etkilenen göz KİS (n=6)	0.5 ± 0.2	1 ± 0.0	0.027
Etkilenmeyen göz KİS (n=6)	1 ± 0.0	1 ± 0.0	1.00

Tablo 2: Görme keskinliğinin etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde gruplara göre dağılımı; ilk ve ikinci değerlendirmeler arası değişimi
(Wilcoxon test kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ üzerinden değerlendirildi)

II. 2. Renkli görme (RG):

- Renkli görme (RG), iki hasta grubunda da atak sırasında sıklıkla bozulmuştu. Ölçümler İshihara testinde, toplam 21 kart üzerinden yapıldı. Değerlendirmede hata sayısı göz önüne alınarak ortalama hata sayısı hesaplandı (**Tablo 4**).

Renkli görme	1. değerlendirme	2. değerlendirme	“p” değeri
Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	6.7 ± 8.6	3.8 ± 6.5	0.020
Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	7.6 ± 10.5	7.4 ± 9.2	1.00
Etkilenmeyen göz MS (n=10)	0.0 ± 0.0	0.5 ± 1.5	0.317
Etkilenen göz KİS (n=6)	5.6 ± 6.5	0.3 ± 0.8	0.068
Etkilenmeyen göz KİS (n=6)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.00

Tablo 3: Renkli görmenin, etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde gruplara göre dağılımı; ilk ve ikinci değerlendirmeler arası değişimi

(Wilcoxon test kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ üzerinden değerlendirildi)

- Bir yıllık değişime bakıldığında; etkilenen MS gözlerinde RG’de anlamlılık düzeyine ulaşan (**p=0.020**), KİS olgularının etkilenen gözlerinde ise anlamlılığa ulaşmayan bir düzelme gözlemlendi (**p= 0.068**).

II. 3. Görme alanı (GA):

- Tüm hasta gruplarında (MS ve KİS), etkilenen, etkilenmeyen ve kontrol gözler arasında, GA çizimlerinin anlamlı biçimde farklı olduğu görüldü (**p< 0.001**).
- Görme alanı değerlendirmesinde, akut etkilenen 19 MS gözünün 10’unda (% 52.6) anormallik vardı. Önceden etkilenmiş 5 MS gözünün 3’ünde (% 60) , etkilenmeyen 10 MS gözünün yalnızca 1’inde (% 10) ılımlı konsantrik daralma biçiminde GA anormalliği vardı.
- Klinik izole sendrom grubunda 6 etkilenen gözün üçünde (% 50); 1’i tam kayıp, 1’i santral skotoma, 1’ide altitudinal defekt olmak üzere GA anormalliği saptandı. Diğer etkilenen 3 gözde GA anormalliği bulunmadı (% 50).
- Hastaların 1 yıl sonra ki kontrollerinde GA çizimlerinde düzelme izlendi. İlk değerlendirmede etkilenen 19 MS gözünün 10’unda (% 52) anormallik saptanmış iken ikinci değerlendirmede 7 gözde (% 37.6) GA anormalliği vardı. Önceden etkilenmiş 5 MS gözünde GA değişikliği yoktu. İlk değerlendirmede etkilenmeyen 10 MS gözünün 9’unda GA normal

iken, 1 yıl sonra ki değerlendirmede 8'inde GA normal bulundu. Bir başka deyişle klinik olarak herhangi bir ON atağı söz konusu olmadığı halde süreç içerisinde etkilenmemiş bir gözde daha GA anormalliği olduğu belirlendi.

- Klinik izole sendrom hastalarının ikinci değerlendirmesinde, etkilenen ve etkilenmeyen tüm gözlerde (12 gözde) GA normal bulundu. Bir başka deyişle, ON atağında etkilenen 3 gözün GA anormalliği tam olarak düzelmişti.
- Tüm olgularda (MS ve KİS) ilk ve ikinci değerlendirmelerde GA iyileşmeleri saptanmasına karşın, istatistiksel değerlendirmelerde bu iyileşmelerin anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ($p=0.375$).

II. 4. RAPD:

- Tüm hasta grubunda (MS ve KİS), etkilenen ve etkilenmeyen gözler kontrol gözler ile karşılaştırıldığında RAPD varlığı açısından anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$).
- Akut ON atağı sırasında etkilenen MS gözlerinin büyük bir çoğunluğunda (19 gözün 17'sinde, % 89.5) RAPD pozitifliği saptandı. Önceden etkilenmiş tüm MS gözlerinde de RAPD pozitifliği (% 100). Buna karşın etkilenmeyen MS gözlerinin hiçbirinde RAPD'ye rastlanmadı.
- Klinik izole sendrom olgularında ON atağı sırasında, etkilenen 6 gözün 5'inde (% 83.3) RAPD pozitif saptandı. Etkilenmeyen gözlerde RAPD'ye rastlanmadı.
- Tüm hasta grubunda (MS ve KİS), ilk ve ikinci değerlendirmelerde RAPD değişikliği gözden geçirildiğinde; akut ON atağı geçiren MS gözlerinden yalnızca 1'inde RAPD'nin düzeldiği, daha önce ON geçirmiş olan MS gözlerinde ise değişiklik olmadığı, etkilenmeyen MS gözlerinde ise 1 gözde süreç içerisinde RAPD geliştiği görüldü. KİS olgularında da ilk değerlendirmede RAPD saptanan 5 gözden 3'ünde RAPD'nin kaybolduğu görüldü.
- Tüm hasta grubunda (MS ve KİS), iki değerlendirme arasında tanımlanan değişimlere istatistiksel açıdan yaklaşıldığında değişikliğin anlamlı olmadığı görüldü ($p=1.00$; $p= 0.625$).

II. 5. Göz dibi (GD) :

- Tüm hasta grubunda (MS ve KİS), etkilenen ve etkilenmeyen gözler kontrol gözler ile karşılaştırıldığında GD patolojisi açısından anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$).
- Akut etkilenen 19 MS gözünün 10'u göz dibi açısından normal (%52.6), 9'u soluk ya da atrofik bulundu (% 47.4). Geçmişte ON öyküsü olan 5 gözün yalnızca 1'i (% 20) normaldi.

- Klinik izole sendrom grubunda akut etkilenen 6 gözün tümü GD açısından başvuruda normal bulundu.
- Etkilenmeyen 10 MS gözünün yalnızca 1'inde göz dibinde optik disk soluk bulundu, etkilenmeyen KİS gözlerinin ise hepsi normal olarak değerlendirildi.
- Göz dibi incelemesinde, optik disk görünümünün her bir grup için ayrı ayrı, bir yıl ara ile iki değerlendirmesinde farklılık araştırıldığında , etkilenen gözlerde ikinci değerlendirmede birinciye göre anlamlı ölçüde değişim saptandı (**p=0.016**).

	MS (n=17)	KİS (n=6)	Kontrol (n=15)
Görme keskinliği:			
- 5/10 $\geq$ ise ağır	4 (% 23.5)	3 (% 50)	-
- 5-9 / 10 ise orta	11 (% 64.7)	3 (% 50)	-
- 9/10 $\leq$ ise normal	2 (% 11.8)	-	15 (% 100)
Renkli görme:			
- 1-7 hata ise hafif	2 (% 11.8)	2 (% 33.3)	-
- 8-14 hata ise orta	2 (% 11.8)	1 (% 16.7)	-
- 15-21 hata ise ağır	6 (% 35.3)	1 (% 16.7)	-
- normal	7 (% 41.2)	2 (% 33.3)	15 (% 100)
Görme alanı:			
- normal	6 (% 35.3)	3 (% 50)	15 (% 100)
- skotom	1 (% 5.9)	1 (% 16.7)	-
- konsantrik	5 (% 29.4)	-	-
daralma			
- altitudinal defekt	1 (% 5.9)	1 (% 16.7)	-
- total kayıp	4 (% 23.5)	1 (% 16.7)	-
RAPD:			
- var	16 (% 94.1)	5 (% 83.3)	-
- yok	1 (% 5.9)	1 (% 16.7)	15 (% 100)
Göz dibi:			
- normal	9 (% 52.2)	5 (% 83)	15 (% 100)
- soluk, atrofik	8 (% 47.8)	1 (% 17)	-
- papilödem	-	-	-

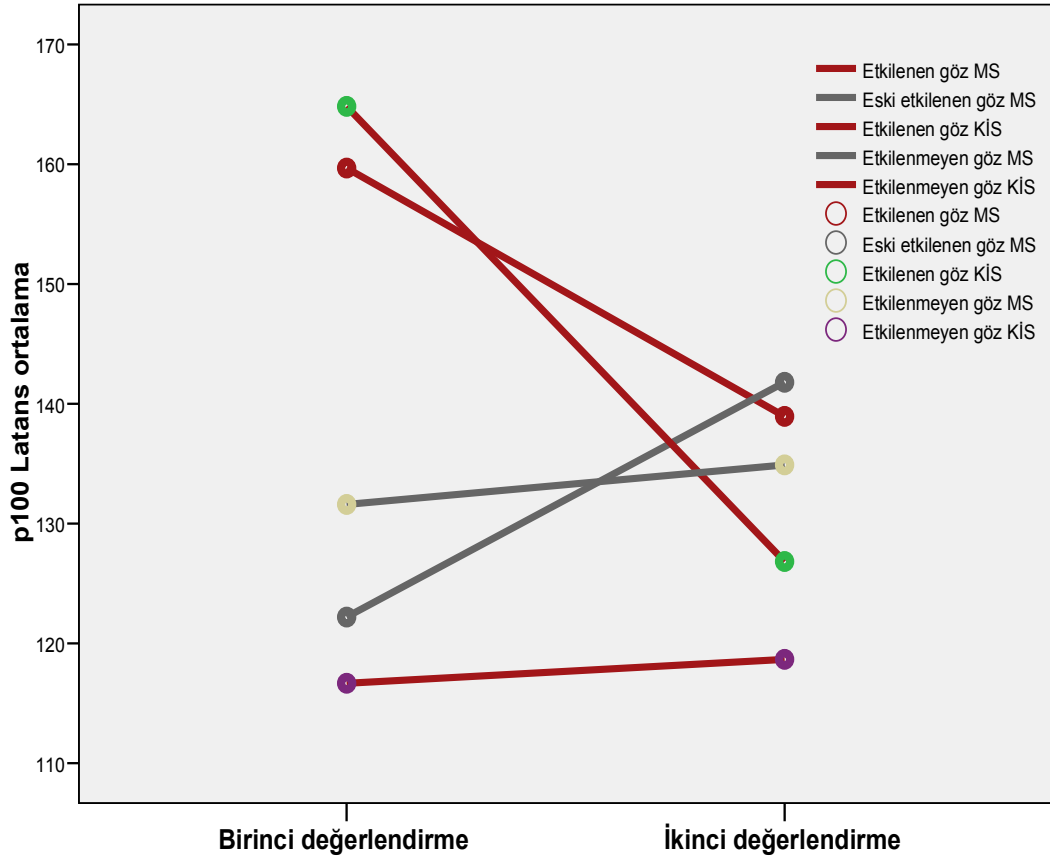
Tablo 4: MS ve KİS hastaları ile kontrol grubunda nörooftalmolojik bulgular

III- Görsel Uyarılmış Potansiyeller

- Akut ON atağı sırasında her iki grupta da etkilenen 25 gözün 22'sinde GUP'da, P100 latanslarında uzama biçiminde anormallik saptandı (MS % 75.7 ; KİS % 24.3).
- Etkilenmeyen 10 MS gözünün 9'unda ve KİS grubunda etkilenmeyen 6 gözün 2'sinde GUP anormalliği bulundu.

P100 latans değerleri	1. değerlendirme (msn)	2. değerlendirme (msn)	"p" değeri
Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	159 ± 31.4	138 ± 21.4	0.002
Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	122 ± 19.2	141± 29.2	0.345
Etkilenmeyen göz MS (n=10)	131 ± 12.4	134 ± 21.8	0.959
Etkilenen göz KİS (n=6)	164 ± 38.7	126 ± 8.3	0.046
Etkilenmeyen göz KİS (n=6)	116 ± 9.3	118 ± 6.7	0.344

Tablo 5: P100 latans ortalamalarının, etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde gruplara göre dağılımı; ilk ve ikinci değerlendirmeler arası değişimi
(Wilcoxon test kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ üzerinden değerlendirildi)

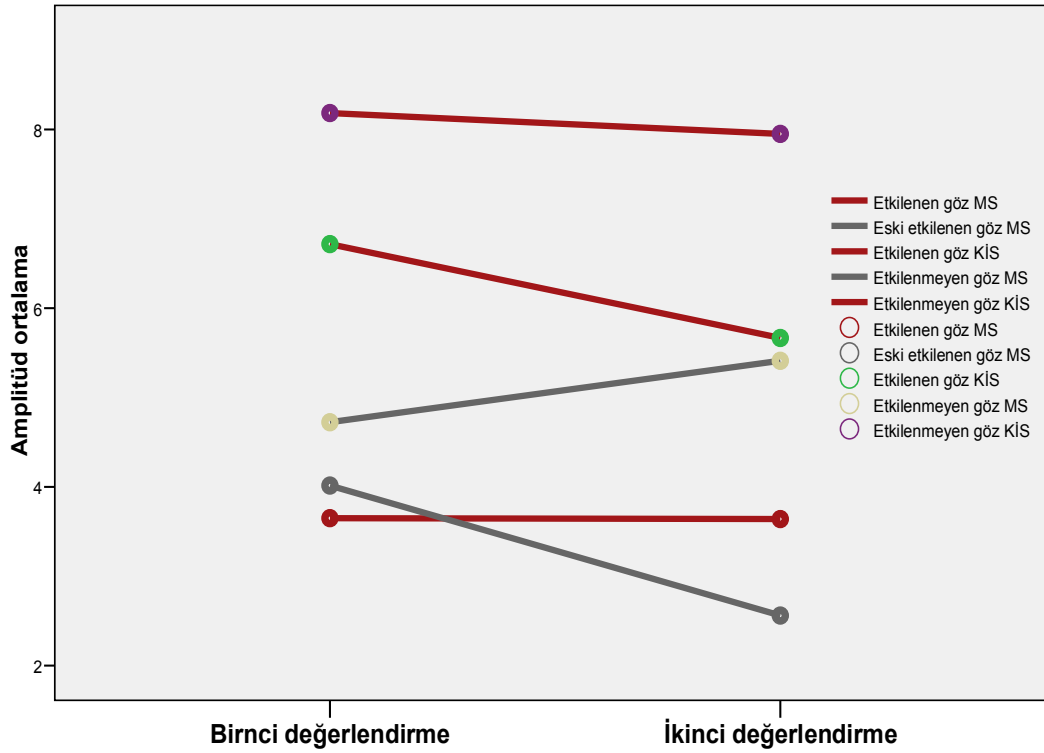


Grafık 2: P100 ortalama latans değerlerinin gruplara göre etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde 1 yıllık değişimi

- Tüm hasta gruplarında (MS ve KİS), ON atağı sırasında etkilenen gözlerin P100 latans değerlerinin, 1 yıl sonraki kontrolde anlamlı ölçüde düştüğü (latanslarda kısalma) gözlemlendi ($p=0.002$; $p=0.046$).
- Her iki hasta grubunda etkilenmeyen gözlerde ve daha önce ON geçirmiş olan MS gözlerinde P100 latansı değerlerinin 1 yıl içinde anlamlı değişiklik göstermediği saptandı.

P100 amplitüd değerleri	1. değerlendirme	2. değerlendirme	“p” değeri
Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	3.64 ± 1.5	3.64 ± 3	0.629
Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	4.01 ± 1.2	2.5 ± 3.2	0.273
Etkilenmeyen göz MS (n=10)	4.7 ± 3.3	5.4 ± 5.3	0.594
Etkilenen göz KİS (n=6)	6.7 ± 2.9	5.6 ± 3.3	0.046
Etkilenmeyen göz KİS (n=6)	8.1 ± 3.5	7.9 ± 3.1	0.463

Tablo 6: P100 ortalama amplitüd değerlerinin, etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde gruplara göre dağılımı; ilk ve ikinci değerlendirmeler arası değişimi
(Wilcoxon test kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ üzerinden değerlendirildi)



Grafik 3: P100 ortalama amplitüd değerlerinin gruplara göre etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde 1 yıllık değişimi

- Etkilenen tüm gözlerde amplitüd değerleri düşme eğiliminde olup, ancak KİS grubunda bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktaydı ($p=0,046$).
- Önceden etkilenmiş MS gözlerinde amplitüd değerlerinde belirgin düşme gözlemlenmesine karşın bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ($p=0.273$).
- Etkilenmeyen MS ve KİS gözlerinde ise amplitüd değerlerinde belirgin değişiklik gözlenmedi.

IV- Manyetik Rezonans Görüntüleme

- Tüm hastaların (MS ve KİS) kraniyal MRG incelemelerinde, MS olgularında sıklıkla rastlanılan türde T2 serilerde periventriküler yoğunlukta, dağınık yerleşimli hiperintens lezyonlar saptandı. MS tanılı 17 olgunun, 12'sinde atakta yapılan beyin MRG incelemesinde bu lezyonlarda kontrast tutulumu yoktu. 5 olguda ise lezyonların bir kısmında kontrast tutulumu saptandı. KİS grubunda da yalnızca 1 olguda beyin MRG incelemesinde kontrast tutulumu mevcuttu, 4 olguda kontrast tutulumu saptanmadı.

Orbita MRG I	normal	hiperintensite	hiperintensite ve kontrast (+)	ince, atrofik
Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	5 (% 26.3)	5 (% 26.3)	9 (% 47.4)	0 (% 0)
Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	3 (% 60)	1 (% 20)	0 (% 0)	1 (% 20)
Etkilenmeyen göz MS (n=10)	9 (% 90)	0 (% 0)	1 (% 10)	0 (% 0)
Etkilenen göz KİS (n=5)	1 (% 20)	2 (% 40)	2 (% 40)	0 (% 0)
Etkilenmeyen göz KİS (n=5)	4 (% 80)	1 (% 20)	0 (% 0)	0 (% 0)

Tablo 7: Hasta gruplarında orbita MRG bulgularının atakta IVMP tedavi öncesi gözlere göre dağılımı

- Tüm hastaların ilk değerlendirmelerinde, orbita MRG 'de etkilenen gözlerde optik sinir anormalliklerinin etkilenmeyen gözlerden anlamlı ölçüde farklı olduğu saptandı ($p=0,007$).

Orbita MRG II	normal	hiperintensite	ince, atrofik
Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	4 (% 21.1)	6 (% 31.6)	9 (% 47.4)
Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	1 (% 20)	1 (% 20)	3 (% 60)
Etkilenmeyen göz MS (n=10)	10 (% 100)	-	-
Etkilenen göz KİS (n=5)	-	4 (% 80)	1 (% 20)
Etkilenmeyen göz KİS (n=5)	3 (% 60)	-	2 (% 40)

Tablo 8: Hasta gruplarında orbita MRG bulgularının ataktan bir yıl sonra gözlere göre dağılımı (Hastaların 1. yıl kontrolünde yapılan orbita MRG incelemelerinde kontrast tutulumu saptanmadı.)

Orbita MRG değişimi	Yok-yok	Yok-var	Var-var
Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	1 (% 5.3)	4 (% 21.1)	14 (% 73.7)
Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	1 (% 20)	2 (% 40)	2 (% 40)
Etkilenmeyen göz MS (n=10)	9 (% 90)	-	1 (% 10)
Etkilenen göz KİS (n=5)	-	1 (% 20)	4 (% 80)
Etkilenmeyen göz KİS (n=5)	3 (% 50)	1 (% 25)	1 (% 25)

Tablo 9: Orbita MRG bulgularının bir yıllık süreçte gözlere göre değişimi

- Orbita MRG’de optik sinire ilişkin anormallikler; optik sinirde kontrast tutan ya da tutmayan hiperintens lezyonlar ya da optik atrofiyi yansıtan optik sinir incilmesi biçiminde saptanmıştır. ON atağı sırasında yapılan değerlendirmelerde MS olgularında yeni etkilenmiş gözlerde % 73.5, eskiden ON geçirilmiş olan gözlerde % 40, KİS olgularında ise % 80 oranında optik sinir anormalliği belirlenmiştir.
- Birinci değerlendirmelerde yalnızca önceden ON geçirmiş olan MS gözünde optik atrofi saptanmış (% 20), yeni etkilenen MS’li ve KİS’li hasta gözlerinde optik atrofi saptanmamıştır. Bir yıl sonraki ikinci değerlendirmelerde MS’li hastalarda orbital MRG anormalliği % 79’a, KİS’li hastalarda % 100’e yükselmiştir. Atak döneminde bu olgularda saptanmayan optik atrofi 1 yıl sonra MS hastalarında % 47.4, KİS’li hastalarda % 20 oranında saptanmıştır. Önceden ON geçirmiş olan gözlerde de atrofi oranı % 60’a yükselmiştir.

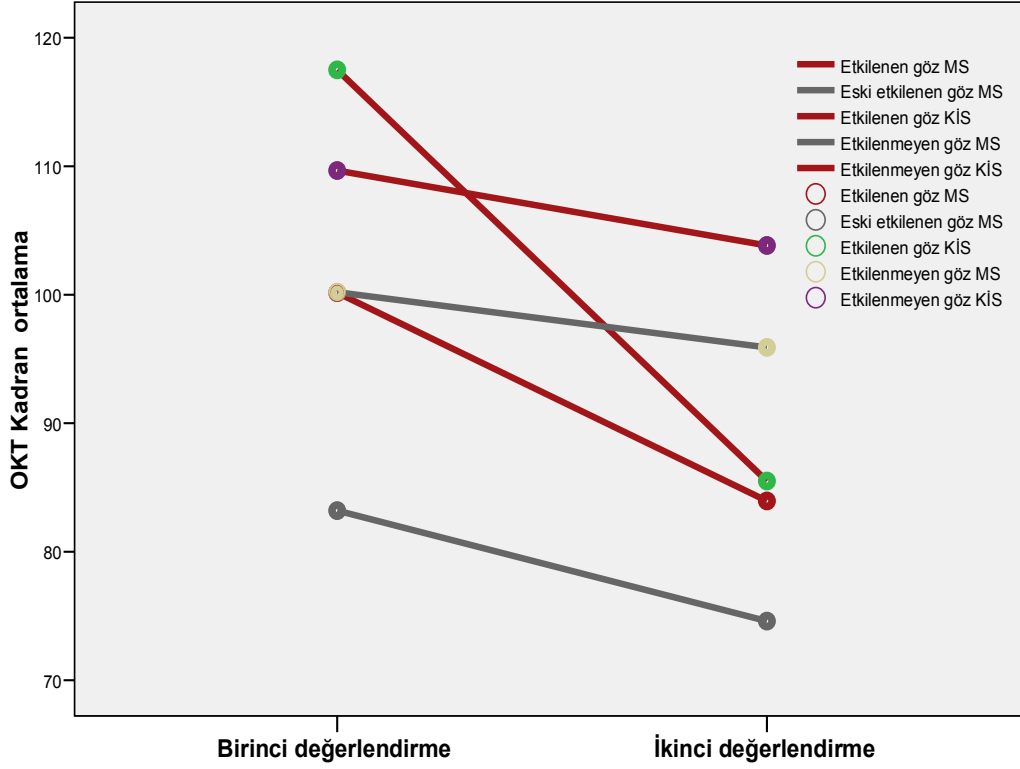
V- Retinal Sinir Lifi Tabakası Ölçümleri

- Tüm hastalara atakta ve 1 yıl sonraki kontrolde, her iki gözde ayrı ayrı retinal sinir lifi tabakası kalınlık ölçümü yapıldı.
- Ortalama ve korelasyonlar her bir grupta ayrı olmak üzere etkilenen akut, etkilenen kronik, etkilenmeyen ve kontrol göz şeklinde ayrılarak yapıldı. 46 hasta, 30 kontrol göz vardı.

OKT kadranlar	Kontrol göz (n=30)	Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	Etkilenmeyen göz MS (n=10)	Etkilenen göz KİS (n=6)	Etkilenmeyen göz KİS (n=6)
Süperior I (µm,SD)		120 ± 21.8	108 ± 26.8	122 ± 18.1	147 ± 61.2	124 ± 13.7
Süperior II (µm,SD)	134 ± 14.4	105 ± 23	96 ± 18.4	117 ± 17.4	102 ± 28.7	122 ± 13.7
Nazal I (µm,SD)		86 ± 29.5	67 ± 20.9	90 ± 33.2	103 ± 58.9	100 ± 30.6
Nazal II (µm,SD)	84 ± 17.1	71 ± 25.2	58 ± 29.2	77 ± 27.3	73 ± 18.8	84 ± 12.5
İnferior I (µm,SD)		128 ± 31	104 ± 33	125 ± 12.6	130 ± 25.9	143 ± 15.5
İnferior II (µm,SD)	130 ± 25.6	103 ± 31.3	90 ± 37.2	123 ± 20.8	110 ± 21.8	129 ± 19.7
Temporal I (µm,SD)		65 ± 18.9	55 ± 17.2	64 ± 11.9	91 ± 31.9	72 ± 7.2
Temporal II (µm,SD)	69 ± 11.07	54 ± 18.6	55 ± 13.6	68 ± 19.2	57 ± 8.3	81 ± 7.9
Toplam ort. I (µm,SD)		100 ± 21.6	83 ± 19.9	100 ± 11.2	117 ± 38.9	109 ± 9.9
Toplam ort. II (µm,SD)	104 ± 10.4	83 ± 20.7	74 ± 21.3	95 ± 9.8	85 ± 14.2	103 ± 6.1

Tablo 10: RSLT kalınlık ölçümlerinin atakta ve 1.yıl sonraki kontrolde gruplarda etkilenen ve etkilenmeyen gözlere göre dağılımı

- İlk değerlendirmelerde tüm olgu grupları içinde, en düşük ortalama RSLT kalınlığı MS'li kronik gözlerde ($83 \pm 19.9 \mu\text{m}$), en yüksek değer ise KİS'li olguların etkilenen gözlerinde ($117 \pm 38.9 \mu\text{m}$) saptandı.
- Akut etkilenen MS gözleri ile etkilenmeyen MS gözlerinin ortalama RSLT kalınlıkları hemen hemen aynıydı ($p > 0.05$).
- KİS grubunda etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde ortalama RSLT kalınlığı, MS grubu ve kontrollerden yüksek bulundu.
- Hasta grupları ile sağlıklı kontrollerin RSLT kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir kalınlık farkı saptanmadı ($p > 0.05$).
- Bir yıl sonraki değerlendirmelerde ortalama RSLT kalınlığı birinci değerlendirmede olduğu gibi yine önceden ON atağı geçirmiş MS'li hasta gözlerinde en düşük saptandı ($74 \pm 21.3 \mu\text{m}$). En yüksek RSLT kalınlığı değerleri ise bu kez etkilenmemiş MS ve KİS'li hasta gözlerindeydi ($95 \pm 9.8 \mu\text{m}$ ve $103 \pm 6.1 \mu\text{m}$).
- Multipl skleroz ve KİS hastalarının optik nörit atağı sırasında yapılan OKT incelemelerinde, etkilenen gözlerden elde edilen RSLT kalınlığı değerlerinin bir yıl sonraki kontrolde anlamlı ölçüde düştüğü (RSLT kalınlığının incelenmesi) gözlemlendi (**$p = 0.001$** ve **$p = 0.046$**). Etkilenmeyen ve daha önce etkilenmiş olan gözlerin RSLT kalınlığı değerlerinin görünürde düşmesine karşın istatistiksel anlamlılık göstermediği görüldü ($p = 0.225$, $p = 0.185$, $p = 0.172$).
- Ataktan bir yıl sonra, tüm hasta gözler kontrol grubuna ait gözler ile karşılaştırıldığında nazal kadranda hariç, diğer tüm kadrarlarda ortalama RSLT kalınlığında kayıp vardı, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (**$p < 0.001$** , $p = 0.099$, **$p = 0.020$** , **$p < 0.001$** , **$p < 0.001$**).
- Tüm hastaların atakta ve bir yıl sonrası, etkilenen ve etkilenmeyen gözlerin karşılaştırılmasında temporal kadranda belirgin olmak üzere, tüm gözde toplam ortalama RSLT kalınlığının anlamlı ölçüde azaldığı görüldü (**$p = 0.009$**).



Grafik 4: Optik koherans tomografi ile ölçülen RSLT ortalama toplam kadran değerinin atakta ve birinci yılda gözlere göre değişimi

- Multipl skleroz hastalarında ataktan bir yıl sonra , etkilenen gözlerin OKT incelemelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasında; superior, temporal kadran ve toplam kadran ortalama değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde azaldığı görüldü (Tablo 11).

	süperior 2	nazal 2	inferior 2	temporal 2	top. ort 2
<i>P</i>	< 0.001	.026	.005	.001	< 0.001

Tablo 11: Etkilenen MS gözlerinin RSLT kalınlık ölçümlerinin her bir kadran ve toplamda sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

(Kruskal Wallis testi kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.005$ üzerinden değerlendirildi)

- Multipl skleroz hastalarında ataktan bir yıl sonra, yeni ON atağı öncesinde etkilenmiş (kronik) olan gözlerin RSLT kalınlık ölçümlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasında inferior, superior, temporal ve nazal kadrarlarda bir başka deyişle tüm önceden etkilenmiş

gözlerde toplam ortalama RSLT kalınlığı sağlıklı kontrollere göre azalmaktaydı, ancak bunun yalnız süperior ve toplam kadran ortalama değerinde istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görüldü (**Tablo 12**).

	süperior 2	nazal 2	inferior 2	temporal 2	top. ort 2
<i>p</i>	.002	.053	.032	.030	.004

Tablo 12: Kronik dönemdeki MS gözlerinin RSLT kalınlık ölçümlerinin her bir kadran ve toplamda sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

(Kruskal Wallis testi kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.005$ üzerinden değerlendirildi)

- Klinik izole sendrom hastalarında ataktan bir yıl sonra, etkilenmiş olan gözlerin OKT incelemelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmasında; tüm kadrarlarda RSLT kalınlığının azaldığı görüldü. Süperior kadranda RSLT kalınlık değişimi sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktaydı (**Tablo 13**).

	süperior 2	nazal 2	inferior 2	temporal 2	top. ort 2
<i>p</i>	.002	.195	.085	.015	.007

Tablo 13: Etkilenen KİS gözlerinin RSLT kalınlık ölçümlerinin her bir kadran ve toplamda sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

(Kruskal Wallis testi kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.005$ üzerinden değerlendirildi)

- Klinik izole senrom hastalarında ataktan bir yıl sonra, etkilenmemiş olan gözlerin OKT incelemelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırmasında; yalnızca temporal kadrarlarda ortalama RSLT kalınlığının sağlıklı kontrollere göre anlamlılığa yaklaştığı görüldü (**Tablo 14**).

	süperior 2	nazal 2	inferior 2	temporal 2	top. ort 2
<i>p</i>	.071	.932	.750	.018	.983

Tablo 14: Etkilenmeyen KİS gözlerinin RSLT kalınlık ölçümlerinin her bir kadran ve toplamda sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması

(Kruskal Wallis testi kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.005$ üzerinden değerlendirildi)

- Tüm hastalarda ataktan bir yıl sonrası, sağlıklı kontrollerle etkilenen ve etkilenmeyen gözlerin OKT incelemesinin karşılaştırmasında temporal ve superior kadrarlarda belirgin

olmak üzere, tüm gözlerde toplam ortalama RSLT kalınlığının anlamlı ölçüde azaldığı görüldü. Nazal ve inferior kadranlarda azalmanın anlamlı düzeye ulaşmadığı belirlendi (Tablo 15).

	süperior 2	nazal 2	inferior 2	temporal 2	top. ort 2
<i>P</i>	< 0.001	.099	.020	< 0.001	< 0.001

Tablo 15: Tüm hasta gözlerin birinci yılda kontrol grubuyla karşılaştırılması
(Kruskal Wallis testi kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.005$ üzerinden değerlendirildi)

	süperior kadran değişimi	nazal kadran değişimi	inferior kadran değişimi	temporal kadran değişimi	toplam ort. kadran değişimi
Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	p= 0,011	p= 0,007	p= 0,010	p= 0,003	p= 0,001
Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	p= 0,080	p= 0,465	p= 0,893	p= 0,715	p= 0,225
Etkilenmeyen göz MS (n=10)	p= 0,116	p= 0,202	p= 0,720	p= 0,720	p= 0,185
Etkilenen göz KİS (n=6)	p= 0,878	p= 0,249	p= 0,046	p= 0,028	p= 0,046
Etkilenmeyen göz KİS (n=6)	p= 0,528	p= 0,116	p= 0,104	p= 0,043	p= 0,172

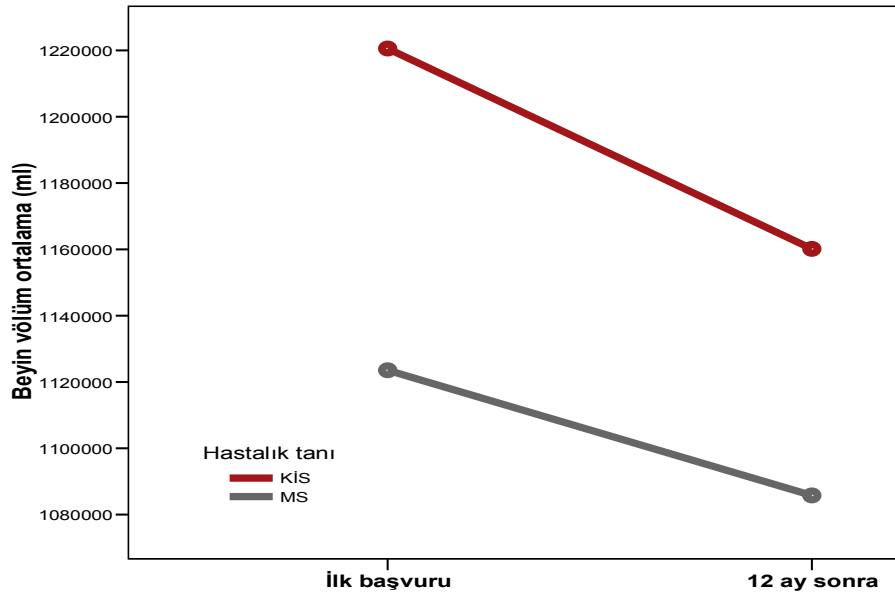
Tablo 16: Etkilenen ve etkilenmeyen gözlerin ilk ve ikinci değerlendirme arası değişimi

- Multipl sklerozlu akut etkilenen gözlere ait tüm kadrarlarda RSLT incelmesi değişimi anlamlıydı.
- Etkilenen KİS gözlerinde incelme inferior, temporal ve toplam kadrar ortalama değişiminde anlamlı saptandı ($p= 0.046$, $p= 0.028$, $p= 0.046$).
- Etkilenmeyen gözlerde ise KİS grubunda, temporal kadranda RSLT incelmesi diğerlerine göre anlamlı bulundu ($p=0.043$).
- Gruplara ait diğer gözlerde ise RSLT’de bir yıllık süreçte grafiğe göre düşme görölse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu.
- Kadrarların karşılaştırmasında en sıklıkla ve belirgin RSLT incelmesinin temporal kadranda olduğu görüldü ($p=0.003$, $p=0.028$, $p=0.043$).

VI. Manyetik Rezonans Görüntüleme Volüm Çalışmaları

Beyin total volüm ort.	1. değerlendirme (mm ³)	2. değerlendirme (mm ³)	“ <i>p</i> ”
MS grubu (n=17)	1123553,53±89665,4	1085778,51±105765,6	p < 0.001
KİS grubu (n=5)	1220571,63±136812,3	1160141,57±121235,3	p < 0.001
Kontrol grubu (n=15)	1218757,54±94681,6	-	-

Tablo 17: Gruplara göre atakta ve kontrolde ölçülen beyin volüm değerlerinin mm³ cinsinden ortalama değerleri (*Wilcoxon test kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.005$ üzerinden değerlendirildi*)



Grafik 5: Beyin total volüm değerlerinin gruplara göre bir yıllık süreçte değişimi

- Tüm hasta gruplarında ON atağı sırasında MRG’de saptanan total beyin volümü değerlerinin bir yıl sonrasında yapılan değerlendirmede anlamlı ölçüde düştüğü (total beyin volümünün azaldığı) gözlemlendi.
- İlk değerlendirmede, beyin volüm ölçümlerinde en düşük değerin MS grubunda olduğu görüldü. KİS grubu beyin volüm ölçümleri kontrol grubuna benzerlik göstermekteydi.
- Atakta beyin volüm ölçümleri incelendiğinde, kontrol grubu ile kıyaslandığında MS grubunda anlamlı ilişki varken ($p=0.026$), KİS grubunda anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0.999$).
- Atakta MS grubunun KİS grubu ile karşılaştırılmasında farklılık olmakla birlikte anlamlılığa ulaşmıyordu ($p=0.143$).
- Bir yıl sonraki beyin volüm ölçüm değerlerinde ki düşüş, MS ($p< 0.001$) ve KİS ($p< 0.001$) grupları için yüksek anlamlılık göstermekteydi. Bu düşüş sayısal olarak KİS grubunda daha belirgindi.
- Bir yıl sonraki beyin volüm ölçümleri incelendiğinde MS grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ilk değerlendirmeye göre daha belirgin farklılık saptandı ($p=0.003$). Oysa MS ve KİS gruplarının ($p=0,345$), KİS ve kontrol gruplarının ($p=0,522$) karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

VII- Korelasyonlar

VII. 1. Hastalık süresi ile nörooftalmolojik bulgular, GUP, MRG ve OKT verilerinin korelasyonu

- Hastalık süresi korelasyonları, klinik izole sendrom grubundaki tüm hastalar atak döneminde olup yeni tanı aldığı için, yalnızca MS hasta grubunda yapıldı.
- Birinci ve ikinci değerlendirmeler arasında görme keskinliği ve pupiller ışık reaksiyonlarındaki farklılıklar ile hastalık süresi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.
- Göz dibi görünümündeki farklılık ile hastalık süresi arasında anlamlılığa ulaşmayan bir ilişki olabileceği dikkati çekti (**p=0.061**). Bir başka deyişle hastalık süresi uzadıkça 1 yıl içindeki göz dibi değişiminin daha belirgin olabileceği işaret ediliyordu.
- Hastalık süresinin, P100 latans ve amplitüd değişimi üzerine etkisine bakıldığında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.862, r= -0.043; p=0.291, r= 0.292).
- Etkilenen tüm gözlerde hastalık süresi ile temporal kadran değişimi arasında anlamlı ilişki mevcuttu (**p= 0.018**, r= 0.470).
- Hastalık süresi ile toplam kadran değişimi (p=0.198, r= 0.267) ve beyin volüm değişimi (p=0.709, r= -0.092) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

VII. 2. OKT verilerinin nörooftalmolojik bulgular, GUP ve beyin MRG volüm ölçümleri ile korelasyonu

- Birinci ve ikinci değerlendirmeler arasında göz dibi görünümündeki fark ile OKT değişimleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p> 0.05).

Toplam kadran ort	P100 latans değişimi	P100 amplitüd değişimi	Beyin total volüm değişimi
Etkilenen göz MS (akut) (n=19)	p = 0.761 r = 0.075	p = 0.575 r = - 0.157	p = 0.691 r = 0.098
Etkilenen göz MS (kronik) (n=5)	p = 0.058 r = 0.866	p = 0.200 r = - 0.800	p = 0.037 r = 0.900
Etkilenmeyen göz MS (n=10)	p = 0.215 r = 0.429	p = 0.003 r = - 0.854	p = 0.111 r = 0.535
Etkilenen göz KİS (n=6)	p = 0.158 r = 0.655	p = 0.872 r = 0.086	p = 0.037 r = 0.900
Etkilenmeyen göz KİS (n=6)	p = 0.036 r = 0.840	p = 0.257 r = 0.551	p = 0.805 r = - 0.154

Tablo 18: OKT toplam kadran ortalamasının GUP ve beyin volüm değişimleri ile karşılaştırılması (*Spearman korelasyon analizi kullanıldı; istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ üzerinden değerlendirildi*)

- Multipl skleroz olgularında etkilenmeyen gözlerde, birinci ve ikinci değerlendirmeler arasında P100 amplitüd değişimleri ile OKT ile ölçülen bir göze ilişkin tüm kadranların ortalama toplam RSLT kalınlığı değişimleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı (**p=0.003**).
- Klinik izole sendrom olgularında, etkilenmeyen gözlerde, birinci ve ikinci değerlendirmeler arasında P100 latansındaki değişimler ile OKT ölçümlerinde nazal kadranda (**p= 0.04**) ve bir göze ilişkin tüm kadranların ortalama toplam (**p=0.03**) RSLT kalınlığı değişimlerinin anlamlı bir ilişki içinde olduğu görüldü .
- Multipl skleroz olgularında, geçirilmiş ON'li gözlerde, birinci ve ikinci değerlendirmeler arasında P100 latansındaki değişimler ile OKT ölçümlerinde, inferior, temporal kadranlardaki ve bir göze ilişkin tüm kadranların ortalama toplam RSLT kalınlığı değişimlerinin anlamlı bir ilişki içinde olduğu görüldü (**p= 0.058**).
- Klinik izole sendrom olgularında etkilenen gözlerde ortalama OKT kadran değişimi ile beyin MRG volümü arası anlamlılık bulundu (**p=0.037**).

VII. 3. GUP verilerinin nörooftalmolojik bulgularla korelasyonu

- Görme keskinliği değişimi ve P100 latans değişimi kendi içinde anlamlı farklılık göstermiş olsa da bu iki parametre arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulunmadı ($p=0.809$).
- Görme keskinliği değişimi ile P100 amplitüd değişimleri arasında da anlamlı ilişki gözlenmedi.

VII. 4. Orbita MRG verilerinin GUP, OKT ile ölçülen retinal sinir lifi değişimleri ile korelasyonu

- Etkilenen MS gözlerinde, orbita MRG bulgularının değişimi ile P 100 amplitüd değişimi arası istatistiksel anlamlılığa ulaşan ilişki saptandı ($p= 0.015$).
- Etkilenen KİS gözlerinde, orbita MRG bulgularının değişimi ile P 100 latans değişimi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p= 0.046$).
- Orbita MRG değişimi ile toplam kadran ortalama değişimleri kendi içinde anlamlı farklılık göstermiş olmasına karşın orbita MRG ile saptanan optik sinir atrofi ve RSLT kalınlığında incelme arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki saptanmadı ($p= 0.435$).
- Orbita MRG’de saptanan optik sinir atrofi varlığı ile toplam kadran değişimi arası ilişki bakıldığında korelasyon saptanmadı ($p= 0.629$).

TARTISMA

Optik nörit, optik sinir fonksiyonlarının enflamasyon sonucu bozulmasıdır. En sık nedeni demiyelinizasyon olup diğer nedenler sistemik ya da lokal enflamasyonlar ya da enfeksiyonlardır. Optik nörit, izole olabileceği gibi MS'in başlangıç bulgusu olarak ta karşımıza çıkabilir (131). İzole ON ve MS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; genç yaşta başlangıç, kadın hakimiyeti, ON atağı sırasında anormal BOS bulgularının varlığı (132, 133) ve ilk atakta saptanan MRG lezyonları (134, 135) klinik kesin MS gelişim riskini belirler. Multipl sklerozda ON, görme yollarının tutulduğunda en sık rastlanan bulgudur ve daha çok retrobulber tip ON görülmektedir .

Akut izole ON atağının MS'in ilk bulgusu olabileceği iyi bilinmektedir (131, 136, 137). Optik nörit, MS'li olguların yaklaşık % 20'sinde hastalığın ilk semptomu olarak ortaya çıkmaktadır (138, 139). İdiman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada MS'te hastalık seyri sırasında % 22 olguda ON görülmüştür (140). Rodriguez ve arkadaşlarının 1935-1991 yılları arasında yaptıkları populasyon temelli çalışmada ; 10 yıllık izlemde MS gelişimi % 39, 20 yıllık izlemde % 49, 30 yıllık izlemde % 54 ve 40 yıllık izlemde % 60 oranında saptanmıştır (141). Süre arttıkça MS gelişim oranı da artmaktadır. ON ardından MS gelişen olgularda nörolojik bozukluğun genellikle ılımlı olduğu , beyin MRG'nin MS gelişim riskini güçlü bir biçimde belirlediği, MRG'den bağımsız olarak başlangıçtaki nonspesifik nörolojik bulguların da MS gelişimini belirleyebileceği saptanmıştır. Ayrıca ağrının ve optik disk ödeminin olmaması , görme keskinliğindeki ılımlı azalma; etkilenmeyen gözde ON ya da nörolojik semptom öyküsü bulunmaması , MRG'de lezyonun olmaması düşük MS gelişim riskiyle ilişkili bulunmuştur. ON'i izleyen 5 yılda MS gelişme riskinin, ilk beyin MRG'deki lezyon sayısına oldukça bağlı olduğu saptanmıştır (2).

Optik nöritte klinik profil, tanı koymaya yetecek kadar spesifik ve özellikli ise de ayırıcı tanı ve MS'e dönüşüm riski ve prognoz açısından yardımcı incelemeler mutlak gereklidir. MRG, en önemli ve sıklıkla tercih edilen yardımcı inceleme yöntemidir. 1980'lerin başından itibaren klinik pratiğe girmesiyle, monosemptomatik ON ardından MS gelişimini değerlendirmede en önemli tanı araçlarından biri olmuştur .İzole ON olgularına eşlik eden kraniyal lezyon varlığında tablo klinik izole sendrom (KİS) adını almaktadır. KİS; izole optik nörit, izole parsiyel medulla spinalis ya da izole beyin sapı sendromu şeklinde ortaya çıkan SSS'nin enflamasyonu ve demiyelinizasyonu ile seyreden klinik durumdur. KİS'lerin en iyi bilinen ve en çok araştırılan formu optik nörittir . Optik nörit, izole ilk atak olarak karşımıza

çıkıldığında bu hastalarda önemli olan, MS'e dönüşüm riskini belirlemek ve koruyucu tedaviyi yönlendirmektir.

Optik nörit, göz hareketleriyle artan ağrı ile birlikte, özellikle santral görmeyi etkileyen değişik derecelerdeki görme kaybıyla karakterize, akut ya da subakut sıklıkla unilateral bir sendromdur. Optik sinir etkilenmesinde her hastada farklı olmak üzere zengin nörooftalmolojik bulgulara rastlanır. Bu çalışmaya katılan tüm hastalarda (17 MS + 6KİS), atak sırasında nörooftalmolojik anormallik saptanmıştır (% 100). Bu olgularda akut ON sonucu GK, GA, renkli görme, RAPD ve GD görünümünde değişiklikler ortaya çıkmıştır.

Optik nöritte en belirgin defisit görme keskinliğindedir, hasta görme kaybıyla gelir. Çalışmamızda beklendiği üzere hastaların atakta görme keskinlikleri orta ve ağır düzeyde etkilenmişti. MS ve KİS grubunda GK ortalamaları aynı değerlerdeydi (MS'te 0.6 ± 0.3 ; KİS'te 0.5 ± 0.2). Önceden etkilenmiş MS gözlerinde ise orta düzeyde GK kaybı mevcuttu (0.7 ± 0.2). Etkilenmeyen gözlerde GK iki grupta da tama yakın değerlerdeydi. Birinci yıl değerlendirmesinde akut etkilenen gözlerde GK'de anlamlı düzelme izlendi. MS gözlerinde istatistik olarak daha anlamlı olmak üzere ($p = 0.001$), KİS'li olguların etkilenen gözlerinde de tama yakın ($p = 0.027$) bir düzelme izlendi. Önceden etkilenmiş MS gözlerinde sinsi bir bozulma devam etmekteydi.

Çalışmamızda akut ON ardından görme keskinliği; MS ve KİS hastalarında zaman içerisinde düzelme gösterdi. Bu ON'nin prognozunun iyi olduğu ve çoğunlukla tama yakın düzelme görüldüğü bilgisini günceller nitelikteydi. Aksonal kaybın GK'nde bozulma ile korele olduğu bilinen bir gerçek olup çalışmamızda da önceden etkilenmiş kronik MS gözlerinde yavaş ve sinsi bir bozulmanın olduğu görülmekteydi, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.317$).

Optik nöritte renkli görmenin, bir çok görsel disfonksiyon ile birlikte geliştiği iyi bilinmektedir. Çok merkezli bir çalışmada, akut ON atağı sırasında etkilenen gözlerdeki RG fonksiyonu Ishihara testi ile % 88.2 oranında anormal saptanırken (20), etkilenmeyen gözlerdeki RG fonksiyonu % 21.7 oranında bulunmuştur (22). Optik nörit çalışma grubunun yaptığı çok merkezli bir çalışmada, ON atağından beş yıl sonra değerlendirilen olgularda, etkilenen gözlerdeki RG % 33, etkilenmeyen gözlerde ise % 23 anormal saptanmıştır (2). Bu sonuçlar aynı çalışmanın akut dönemdeki bulgularına göre (20, 2) RG fonksiyonunun zaman içinde kısmen düzeldiğini, ancak bazı olgularda kalıcı disfonksiyonun devam ettiğini göstermektedir.

Çalışmamızda RG, iki hasta grubunda da atak sırasında sıklıkla bozulmuştu. Bir yıllık değişime bakıldığında akut etkilenen MS gözlerinde renkli görmede anlamlılık düzeyine ulaşan ($p=0.020$) düzelme görüldü. KİS olgularının etkilenen gözlerinde ise düzelme anlamlık düzeyine ulaşmadı ($p= 0.068$).

Optik nöritte karakteristik GA defektleri görülebilir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada, akut dönemde etkilenen gözlerde total görme alanı kaybı % 48.2, santral ya da çekosantral skotom % 8.3, altitudinal ya da diğer sinir lif demeti tipi defektler % 20.1, çeşitli tipte defektler ise % 23.4 oranında saptanmıştır (142). Etkilenmeyen gözde ise GA etkilenmesi, akut dönemde % 68.8 olarak bulunmuştur. Kiyazmal ya da retrokiyazmal defekt % 2.9 oranında gözlenmiştir. Aynı çalışmacıların bir yıl sonraki değerlendirmesinde GA defektinin % 51'inin 6. ayda normal, % 55.9'unun 1. yılda normal olduğu saptanmıştır (143). Beş yıl sonraki izlemde de etkilenen gözde GA defekti % 31 iken, etkilenmeyen gözde % 17 bulunmuştur (2).

Çalışmamızda , akut etkilenen 19 MS gözünün 10'unda (% 52.6) GA anormalliği saptandı. Bu gözlerden 1'inde skotom, 4'ünde total GA kaybı vardı. Önceden etkilenmiş 5 MS gözünün 3'ü patolojikti (% 60). Etkilenmeyen 10 MS gözünün yalnızca 1'inde ılımlı konsantrik daralma biçiminde GA anormalliği bulundu (% 10). KİS grubunda 6 akut etkilenen gözün üçünde; 1'i tam kayıp, 1'i santral skotoma, 1'i de altitudinal defekt olmak üzere GA anormalliği saptandı (% 50). Akut etkilenen diğer 3 gözde GA anormalliği bulunmadı (% 50). Tüm kontrollerin GA incelemeleri normal iken hastaların GA çizimlerinde belirgin anormallik vardı ($p< 0.001$) . Hastaların bir yıl sonra ki kontrollerinde GA çizimlerinde düzelme izlendi. Birinci değerlendirmede etkilenen 19 MS gözünün 10'unda (% 52.6) anormallik saptanmış iken ikinci değerlendirmede 7 gözde GA anormalliği saptandı (% 37.6). Önceden etkilenmiş 5 MS gözünde GA çizimlerinde değişiklik bulunmadı. İlk değerlendirmede etkilenmeyen 10 MS gözünün 9'unda (% 90) GA normal iken, bir yıl sonraki değerlendirmede 8'inde (% 80) GA normal bulundu. Bir başka deyişle klinik olarak herhangi bir ON atağı söz konusu olmadığı halde süreç içerisinde etkilenmemiş bir gözde daha GA anormalliği olduğu belirlendi. KİS hastalarının ikinci değerlendirmesinde, etkilenen ve etkilenmeyen tüm gözlerde (12 gözde) görme alanı normal bulundu , ON atağı sırasında etkilenen 3 gözün görme alanı normale döndü. Tüm olgularda (MS ve KİS) ilk ve ikinci değerlendirmelerde GA değişiklikleri saptanmasına karşın, istatistiksel değerlendirmelerde bu iyileşmelerin anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ($p=0.375$).

Optik sinir etkilenmesinin iyi bir göstergesi olan rölatif afferent pupil defekti (RAPD) akut atakta sıklıkla saptanan bir anormalliktir. MS'te yapılan bir çalışmada pupil

fonksiyonları araştırılmış ve pupil ışık yanıt latansının (PIY) uzadığı saptanmıştır (144). Görme keskinliğinde bozulmayla ilişkili PIY amplitüdünde azalma, afferent pupil defektinin en belirgin anormallığıdır. Jacobsen'in yaptığı bu çalışmada GUP latansı ya da ON öyküsüyle PIY latansları arasında korelasyon saptanmamış ve PIY'nin mezensefalik bağlantıların, GUP'ların genikülokalkarin yol olarak adlandırılan ortak olmayan yolların demiyelinizasyonu sonucu olduğu ileri sürülmüştür (144).

Çalışmamızda tüm hasta grubunda (MS ve KİS), etkilenen ve etkilenmeyen gözler kontrol gözler ile karşılaştırıldığında RAPD varlığı açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0.001$). Akut ON atağı sırasında etkilenen MS gözlerinin büyük bir çoğunluğunda (19 gözün 17'sinde, % 89.5) RAPD pozitifliği saptandı. Önceden etkilenmiş tüm MS gözlerinde RAPD pozitif bulundu (% 100). Buna karşın etkilenmeyen MS gözlerinin hiçbirinde RAPD'ye rastlanmadı. KİS olgularında ON atağı sırasında, etkilenen 6 gözün 5'inde RAPD pozitif saptandı (% 83.3). Etkilenmeyen gözlerde RAPD gözlenmedi. Tüm hasta grubunda (MS ve KİS), ilk ve ikinci değerlendirmelerde RAPD değişikliği gözden geçirildiğinde; akut ON atağı geçiren MS gözlerinden yalnızca 1'inde RAPD'nin düzeldiği, daha önce ON geçirmiş olan MS gözlerinde ise değişiklik olmadığı, etkilenmeyen MS gözlerinde ise 1 gözde süreç içerisinde RAPD geliştiği görüldü. KİS olgularında da ilk değerlendirmede RAPD saptanan 5 gözden 3'ünde RAPD'nin kaybolduğu görüldü. Tüm hasta grubunda (MS ve KİS), ilk ve ikinci değerlendirmeler arasında tanımlanan değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=1.00$, $p= 0.625$). Bu bulgular, RAPD'nin kalıcı bir defisit olduğunu ve aksonal dejenerasyonun yansıması olarak yorumlanabileceğini düşündürmektedir.

Optik nöritli hastalarda, etkilenen gözde akut ON atağında ya da atak sonrasında hatta bazen atak geçirmeyen gözde göz dibi anormalliklerine rastlanabilir. ON atağı anterior optik nörit formunda ise göz dibinde optik disk ödemi görülebilir, retrobulber ON formunda ise optik disk normal bulunabilir (20). Genellikle, ataktan sonra 4-6 hafta içinde optik disk soluklaşır, atrofiye gider ve retinal sinir lifi kaybı gelişir (40). Bazen yineleyen ataklar sonucunda optik atrofi geliştiği görülebilir (89, 137).

Çalışmamızda , tüm hasta grubunda (MS ve KİS), etkilenen ve etkilenmeyen gözler kontrol gözler ile karşılaştırıldığında göz dibi anormallikleri açısından anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). Akut etkilenen 19 MS gözünün 10'u göz dibi açısından normal (%52.6), 9'u soluk ya da atrofik (% 47.4) bulundu. Geçmişte ON öyküsü olan 5 gözün yalnızca 1'i normaldi (% 20). KİS grubunda akut etkilenen 6 gözün tümü göz dibi açısından başvuruda normal bulundu. Etkilenmeyen 10 MS gözünün yalnızca 1'inde göz dibinde optik disk solukluğu vardı, etkilenmeyen KİS gözlerinin ise hepsi normal olarak değerlendirildi. Göz

dibi incelemesinde optik disk görünümünün her bir grup için ayrı ayrı, 1 yıl ara ile yapılan iki değerlendirmesinde farklılık araştırıldığında, etkilenen gözlerde ikinci değerlendirmede birinciye göre anlamlı bir değişim olduğu görüldü ($p=0.016$). Bu bulgular, optik disk defisitlerinin literatürde bildirildiği gibi aksonal dejenerasyonun yansıması olarak kalıcı olduğunu düşündürmektedir (40).

Optik nörit atağında enflamasyon ve demiyelinizasyona bağlı etkilenmenin bir sonucu olarak sıklıkla P100 latanslarında uzama görülür. Çalışmamızda akut ON atağı sırasında her iki grupta (MS+KİS) etkilenen 25 gözün 22'sinde GUP'da P100 latanslarında uzama saptandı (MS'te % 74.2; KİS'de % 25.8). Etkilenmeyen 10 MS gözünün 9'unda ve etkilenmeyen 6 KİS gözünün 2'sinde GUP anormalliği bulundu. Bu sonuçlar subklinik tutulum açısından anlamlı olarak değerlendirildi. MS ve KİS hastalarında, ON atağı sırasında etkilenen gözlerin P100 latans değerlerinin, bir yıl sonraki kontrolde anlamlı ölçüde kısaldığı gözlemlendi ($p=0.002$, $p=0.046$). MS ve KİS hastalarında etkilenmeyen gözlerde ve daha önce ON geçirmiş olan MS hastalarının, önceden etkilenmiş gözlerinde ise P100 latans değerlerinin bir yıl içinde anlamlı değişiklik göstermediği saptandı. Etkilenen tüm gözlerde amplitüd değerlerinin düşme eğilimi vardı, bu ancak KİS grubunda istatistiksel anlamlılık gösterdi ($p=0.046$). Önceden etkilenmiş MS gözlerinde amplitüd değerlerinde belirgin düşme gözlemlenmesine karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ($p=0.273$). Etkilenmeyen MS ve KİS gözlerinde ise amplitüd değerlerinde belirgin değişiklik gözlenmedi.

Özetle vurgulamak gerekirse, tüm olgu gruplarında (MS+KİS) akut ON atağı sırasında P100 dalga latansında uzama saptanmış, bir yıl sonraki kontrolde GK düzelmesine paralel biçimde GUP latanslarında kısalma, bir başka deyişle düzelme görülmüştür. Bununla birlikte P100 dalga latansındaki kısalma en azından tüm olgularda tam normal değerlere ulaşmamıştır. P100 dalga latansında iyileşmeye karşın, P100 dalga amplitüdlерinde anlamlı düzelme olmaksızın, özellikle KİS olgularında tam tersine amplitüdlер anlamlı ölçüde düşmüştür. Bu veriler, ON olgularında klinik düzelme olmasına karşın optik sinir etkilenmesinin tam olarak düzelmediğini, hatta bazı olgularda klinik kötüleşme olmaksızın optik sinir etkilenmesinin arttığını göstermektedir. KİS olgularında belirgin P100 latansı düzelmesine karşın, amplitüdün giderek küçülmesi, bu olgularda atak döneminde var olan enflamasyon ve demiyelizasyonun yanında aksonal tutulumun da olduğunu ve aksonal dejenerasyonun sürdüğünü düşündürmektedir.

Orbita MRG incelemelerinde tüm hastaların ilk değerlendirmelerinde, etkilenen gözlerde optik sinir anormalliklerinin etkilenmeyen gözlerden anlamlı biçimde farklı olduğu görüldü ($p=0.007$). Optik nörit atağı sırasında yapılan değerlendirmelerde MS olgularında

yeni etkilenmiş gözlerde % 73.5, eskiden ON geçirilmiş olan gözlerde % 40, KİS olgularında ise % 80 oranında OS anormalliği belirlendi. Optik sinir anormallikleri, kontrast tutan ya da tutmayan hiperintens lezyonlar ya da optik sinir atrofisi şeklindeydi. Birinci değerlendirmelerde; yalnızca önceden ON geçirmiş olan gözlerde optik atrofi saptandı (% 20), yeni etkilenen MS'li hasta gözlerinde ve KİS'li hastalarda optik atrofi saptanmadı. 1 Bir yıl sonraki ikinci değerlendirmelerde MS'li hastalarda orbita MRG anormalliğinin % 79'a, KİS'li olgularda % 100'e yükseldiği görüldü. Ancak kontrast tutan lezyonlarda azalma olmasına karşın, atak döneminde bu olgularda saptanmayan optik atrofi 1 yıl sonra MS 'lilerin % 47.4'ünde , KİS'li olguların % 20' sinde saptandı. Önceden ON geçirmiş olan gözlerde de atrofi oranı % 60'a yükselmişti. Bu bulgular; enflamasyon ve ödemin yansıması olan kontrast tutan lezyonların atak döneminde, dejeneratif sürecin yansıması olan atrofinin ise atak sonrası süreçte yoğunlaştığının ifadesi olarak yorumlanmıştır.

Optik nöritin sıklıkla eşlik ettiği multipl skleroz iki farklı yüzü olan bir hastalıktır. Doku zedelenmesi ve sonuçta ortaya çıkan nörolojik özürllükte en az iki farklı patofizyolojik mekanizma sorumludur. MS patogenezinde ilk adım nöroinflamasyon ve demiyelinizasyon , ikinci adım ise geri dönüşümsüz olan nörodejenerasyondur (145). Hastalığın erken döneminde egemen süreç, periferde başlayan ve SSS'inde perivasküler enflamatuvar lezyonla sonuçlanan immün aktivasyondur. Bu sürecin klinik yansımaları relaps ve remisyonudur. Hastalığın geç döneminde ise SSS'ne kompartmantalize olmuş mekanizmalar egemen olmaya başlar. Bunlar primer nörobiyolojik-nörodejeneratif süreçlerdir. Bu aşamada immün aracılı süreç SSS içinde sınırlanmıştır ve giderek artan özürllük ortaya çıkar.

Günümüzde MS araştırmalarında ana hedef, patolojik değişiklikler ve fonksiyon kaybı arasındaki ilişkilerin araştırılmasına odaklanmıştır. MS'te her ne değin akson, miyeline oranla kısmen korunmuşsa da, yakın zamanlı araştırma sonuçları aksonun miyelin ile eş zamanlı ve erken kaybını işaret etmektedir (88,89, 93). Akson kaybı miyelin zedelenmesinin olduğu enflamatuvar fazda ya da onu izleyen erken dönemde ortaya çıkar. Aksonal elektrik iletide değişiklikler, aksonal zedelenme ve ortaya çıkan nöron ölümü bugün MS çalışmalarının odağını oluşturmaktadır (88, 89, 93,). Kronik MS lezyonlarında akson yoğunluğunda % 60' a varan bir azalma saptanmış ve aksonal kaybın etkilenmemiş beyaz cevher yapılarında da olduğu gösterilmiştir (88, 146).

Multipl sklerozda MRG çalışmalarında hedef, nörodejenerasyon sonucu oluşacak doku kaybının belirlenmesi ve erken dönem klinik bulgular ile korelasyonunun sağlanmasıdır. MS'te beyin atrofisi T2-lezyon yükünden bağımsızdır (155), diffüz beyaz cevher zedelenmesi ve aksonal kayıp beyaz cevherdeki lezyon sayısının azlığına karşın şiddetli olabilir . Ayrıca

manyetik rezonans spektroskopisi ile, nöronal ve aksonal bütünlüğün bir belirteci olan N-asetil aspartik asit (NAA) oranının azaldığı gösterilerek , MS’te normal görünümlü beyaz ve gri cevherde de patolojinin varlığı ispatlanmıştır. Bu gözlemler MS’te doku zedelenmesinin iki bağımsız olay; nöroinflamasyon (olasılıkla beyaz cevher lezyonlarına yol açar) ve nörodejenerasyon (olasılıkla diffüz ve progresif non-lezyonel doku zedelenmesinden sorumludur) ile oluştuğu görüşünü destekler (147) .

MS’te aksonal hasar yaklaşık 150 yıldan bu yana bilinmekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarla yeniden önem kazanmıştır (88, 89). Günümüzde, MS’te meydana gelen aksonal hasarın kabul görmüş bir belirteci yoktur, ancak bu konu üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır. Akut aksonal hasar tüm MS lezyon tiplerinde görülmesine rağmen en belirgin olarak erken lezyonlarda saptanır (88, 89, 93). Akson kaybı miyelin zedelenmesinin oluştuğu enflamatuvar fazda ya da onu izleyen erken dönemde ortaya çıkar. Aksonal hasarın mekanizması günümüzde tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Farklı enflamatuvar mediyatörlerin, CD8+ T hücrelerin vb. aksonal hasarda rol oynadığı düşünülmektedir. Aksonal elektrik iletide değişiklikler, aksonal zedelenme ve ortaya çıkan nöron ölümü bugün MS çalışmalarının odağını oluşturmaktadır (88, 89, 93). Çünkü multipl sklerozda kalıcı nörolojik özürllüğün en sık nedeni, hastalık başlangıcında ya da enflamasyon ve demiyelinizasyona ikincil gelişen aksonal dejenerasyondur.

Günümüzde aksonal kaybı saptayabilecek yöntemler kısıtlıdır. Konvansiyonel MRG teknikleri enflamasyona daha sensitif (T2 ağırlıklı lezyonlar) olarak tasarlanmıştır, aksonal etkilenmeye spesifik değildirler. MRG’de lezyon yükü MS’te hastalık aktivitesini monitörize etmekte duyarlıdır, bununla ilgili klinik çalışmalar vardır. Günümüzde aksonal kaybı göstermek için farklı nonkonvansiyonel MRG teknikleri geliştirilmiştir. Magnetizasyon transfer görüntüleme (MTI), diffüzyon tensor görüntüleme (DTI) yöntemleri ile beyaz cevherdeki doku kaybı gösterilebilmektedir. Ancak bu yöntemler yüksek teknoloji gerektirmekte olup, pratikte uygulamaları kısıtlıdır. Akson yapı taşı olan Tau protein, nörofilament gibi bazı proteinler, MS’te aksonal hasarın biyolojik belirteci olma açısından iyi birer aday olmakla birlikte rutin kullanıma girmemişlerdir. Günümüzde tüm nörodejeneratif süreçlerin tanısı ve izlemi açısından daha pratik uygulanabilir yöntemler araştırılmaktadır.

Multipl sklerozda retinal nörodejenerasyona yönelik ilk çalışmalar, uzun yıllara dayanmakta olup son zamanlarda ise belirgin artış göstermiştir. İlk kez Voght 1913’te ON öyküsü olan hastalarda direkt oftalmoskopi ile yeşil filtre kullanarak yaptığı değerlendirmede retinal sinir lifi tabakasında belirgin kayıp olduğunu bildirmiştir (103). Retinal gangliyon hücrelerinin aksonları retinanın sinir lifi tabakasını (RSLT) oluştururlar.

Optik sinirler de, retinadaki gangliyon hücrelerinin beyine bir uzantısıdır. Bu aksonlar retina içindeki seyirleri boyunca miyelinlidir, retinadan çıktıktan sonra ise oligodendrositlerin oluşturduğu bir miyelin kılıf ile kaplanırlar. Retinal sinir lifleri, görsel ileti yollarının en proksimal kısmı olup, volümü optik sinirin aksonal bütünlüğü ve yapısı hakkında bilgi verir. Yani, RSLT'deki herhangi bir değişiklik bize saf aksonal etkilenmeyi gösterecektir.

Retinal sinir lifi tabakasındaki kalitatif değişiklikler, MS hastalarında yıllar önce ilk olarak Frisen ve Hoyt tarafından tanımlanmıştır (40). Kantitatif değişiklikler ise ilk 1999 yılında Parisi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (104). Bu çalışma aynı zamanda OKT'nin MS'te kullanıldığı ilk çalışmadır. OKT, MS'te retinal sinir lifi tabakasının kantitatif ölçümünü sağlayan yeni ve pratik bir yöntemdir.

Optik koherans tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan yeni bir yöntemdir. OKT'nin aksiyel çözünürlüğü, 8-10 mikron gibi oldukça yüksek bir değerdir. Bu sayede dokuya zarar vermeden, mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. Günümüzde OKT, noninvaziv doku biyopsisi olarak da tanımlanır. OKT, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yapıların görüntülenmesinin yanında, retina sinir lifleri, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar. Ayrıca OKT görüntülemesi ile retinanın kantitatif ölçümleri elde edildiğinden, hastalıkların tanı ve izleminde önemli ipuçları sağlar. OKT yöntemiyle ölçülen RSLT kalınlık değerleri, aksonal dejenerasyon için iyi bir belirteç olabileceği, özellikle MS'te yapılacak nörobiyolojik çalışmalar için iyi bir model oluşturacağı fikrini vermektedir.

Optik koherans tomografi (OKT), MS'te ilk kez 1999'ta Parisi ve arkadaşları tarafından ON atağı geçiren MS hastaları üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada 14 MS hastasında ataktan bir yıl sonra RSLT kalınlık ölçümü yapılmış ve sonuçlar 14 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna ait gözlerde ortalama RSLT kalınlığı $111.11 \pm 11.42 \mu\text{m}$, etkilenmeyen gözlerde $82.73 \pm 10.73 \mu\text{m}$, etkilenen gözlerde ise $59.79 \pm 10.80 \mu\text{m}$ saptanmış olup ON atağı geçiren gözlerde RSLT kalınlığı, kontrol grubuna ait gözler ve etkilenmeyen gözlerle göre anlamlı düşük bulunmuştur. Kadranlar arasında farklar incelendiğinde, temporal kadranda RSLT incelmesinin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Etkilenmeyen gözlerde RSLT kalınlığı ortalama değerlerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre incelendiği ancak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada RSLT kalınlık ölçümleri görme keskinlikleri ile karşılaştırılmış ve hastalarda, ON atağı sonrası görme fonksiyonları tam olarak düzelmesine rağmen RSLT incelmesinin devam ettiği, etkilenen gözlerde % 46, etkilenmeyen gözlerde % 28 oranında incelme olduğu saptanmıştır.

(104). Trip ve arkadaşları tarafından 2005'te yapılan daha kapsamlı bir araştırmada, 14'ü KİS ve 11'i MS olmak üzere toplam 25 hastada OKT ile RSLT kalınlık ölçümü yapılmıştır. Hastalar 15 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da etkilenen gözlerde, etkilenmeyen ve sağlıklı gözlere göre RSLT anlamlı oranda ince bulunmuştur. MS ve KİS grupları arasında ise aynı ölçümlerde belirgin farklılık gözlenmemiştir (105). Fisher ve arkadaşları (2006), 90 MS hastası ve 36 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada , diğer çalışmalarla uyumlu olarak ON atağı geçiren gözlerde RSLT kalınlığını belirgin düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada ON atağı geçirmeyen asemptomatik MS gözlerinde de RSLT kalınlığında anlamlı incelmeye olduğu gösterilmiştir (106). Costello ve arkadaşları (2006) ise ilk prospektif çalışmayı yapmış ve ON atağı geçiren 54 hastayı, üç ay aralarla bir yıl süreyle izlemişlerdir. Atak geçiren gözde RSLT kalınlığı kontrollerde, diğer çalışmalara uygun olarak belirgin ince bulunmuş, kadranlar arasında ise farklılık saptanmamıştır. Çalışmada RSLT kalınlığında azalma hastaların % 11'inde 3. ayda, % 85'inde 6. ayda ve % 4'ünde 12. ayda saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda RSLT incelmesinin atak sonrası en erken 3. ayda ortaya çıktığı ve 3-6 aylar arasında en belirgin olduğu bildirilmiştir (108). Temporal bölge atak sonrası en sıklıkla incelmenin görüldüğü kadrandır (104, 105, 110). RSLT kalınlığı ataktan 7-12 ay sonra stabilize olmaktadır (148).

Çalışmamızda literatüre uygun olarak kadranlar arası değişimler incelendiğinde en belirgin ve sıklıkla etkilenen kadranın temporal bölge olduğu görüldü ($p=0.003$, $p=0.028$, $p=0.043$).

2006-2008 yılları ard arda MS'te OKT ile ilgili yayınların arttığı bir dönemdir (106, 107, 108, 109, 110, 111, 149,150, 151, 152, 153, 155, 156, 157, 158). Henderson ve arkadaşları (2008) tarafından progresif MS'li hastalarda yapılan bir çalışmada (23 PPMS, 27 SPMS ve 20 sağlıklı kontrol), RSLT kalınlığı ve makuler volüm ölçülmüştür. Yalnızca 14'ünde tek gözde geçirilmiş ON öyküsü olan SPMS hastalarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında RSLT kalınlığında ve makuler volümde belirgin azalma olduğu görülmüştür. SPMS hastalarında görülen bu önemli farklılık PPMS hastalarında görülmemiştir. RSLT kaybının çoğunlukla temporal kadranda olduğu saptanmıştır. SPMS hastalarında optik nörit atağı geçirmeyen gözlerde de (asemptomatik göz) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, RSLT kalınlığında azalma ve makuler volüm kaybı olduğu görülmüş, benzer sonuç PPMS hastalarında saptanmamıştır. RSLT ve makuler volüm kaybının; GK, kontrast duyarlılığında azalma ve görme alanı anormallikleri ile korelasyonu aynı çalışmada gösterilmiştir. Bu sonuçlar, PPMS ve SPMS'te aksonal kayıba neden olan patolojik süreçlerin farklı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Retinal sinir lifi tabakası ölçümü yapabilen bir diğer yöntem tarayıcı lazer polarimetre (GDx) ile de RSLT incelmesini gösteren çalışmalar vardır. Bunlardan Steel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, demiyelinizan ON atağı sonrası RSLT kaybının % 94 oranında olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada görme fonksiyonu ile karşılaştırıldığında, RSLT kaybı olan ve ataktan 3-6 ay sonrasında GK'si tam düzelmeyen hastaların, sonraki süreçte görme kayıplarının aynı kaldığı görülmüştür (154). Bu nedenle hastalarda düzelme çoğunlukla ilk 6 ay içinde gözlenir ve tedavi için en uygun zaman ilk 6 aydır (106).

Bir başka çalışmada Rebolleda ve arkadaşları (2008), unilateral ON atağından sonra OKT ile taranan cup/disk oranında anlamlı bir artış olduğunu ve bunun RSLT kalınlığı ve GK ile ters korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Pueyo ve arkadaşlarının (2009), yaptığı bir başka çalışmada; 40 MS hastası ile 20 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış ve hastalarda nörooftalmolojik bakı, OKT ve GDx ile RSLT kalınlık ölçümü ve GUP incelemeleri yapılmış ve bunların RSLT kalınlığında incelve ile ilişkisi bir başka deyişle aksonal kayıpla bağlantısı değerlendirilmiştir. Optik nörit geçirmeyen MS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında OKT ve GDx ile ölçülen RSLT parametreleri arasında belirgin fark bulunmuş, gruplar arasında en belirgin incelmenin temporal kadranda olduğu görülmüştür. RSLT kalınlığı ile hastalık süresi arasında da korelasyon bulunurken, EDSS skorları ile korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak aksonal kaybın yalnızca ON atağı geçiren MS hastalarında olmadığı, böyle bir epizod yokken bile retinal sinir lifi tabakası kaybının OKT ile belirlenebileceği kanısına varılmıştır (159).

Optik nörit geçiren MS hastalarında ortalama peripapiller RSLT kalınlığının sonraki kontrollerde, görme fonksiyonlarının düzelmesinden bağımsız olarak önemli oranda incelendiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bir başka deyişle GK düzelmesi ile RSLT kalınlığında incelve arasında ters korelasyon olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın başlangıcında MS'li olgularda önceden etkilenmiş olan gözlerde RSLT kalınlığı; akut etkilenmiş, etkilenmemiş ve kontrol grubuna ait gözlerden daha ince bulunmuştur. KİS'li hastaların etkilenmiş gözünde RSLT kalınlığı kontrollerden daha fazla görülmesine karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p < 0.05$). Özetle belirtmek gerekirse, akut atak sırasında MS ve KİS hastalarında RSLT kalınlığı, önceden ON geçirmiş olan hastalar ayrı tutulursa sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Önceden ON atağı geçirmiş olan hastalarda, RSLT kalınlığının kontrollerden ince bulunmasının bu gözlerde aksonal dejenerasyon ve optik atrofi gelişimine bağlı olabileceği düşünülmüştür. KİS'li hastalarda etkilenmiş gözde anlamlılığa ulaşmayan RSLT'nin kontrollerden daha kalın görünmesinin olasılıkla akut dönemde RSLT'deki ödemden kaynaklanıyor olabileceği

kanısına varılmıştır. Bir yıl sonraki değerlendirmelerde tüm gözlerde (MS hastalarının yeni ve önceden etkilenmiş gözleri ile KİS hastalarının etkilenmiş gözleri) RSLT kalınlıkları, sağlıklı kontrollere göre belirgin incelmisti. Bu bulgu, ON olgularında retinal gangliyon hücrelerinin/aksonlarının dejenerasyonunu yansıtan veri olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda OKT ile ilgili elde edilen tüm veriler literatürle uyumlu ve literatüre katkı sağlayıcı niteliktedir.

Optik nörit atağı sonrası RSLT kaybı beklenen bir son iken atak geçirmeyen diğer gözde (asemptomatik göz) de RSLT incelmesi bir çok çalışmada gösterilmiştir (105, 108, 110). Bu durum MS'te atak olmaksızın ön görsel yollarda subklinik aksonal kaybın sürekliliğini destekler niteliktedir.

Optik nörit prognozu çoğunlukla iyidir ve görme keskinliğinde düzelme tama yakın olur, bazen muayeneye yansımayan hastaların ifade ettikleri asemptomatik yakınmalar olabilir. Retinal sinir lifi tabakası kalınlığında kayıp ise; görme keskinliği, renkli görme ve görme alanı gibi görsel fonksiyonların düzelmesinden bağımsız olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Hastalarda tam düzelme olsa dahi RSLT kaybı, ölçümlerle saptanabilmektedir. Optik nörit'te RSLT incelmesinin; renkli görme, yüksek-kontrast görme ve görme alanı ile korele olduğunu gösteren farklı çalışmalar vardır (104, 108) . MS hastalarında düşük kontrast duyarlılığı, RSLT kaybı ile iyi korelasyon göstermektedir (106).

Optik nörit atağı sonrası RSLT'de incelme gibi maküler volüm kaybı da olmaktadır. Trip ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, optik nörit atağı geçiren gözler sağlıklı kontrol grubu ve etkilenmeyen gözlerle karşılaştırıldığında, aksonal kaybı destekler şekilde RSLT incelmesi ile birlikte maküler volüm kaybı olduğu da gösterilmiştir (105) . Pulicken ve arkadaşlarının (2007) yakın zamanda yaptığı ve MS hastalık alt tiplerini karşılaştırdığı çalışmada; 163 MS (12 PPMS ,16 SPMS ve 135 RRMS) (326 göz) hastası ve 94 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış, ON geçiren gözlerde RSLT kalınlığının (84.2 μm) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında (102.7 μm) belirgin azaldığı saptanmıştır. Aynı hastaların etkilenmeyen diğer gözlerinde RSLT kalınlığı 93.9 μm , optik nörit öyküsü olmayan MS'lilerde ise 95.9 μm , yani daha az olmakla birlikte incelendiği görülmüştür. RSLT kalınlığı en düşük SPMS'te olmak üzere (81.8 μm), RRMS 'te 94.4 μm , PPMS'te 88.9 μm bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, tüm hastalarda belirgin RSLT incelmesinin olduğu görülmüştür. OKT' nin, RSLT ve makuler volümdeki subklinik değişiklikleri saptayabildiği, ileride yapılacak uzun süreli çalışmalarda MS hastalarında retinal patolojiyi gösterebilecek bir belirteç olarak kullanılabileceği yorumu yapılmıştır (155). Çalışmamızda makuler volüm değerlendirilmemiştir.

Görsel uyarılmış potansiyeller, optik sinirin iletim özellikleri hakkında bize bilgi sağlar. Son zamanlarda bazı çalışma sonuçları, akut optik nöritte tanımlanan latans anormalliklerinin KİS’de klinik kesin MS’e dönüşümün güçlü göstergesi olduğunu göstermektedir. Naismith ve arkadaşları (2009) tarafından GUP latanslarının, optik sinir etkilenmesini göstermede RSLT ölçümlerinden çok daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (156). Multifokal GUP (mfGUP)’un akut ON atağı sonrası RSLT ölçümleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, etkilenen gözde RSLT kalınlığında incelme, mfGUP amplitüdünde belirgin düşme ve latanslarda uzama saptanmıştır. Aynı çalışmada etkilenmeyen gözlerde de mfGUP amplitüdlerinde düşme, latansta uzama saptanmasına rağmen, RSLT’de kayıp gösterilememiştir. Sonuç olarak RSLT kalınlığındaki değişimin P100 amplitüdüleriyle korelasyonunun iyi olduğu, aksonal kayıpla mfGUP latansları arasında güçlü bağlantı olduğu bildirilmiştir (157). Bir başka çalışmada da RSLT kalınlığı ve GUP amplitüdüleri arasında korelasyon bulunduğu ancak latans ile korelasyonunun olmadığı gösterilmiştir (105).

Çalışmamızda da atakta ve bir yıl sonraki değerlendirmelerde yapılan GUP incelemeleri ve RSLT ölçümleri arasında bazı önemli korelasyonlar dikkati çekmiştir. GUP P100 latanslarında anlamlı kısalma ve özellikle KİS olgularında amplitüd düşmesi ile RSLT kalınlığında incelme ilişkisi gözlemlenmiştir ($p=0.046$). Bu bulgularla akut dönemde enflamasyon ve demiyelinizasyona bağlı olarak P100 latanslarının uzadığı, enflamasyonun ortadan kalkması ve remiyelinizasyonla da normalleştiği kanısına varılmıştır. Buna karşılık ilerleyici nörodejenerasyona bağlı olarak P100 amplitüdlerinde düşüş olduğu ve RSLT kalınlığının incelendiği düşünülmüştür. Bu sonuçlar yukarıda tanımlanan literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Günümüzde aksonal kaybı göstermekte nonkonvansiyonel MRG teknikleri üstünlük sağlamaktadır. OKT ile ölçülen retinal sinir lifi tabakasında aksonal etkilenmelere duyarlılığı düşünülürse, bu yöntemi MRG ile karşılaştıran farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda RSLT incelmesi beyin atrofisini destekler niteliktedir (109, 110, 111). MRG’de T1 ve T2 lezyon volümü ve beyin parankim fraksiyonu RSLT ölçümleri ile karşılaştırıldığında, özellikle RSLT kalınlığının beyaz madde volüm kaybı ve T2 lezyon yükü ile korelasyonunun daha belirgin olduğu görülmüştür. Optik nörit atağı geçirmeyen MS hastalarında da beyin parankim fraksiyonu, RSLT kaybını desteklemektedir. Bu sonuç optik atak olmadan da beyinde atrofi sürecinin olduğunu destekler özelliktedir (161). Trip ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan bir başka çalışmada; 25 rekürrensi olmayan, tek taraflı optik nörit atağı geçirmiş ve iyileşme dönemindeki hasta ve 15 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Optik sinirdeki hasarı göstermek için MRG’leri yapılmış, OKT ile RSLT

kalınlıkları ve maküler volumleri ölçülmüş, kantitatif görsel testleri ve GUP incelemeleri yapılmıştır. Çalışmada, etkilenen gözler, etkilenmeyen göz ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında etkilenen gözlerde belirgin şekilde RSLT kalınlığında azalma ve maküler volüm kaybı saptanmıştır. Optik sinirdeki atrofi; RSLT incelmesi, maküler volüm kaybı, GK'de azalma, GA defekti ve GUP amplitüdünde değişikliklerle korele bulunmuştur. Bulguların ON atağı sonrası oluşan aksonal kayıp ve optik sinir atrofisini desteklediği, OKT ile ölçülen aksonal kaybın MRG ile saptanan beyin atrofisini destekler nitelikte olduğu sonucuna varılmıştır (109). Gordon ve Lipkin'in (2007) yaptıkları bir çalışmada, MS'li 40 hasta ve 15 sağlıklı kontrolde, RSLT kalınlığı ile beyin atrofi arasında ilişki değerlendirilmiştir. RSLT kalınlığında azalma ile beyin parankim fraksiyonu arasında tüm MS hastalarında sağlıklı kontrollerden belirgin olarak fark bulunmuştur. EDSS ile RSLT kaybı ve beyin atrofi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. MS'te RSLT kalınlığının beyin parankim fraksiyonu ve BOS volümü ile ilişkili olduğu, OKT yöntemi ile saptanan RSLT incelmesinin eş zamanlı MRG anormalliklerini gösterdiği ve uzun dönem çalışmalarda nöroprotektif ilaçların etkinliklerini değerlendirmede bir yöntem olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (111). Zivadinov ve arkadaşları (2007); 12 RRMS hastası (24 göz) ve 4 sağlıklı kontrolde (8 göz), OKT ve GDx ile ölçülen RSLT kalınlıkları ile MRG bulguları arasında ilişkiyi değerlendirmişlerdir. MRG, diffüz enflamasyon ve aksonal patolojiyi göstermek adına ileri teknik kullanılarak yapılmış, sonuçta OKT ile ölçülen RSLT kalınlıkları ile MRG sonuçları arasında, GDx ile ölçülenden daha anlamlı yanıtlar elde edilmiştir. RSLT kalınlık azalmasının, MS'deki dejenerasyon ve enflamasyonu gösterebileceği, RSLT kalınlığında azalmanın T1 hipointens lezyon volümü ve beyindeki atrofinin genişliği ve ciddiyeti hakkında önemli ön bilgiler verebileceği düşünülmüştür (158). Siger ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bir diğer çalışmada, 51 MS hastasında (ON geçiren 20 hasta ve ON geçirmeyen 31 hasta) ve 12 sağlıklı kontrolde RSLT kalınlıkları ölçülmüştür. Bu değerler MRG ölçümleri (T1 ve T2 lezyon volumleri, T1/T2 oranı, atrofi), hastalık süresi ve EDSS ile karşılaştırıldığında en belirgin ilişki ON geçiren gözde RSLT kalınlığı arasında saptanmıştır. RSLT'de incelenmenin sağlıklı kontrollere göre belirgin farklı olduğu görülmüş, RSLT değişikliği ile beyin volüm kaybı/atrofi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (161).

Çalışmamızda yapılan beyin MRG volüm ölçümlerinde, en düşük değer MS hastalarında saptanmıştır. KİS ve sağlıklı kontrol grubunda volüm ölçümleri arasında fark bulunmamıştır. Hasta gruplarında yaş uyumluluğu olmasına rağmen, MS hastalarında daha düşük volüm değerlerinin olması hastalık süresinin uzun olması ile açıklanmıştır. Atakta ve bir yıl sonra yapılan beyin MRG volüm karşılaştırmasında, her iki hasta grubunda da beyin

volüm ölçümleri düşme eğilimi göstermiş ($p < 0.001$), KİS hastalarındaki volüm kaybının MS grubuna göre daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu sonuç KİS hastalarında başlangıçta hastalığın daha aktif ve agresif olduğu şeklinde yorumlanabilir. Retinal sinir lifi tabakasında incelme ile MS ve KİS grubuna ait beyin total volüm ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p = 0.037$).

Bazı çalışmalarda, RSLT incelmesi ile fiziksel dizabilite göstergesi olan EDSS ve hastalık süresi arasında korelasyon saptanmışsa da (110), bazı çalışmalarda EDSS ile RSLT kaybı arasında korelasyon gösterilememiştir (104). RSLT ölçümleri, EDSS puanında artışı tahmin etmek açısından spesifitesi yüksek, ancak sensitivitesi düşük gibi görünmektedir.

Çalışmamızda MS ve KİS hasta gruplarında EDSS ortalama skor değil, fonksiyonel alt grup görsel skor değerlendirilmeleri yapıldı. İlk ve ikinci kontrol skorları arasında iki grupta da ataktaki skorlara göre bir yıl sonraki kontrollerde belirgin düşme gözlemlendi. EDSS değişimine bakıldığında KİS'lerde bu düşüşün MS'lilere göre daha keskin olduğu görüldü. Bu, KİS hastalarında düzelmenin tam ya da tama yakın olduğu, MS hastalarında ise sekel oranının olasılıkla daha yüksek olduğu şeklinde yorumlandı. EDSS görsel skorunda bir yıllık değişim ile ortalama toplam kadran değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p = 0.017$, $r = 0.540$).

Sonuç olarak bu çalışma, OKT ile ölçülen RSLT kalınlığının MRG ile belirlenen total beyin volümü değişiklikleri konusunda bir fikir verebileceğini göstermiştir. Kısa sürede sonuç verebilen, ucuz, uygulanabilirliği kolay bir yöntemle çok önemli bir konuda bilgi edinmek, günlük pratiğe özellikle tedavi yaklaşımı ve prognoz açısından çok değerli bir katkıdır. Ayrıca, seçilen olgu gruplarının özellikleri ile elde edilen GUP, MRG ve OKT verileri MS patogenezinde aksonal dejenerasyonun erken dönemde var olduğu görüşüne katkı sağlar niteliktedir.

SONUCLAR

İzole ya da multipl sklerozun bir belirtisi olarak karşımıza çıkan optik nörit olgularında, atak sırasında ve ataktan bir yıl sonra yapılan değerlendirmeler (nörooftalmolojik bakı, GUP, OKT, Orbital ve Kraniyal MRG) ve bu değerlendirmelerin karşılaştırılması sonucunda önemli veriler elde edilmiştir:

1 - Optik Nörit atağından 1 yıl sonraki nörooftalmolojik değerlendirmelerde:

a. Görme keskinliği ve renkli görmede belirgin düzelme görülmüştür ve bu düzelme EDSS 'nin görsel skorunda düşme ile uyumludur.

b. Pupil ışık reaksiyonlarında ve göz dibi görünümünde anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu veriler atak sırasında olasılıkla enflamasyon ve demiyelinizasyona bağlı görme bozulmasının, atak sonrasında enflamasyonun ortadan kalkması ve remiyelinizasyonla düzeldiğini, ancak optik sinirde kalıcı, parsiyel aksonal dejenerasyona bağlı bazı bulguların (RAPD pozitifliği, optik atrofi) devam ettiğini göstermektedir. Ayrıca, klinik izole sendrom (KİS) olgularımızda, akut atak döneminde optik atrofiyi işaret eden optik disk solukluğunun bulunması bu hastalarda, olasılıkla önceden başlamış subklinik bir aksonal dejenerasyonun varlığını düşündürmektedir.

2 - Görsel Uyarılmış Potansiyel (GUP) incelemelerinde P 100 dalga latansı, 1 yıl sonraki kontrollerde görme keskinliğinin düzelmesine paralel olarak kısalmaktadır. Bununla birlikte P100 latansındaki kısalma en azından tüm olgularda tam normal değerlere ulaşmamaktadır. Ancak P100 dalga amplitüdlerinde anlamlı düzelme olmamakta, özellikle KİS olgularında tam tersine amplitüdlere anlamlı ölçüde düşmektedir. Bu veriler, ON olgularında optik sinir etkilenmesinin klinik düzelme olmasına karşın tam olarak düzelmediğini, hatta en azından bazı olgularda, tam tersine klinik kötüleşme olmaksızın optik sinir etkilenmesinin arttığını göstermektedir. KİS olgularında belirgin latans düzelmesine karşın amplitüd küçülmesinin saptanması, ON'de, başlangıçtan itibaren enflamasyon ve demiyelinizasyonun ötesinde aksonal dejenerasyonun varlığını düşündürmektedir. Bu durum, MS ne zaman başlar ? KİS gerçekten ilk klinik olay mıdır ? sorularının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

3 - Optik Koherans Tomografi (OKT) incelemeleri ile ölçülen retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığının, ON atağı sırasında sağlıklı kontrollerden belirgin farklılık göstermemesine karşın, lif tabaka kalınlığının 1 yıl sonra incelendiği belirlenmiştir. Bu inceleme

özellikle KİS olgularında daha belirgindir. Bu veriler, MS olgularında aksonal dejenerasyonun, bir başka deyişle nörodejenerasyonun başlangıçtan itibaren var olduğu konusunda önemli bir ipucu olarak görünmektedir. Ayrıca, RSLT kalınlığının, bir yıl ara ile yapılan kraniyal MRG’de belirlenen total beyin volümü azalması ile paralel biçimde azalması, RSLT’nin, total beyin atrofisi konusunda dolaylı da olsa fikir verebileceğini işaret etmektedir. Bu veri, pratik anlamda OKT gibi basit, ucuz, pratik bir inceleme ile daha pahalı, zaman alıcı, hatta bazı hastalarda uygulanması güç (obez ve panik ataklı hastalar) MRG incelemesine gerek kalmaksızın total beyin atrofisi konusunda bilgi edinilebileceğini düşündürmektedir.

4 - Orbital MRG incelemelerinde, ON atağı sırasında yapılan ilk değerlendirmelerde; MS’li hastaların etkilenen gözlerinde % 73,4 , KİS’li hastalarda da %80 oranında kontrast tutan ya da hiperintens optik sinir lezyonları saptanmıştır. Bu olguların hiçbirinde optik atrofiyi yansıtan optik sinir incilmesi bulunmamıştır. Oysa daha önce ON geçirmiş olan gözlerde % 20 oranında optik sinir atrofisi belirlenmiştir. Bir yıl sonra yapılan kontrollerde ise, akut etkilenmesi olan gözlerde anormallik yalnızca hiperintens lezyonlarda artışla (% 79) sınırlı kalmamış, ilk değerlendirmede saptanmayan optik atrofi oranı % 47,4 olarak bulunmuştur. Bir başka deyişle etkilenmiş gözlerin hemen hemen yarısında optik atrofi gelişmiştir. Benzer şekilde atak sırasında olguların 4/5 ‘inde ortaya çıkan optik sinir MRG anormalliği, olguların tümünde görülmüş ve 1/5’inde optik atrofi ortaya çıkmıştır.

Orbital MRG’ye ilişkin bu veriler ON’ de, atak ve atak sonrası bulguların farklılığına dikkati çekmekte , ayrıca hem MS hem de KİS olgularında anlamlı ölçüde optik atrofi gelişebileceğini işaret etmektedir.

5 - Kraniyal MRG’ de bir yıl ara ile yapılan total beyin volümü ölçümlerinde anlamlı farklılık bulunmuş ve ON atağından bir yıl sonra, total beyin volümünde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bulgu daha önce de belirtildiği üzere RSLT kalınlığında azalma ile paralel görüldüğü için, OKT incelemelerinin beyin atrofisini yansıtabileceği düşüncesini doğrulamıştır. Diğer yandan, çalışmada tedaviye ilişkin bir değerlendirme hedeflenmemekle birlikte, MS hastalarının tümünün immunomodülatör kullanıyor olması ve buna karşın hem RSLT kalınlığında hem de total beyin volümünde azalma olması, tedaviye karşın aksonal dejenerasyonun sürdüğünü düşündürebilir. Ancak, immunomodülatör kullanmayan KİS’li hastalarda bu değerlerin (RSLT ve total beyin volümü) daha belirgin düşmesi immunomodülatörlerin koruyucu etkisinin olabileceği yorumuna yol açabilir ve KİS olgularında erken immunomodülatör tedavi önerilerine destek sağlayabilir. Bununla birlikte,

bu konuda kesin ve doğru bilgi sağlamak için, bu amaçla tasarlanmış yeni çalışmaların yapılması gereklidir.

6- Retinal sinir lifi tabakası kaybı, retinayı etkileyebilecek tüm hastalıklarda görülebilir. Bu çalışma sonuçları OKT ile ölçülen RSLT kalınlığının, akut demiyelinizan optik nörit tanısına katkısının az olduğunu ancak hastalığın prognozunu izlemede önemli katkıları olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın Sınırlılıkları :

- 1- Klinik izole sendrom olgularının sayısı sınırlı olduğu için tüm incelemelerde istatistiksel anlamlılıklar, olması gerekenden daha az çıkmış olabilir. Çalışma daha fazla sayıda KİS hastası ile yapılmış olsaydı daha farklı parametrelerde de anlamlılıklar çıkabilirdi.
- 2- Hasta gruplarında progresif MS hastalarının da olması nörodejenerasyon konusunda yapılan yorum ve değerlendirmelere daha güçlü destek sağlayabilirdi. Ancak çalışmamız akut ON temelli tasarlanmıştır.
- 3- Literatürde (126), sağlıklı kontrollerde yaşa ilişkin norm çalışmalarında OKT ile ölçülen RSLT kalınlığında yıllık izlemde belirgin değişiklik olmadığı bildirilmekte, ölçümün stabilitesi nedeniyle ideal bir teknoloji olduğundan söz edilmektedir. Bu nedenle OKT sağlıklı kontrollerde yalnızca bir kez yapılmıştır.

Çalışmanın Getirileri :

- 1- Çalışmamızda tüm retina ortalaması ve ayrı ayrı dört kadran incelemesi yapılmıştır. OKT incelemelerinde optik sinir başı ve makulaya özel, ayrı ayrı değerlendirmelerin yapılacağı çalışmalarla, ileride santral ve periferik görme ile ilgili optik sinir nöronları konusunda daha çok bilgi sağlanabilir.
- 2- Çalışmada tedaviye ilişkin bir değerlendirme hedeflenmemekle birlikte, MS hastalarının tümünün immunomodülatör tedavi kullanıyor olması ve buna karşın bir yıl sonraki değerlendirmelerde hem RSLT kalınlığında hem de total beyin volümünde azalma olması, tedaviye karşın aksonal dejenerasyonun sürdüğünü düşündürebilir. Ancak, immunomodülatör tedavi kullanmayan KİS'li hastalarda bu değerlerin (RSLT ve total beyin volümü) daha belirgin düşmesi immunomodülatörlerin koruyucu etkisinin olabileceği yorumuna yol açabilir ve KİS olgularında erken immunomodülatör tedavi önerilerine destek sağlayabilir. Kesin ve doğru bilgi, bu amaçla tasarlanmış yeni çalışmalarla mümkün olacaktır.
- 3- Bu çalışma, ülkemizde multipl sklerozda retinal nörodejenerasyonun belirlenmesi için

OKT ile yapılan ilk çalışmadır.

4- Bu çalışma, ülkemizde multipl sklerozda MRG ile total beyin volümünü ölçen ilk çalışmadır.

5- Bu çalışma, OKT ile ölçülen retinal sinir lifi tabakası ve MRG ile ölçülen total beyin volümü arasındaki ilişkileri saptayarak gelişmekte olan nörodejenerasyon konusunda dolaylı bilgiler elde etmek amacıyla yapılmış ilk çalışmadır.

KAYNAKLAR

- 1) McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–127
- 2) Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997; 49:1404–1413
- 3) Lin YC, Yen MY, Hsu WM et al. Low conversion rate to multiple sclerosis in idiopathic optic neuritis patients in Taiwan. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:170-175
- 4) Sadun AA. Anatomy and Physiology of the Optic Nerve. In: Miller NR and Newman NJ. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Fifth edition. Baltimore, Maryland, USA:Williams and Wilkins, 1998;57-83
- 5) Aydın P. Görme Alanı El Kitabı. İstanbul: Aksu Yayıncılık 2005;145-162
- 6) Miller NR, Newman NJ, Biousse V et al. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Sixth Edition. Philadelphia, Pennsylvania, Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 7) Acaroğlu G. Optik nevrit. Türkiye klinikleri *J Med Sci* 2006;14:20-24
- 8) Jacobson D. Optic neuritis. In: Rolak LA, Harati Y (eds). *Neuro-immunology for the Clinician*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997;133-154
- 9) Mc Donald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis 1. Abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:747-752
- 10) Newman NJ. Optic neuropathy. *Neurology* 1996; 46: 315-322
- 11) Nettleship E. On cases of retro-ocular neuritis. *Trans Ophthal Soc UK* 1884;4:186–226
- 12) Percy AK, Norbrega FT, Kurland LT. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1972;87:135-139
- 13) Wikström J. The epidemiology of optic neuritis in Finland. *Acta Neurol Scand* 1975;52(3):196-206
- 14) Wikström J, Kahana E, Alter M et al. Optic Neuritis in Relation to Multiple Sclerosis. *J Neurol* 1976; 213: 87-95
- 15) Kinnunen E. The incidence of optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1983;68(6):371-377
- 16) Rodriguez M, Siva A, Cross SA et al. Optic neuritis: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995;45:244-50
- 17) Kurtzke JF. Optic neuritis or multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985; 42:704-710

- 18) Philips PH, Newman NJ, LynnMJ. Optic neuritis in African Americans. Arch Neurol 1998; 55:186-192
- 19) Balcer IJ. Clinical practice. Optic neuritis. N Engl J Med 2006;354:1273-1280
- 20) Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1673-78
- 21) Beck RW, Cleary PA, Backlund JC and the Optic Neuritis Study Group. The course of recovery after optic neuritis. The experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology 1994;101:1771-78
- 22) Beck RW, Cleary PA and Optic Neuritis Study Group. Optic Neuritis Treatment Trial: one-year follow-up results. Arch Ophthalmol 1993;111(6):773-775
- 23) Scholl GB, Song H-S, Wray SH. Uhthoff's symptom in optic neuritis: Relationship to magnetic resonance imaging and development of multiple sclerosis. Ann Neurol 1991;30:180-184
- 24) Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. Semin Oph 2003;18:174-180
- 25) Optic neuritis in children: clinical features and visual outcome. J AAPOS 1999;3:98-103
- 26) Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW et al. Optic neuritis in children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000;37:254-259
- 27) Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. Neurology 1997; 49:1413-1418
- 28) Kennedy C, Carroll F. Optic neuritis in children. Arch Ophthalmol 1960;63:747-755
- 29) Riikonen R, Donner M, Erkkilä H. Optic neuritis in children and its relationship to multiple sclerosis: a clinical study of 21 children. Developmental medicine & Child Neurology 1988;30:349-359
- 30) Beck RW, Gal RL, Bhatti MT et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Am J Ophthalmol 2004;137:77-83
- 31) Optic Neuritis Study Group. High-Dose corticosteroid regimen retards development of multiple sclerosis in Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol 1994;112(1):35-36
- 32) Beck RW: Optic neuritis. In: Miller NR and Newman NJ. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. Fifth Edition. Baltimore: Williams & Wilkins 1998;599-647
- 33) Liu GT, Volpe NS, Galeta SL. Neuro-ophthalmology Diagnosis and Management. First Edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2001

- 34) Aydın P, Kansu T, Torun N. Nörooftalmoloji El Kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri 2008;43-49
- 35) Shams PN, Plant GT. Optic Neuritis: A Review. The International MS Journal 2009; 16:82-89
- 36) Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology 2008;115: 1079–1082
- 37) Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38: 2278–89
- 38) Van Diemen H A M, Van Dongen M, Nauta J et al. Pupillary light reflex latency in patients with multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992;82:213-219
- 39) de Seze J, Arndt C, Stojkovic T et al. Pupillary disturbances in multiple sclerosis: correlation with MRI findings. J Neurol Sci 2001;188:37-41
- 40) Frisen L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. fundusopic identification in patients with and without visual complaints. Arch Ophthalmol 1974;92: 91–97
- 41) Lightman S, McDonald WI, Bird AC et al. Retinal venous sheathing in optic neuritis. Brain 1987;110:405-414
- 42) Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed VER in optic neuritis. Lancet 1972 ;1:982-985
- 43) Misulis KE and Head TC. Essentials of clinical Neurophysiology. Third Edition. Butterworth Heinemann, 2003
- 44) Aminoff MJ. Electrodiagnosis in Clinical Neurology. Forth Edition. Churchill Livingston, 1999
- 45) Fischer C, Andre-Obadia N, Mauguiere F. Diagnosis criteria of multiple sclerosis: Electrophysiological criteria. Rev Neurol 2001;157(8-9):974-80
- 46) Sanchez-Calderon M, de Santest Martin S, Angulat CJ et al. Multiple sclerosis in childhood our experience and a review of literature. Rev Neurol 1998;27(156):237-41
- 47) Uğur H. Multipl sklerozda pattern uyarılmış görsel potansiyeller. Uzmanlık Tezi-EÜTF Nöroloji Anabilim Dalı 1983
- 48) Rot U, Ledinek AH, Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2008;110(3):233-38
- 49) Fraser CL, Klistorner A, Graham SL et al. Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis. Ophthalmology 2006;113: 315-323

- 50) Hood DC, Odel JG, Zhang X. Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: a multifocal VEP study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(12):4032-38
- 51) Fraser C, Klistorner A, Graham S et al. Multifocal visual evoked potential latency analysis. predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 847–850
- 52) Hood DC, Odel JG, Winn BJ. The multifocal visual evoked potential. *J Neuroophthalmol* 2003;23(4):279-289
- 53) Rocca MA, Hickman SJ, Bo L et al. Imaging the optic nerve in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 537–41
- 54) Beck RW, Trobe JD, Moke PS et al. High and low-risk profiles for the development of MS within 10 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:944–949
- 55) Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993; 116: 135–46
- 56) Beck RW, Arrington J, Murtagh FR et al. Brain MRI in acute optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Study Group. *Arch Neurol* 1993;8:841–46
- 57) Jacobs L, Munschauer FE, Kaba SE. Clinical and magnetic resonance imaging in optic neuritis. *Neurology* 1991;41:15–19
- 58) Dalton CM, Brex PA, Miszkeil KA et al. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1577–80
- 59) Optic Neuritis Study Group. High risk and low risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944–49
- 60) Zivadinov R, Bakshi R. Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammation and lesions. *Front Biosci* 2004;1;9:665-683
- 61) Frederiksen JL, Larsson HBW, Olesen J et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1989;80:512-517
- 62) Jacobs L, Kinkel P R, Kinkel W R. Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. *Arch Neurol* 1986;43:452-55
- 63) Frohman EM, Goodin D, Calabresi P et al. The utility of MRI in suspected MS. The Therapeutics and Technology Assessment Committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:602-11
- 64) Revol A, Vighetto A, Confavreux C et al. Oculo-palatal myoclonus and multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146:518-21

- 65) Barton JJ, Cox TA, Digre KB. Acquired convergence-evoked pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neuro-ophthalmol* 1999;19:34-38
- 66) Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC et al. A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *American Academy of Neurology* 2006;66:576-578
- 67) Stendahl-Brodin MD, Link H. Optic neuritis: oligoclonal bands increase the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1983
- 68) Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM et al. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* 2008;256:305-319
- 69) Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* 2009;72(6):542-550
- 70) Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346(3):158-64
- 71) Bonhomme GR, Waldman AT, Balcer LJ et al. Pediatric optic neuritis: brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72(10):881-885
- 72) Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995;1:970-972
- 73) Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *Br J Radiol* 2005;78:976-988
- 74) Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA et al. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2000;2(1-2):9-25
- 75) Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical Coherence tomography. *Scien* 1991;254(5035):1178-1181
- 76) Duane TD, Jaeger EA (eds): *Clinical Ophthalmology*. Hagerstown, MD, Harper and Row Publishers, 1984, cilt 3, bolum 1, pp 1-18
- 77) Regillo C, Chang TS, Johnson MW et al. Retina and Vitreus. Basic and Clinical Science *Cour Am Acad Ophthalmol* 2005-2006;(12):7-17
- 78) Kanski JJ. The Glaucomas. In: Rolak LA, Harati Y (eds). *Clinical Ophthalmology*. Butterworth Heinemann. Internationale Edition. Oxford 1994;233-284
- 79) Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:627-636
- 80) Yanoff M, Duker JS. The Glaucoma: Retinal nerve fiber layer analysis. Section 12. *Choplin NT*. Second Edition. Mosby 2004;1465. Fig. 217-1
- 81) Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43(4):293-320

- 82) Frohman EM, Costello F, Zivadinov R et al. Optical Coherence Tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5:853-63
- 83) Frohman EM, Frohman TC, Zee DS et al. Neuroophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:111-21
- 84) Minneboo A, Barkhof F, Polman CH et al. Infratentorial lesion predict long term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;944-949
- 85) Butterworth-Heinemann, Blue Boks of Practical Neurology , Elsevier, Philadelphia, 2003:33-58
- 86) Lassmann H. Pathology of neurons in multiple sclerosis. In: Waxman SG, ed. *Multiple sclerosis as a neuronal disease*. Amsterdam: Elsevier, 2005:153-164
- 87) Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2009;8(3):280-291
- 88) Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:393-399
- 89) Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:278–85
- 90) Lassmann H, Lucchinetti CF, Bruck W et al. Distinct Patterns of Multiple Sclerosis Pathology Indicates Heterogeneity in Pathogenesis. *Brain* 2008;6(3):259-274
- 91) Lucchinetti CF, Bruck W, Parisi J et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implication for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-717
- 92) Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathology* 2007; 17(2):210-218
- 93) Evangelou N, Esiri MM, Smith S et al. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 391–95
- 94) Cifelli A, Arridge M, Jezzard P et al. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2002;52(5):650-653
- 95) Peterson JW, Trap BD. Neuropathobiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics* 2005;23(1):107-129
- 96) Neumann H, Medana IM, Bauer J. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends in Neurosciences* 2002;25(6):313-319
- 97) Neumann H. Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases. *Current Opinion in Neurology* 2003;16(3):267-273

- 98) Sadatipour BT, Greer JM, Pender MP. Increased Circulating Antiganglioside Antibodies in Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 1998;44(6):980-983
- 99) Kornek B, Storch MK, Weissert R et al. Multiple Sclerosis and Chronic Autoimmune Encephalomyelitis. *American Journal of Pathology* 2000;157:267-276
- 100) Bjartmar C, Kidd G, Mörk S et al. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced *N*-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology* 2001;48(6):893-901
- 101) Bitsch 2000, Schuchardt J, Bunkowski S et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis. *Brain* 2000;123(6):1174-1183
- 102) Coyle PK. Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *American Academy of Neurology* 2008;71:S3-S7
- 103) Vogt A : Herstellung eines gelbblauer Lichtfiltrates, in welchem die Macula Centralis in vivo in gelber Färbung erscheint, die Nervenfasen der Netzhaut und andere fein Einzelheiten der selben sichtbar werden, und der Grad der Gelbfärbung der Linse ophthalmoskopisch nachweisbar ist. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1913;84:293-311
- 104) Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2520–2527
- 105) Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58: 383–391
- 106) Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324–332
- 107) Noval S, Contreras I, Rebolleda G et al. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 790–794
- 108) Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963–969
- 109) Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fiber layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage* 2006; 31: 286–293
- 110) Sepulcre J, Fernandez MM, Salinas-Alaman A et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007; 68: 1488–1494

- 111) Gordon-Lipkin E, Chodkowsk B, Reich DS et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1603–1609
- 112) Sommer A, Miller NR, Pollack I, et al. *Arch Ophthalmol* 1977;95: 2149–56
- 113) Quigley HA, Miller NR, George T, et al. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1564–71
- 114) Hoyt WF, Schlicke B, Eckelhoff RJ. Fundoscopic appearance of a nerve-fibre-bundle defect. *Br J Ophthalmol* 1972;56:577–83
- 115) Elbol P, Work K. Retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 1990;68:481-86
- 116) Kerrison JB, Flynn T, Gren WR. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina* 1994;14:445-451
- 117) Evangelou N, Konz D, Esiri MM et al. Size selective neuronal changes in the anterior optic pathways suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis. *Brain* 2001;124:1813-1820
- 118) Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 807–14
- 119) Trobe JD, Glaser JS, Cassady JC. Optic atrophy: differential diagnosis by fundus observation alone. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1040–45
- 120) Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ et al. A serial MRI study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain* 2004; 127: 2498–505
- 121) Garner S. Optic neuropathy in multiple sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1953; 50: 718–26
- 122) Lightman S, McDonald WI, Bird AC et al. Retinal venous sheathing in optic neuritis. *Brain* 1987;110:405-414
- 123) Hobom M, Storch MK, Weissert R et al. Mechanisms and time course of neuronal degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Pathol* 2004; 14: 148–57
- 124) Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M et al. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* 1989;96:1325–1328
- 125) Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA et al. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2012–2018
- 126) Kanamori A, Escano MF, Eno A et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2003;217:273–278
- 127) Frohman EM, Costello F, Stüve O et al. Modeling Axonal Degeneration Within the Anterior Visual System. *Arch Neurol* 2008; 65(1):26-35
- 128) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-1517

- 129) McDonald WI. Multiple sclerosis: epidemiology and HLA associations. *Ann N Y Acad Sci* 1984;436:109-117
- 130) van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD et al. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:57-77
- 131) Ebers GC. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985;42:702-704
- 132) Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM et al. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol* 1997;41:392-398
- 133) Rolak LA, Beck RW, Paty DW et al. Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1996;46:368-372
- 134) Frederiksen JL, Larsson HBW, Olesen J et al. MRI, VEP, SEP and biotestometry suggest monosymptomatic acute optic neuritis to be a first manifestation of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991;83:343-350
- 135) Martinelli V, Comi G, Filippi M et al. Brain MRI follow-up of patients with persistent isolated optic neuritis. *Euro J Neurol* 1996; 3:36-39
- 136) Isayama Y, Takahashi T, Shimoyama T et al. Acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Neurology* 1982;32:73-76
- 137) Kurtzke JF. Optic neuritis or multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985;42:704-710
- 138) Francis DA, Compston DAS, Batchelor JR et al. A reassessment of the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritis after extended follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987;50:758-765
- 139) Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J. Optic neuritis prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF and HLA findings. *Neurology* 1998;50:708-714
- 140) İdman F. Multiple sklerozda nörooftalmolojik bozukluklar. *Nörol Bil D* 1994;11 (3-4):267-276
- 141) Rodriguez M, Siva A, Cross SA et al. Optic neuritis: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995;45:244-250
- 142) Keltner JL, Johnson CA. Baseline Visual Field Profile of Optic Neuritis *Arch Ophthalmol* 1993;111(2):231-234
- 143) Keltner JL, Johnson CA. Visual Field Profile of Optic Neuritis *Arch Ophthalmol* 1994;112(7):946-953
- 144) Jacobsen J. Pupillary function in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1990;82:392-395
- 145) Steinman L. Multiple sclerosis. *Nature Immunology* 2001;2(9):762-764
- 146) Filippi M, Campi A, Dousset V et al. A magnetization transfer imaging study of normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:478-482

- 147) Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005 128(11):2705-2712
- 148) Costello F, Hodge W, Pan YI et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008;14:893-905
- 149) Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2007;page 1-11
- 150) Sergott RC, Frohman E, Glanzman R et al. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis : Expert panel consensus. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; page 1-12
- 151) Sergott RC. Optical coherence tomography: measuring in-vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16: 346-350
- 152) Kallenbach K, Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *European Journal of Neurol* 2007;14:841-849
- 153) Jindahra P, Hedges TR et al. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin in Neurol* 2010;23:16-23
- 154) Steel DHW, Waldock A. Measurement of the retinal nerve fibre layer with scanning laser polarimetry in patients with previous demyelinating optic neuritis. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:505-509
- 155) Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69:2085–2092
- 156) Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009;73:46-52
- 157) Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol* 2008;64:325-331
- 158) Zivadinov R, Can imaging techniques measure neuroprotection and remyelination in multiple sclerosis? *Neurology* 2007;68:S72-S82
- 159) Pueyo V, Ara Ramon J et al. Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmologica* 2009
- 160) Pelletier D, Nelson SJ et al. MRI lesion volume heterogeneity in primary progressive MS in relation with axonal damage and brain atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:950-952

161) Siger M, Dziegielewska K, Jasek L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis as a measure of brain atrophy. October 2007, poster, ECTRIMS

EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (Gönüllü hasta grubu)

Optik nörit, görme sinirinin mikrobik ya da mikrobik olmayan iltihabi bir hastalığıdır. Ani görme kaybı ve göz hareketleri ile ağrı oluşması en sık rastlanan iki belirtisidir. Bir çok nedeni vardır ki Multipl skleroz (MS) bu nedenlerden belki de en sık görülenidir.

Optik nörit tanısı için ve MS'in bir belirtisi olup olmadığını belirlemek için bazı incelemeler gereklidir. Bunlar arasında en sık başvuru alanlar: Nörooftalmolojik değerlendirme, orbita ve kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), uyarılmış potansiyel incelemeleri, Optik Koherans Tomografi (OKT) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkikleridir. Hastaların ilk başvurularında bu tetkiklerin gerekliliği yanında, takiplerinde de en geç 1 yıl sonrasında bu incelemelerin tekrarı uygundur.

Biz yaklaşık otuz (hasta sayısı: 30) gönüllü hastada bir yıllık izlem neticesinde, bu tetkikleri ilk ve on iki ay sonra planlanan ikinci vizitte düzenli olarak yaparak, bu incelemelerden hangisinin tanı koymada daha yararlı olduğunu belirleyip, bundan sonra yalnızca hangi tetkiklerin mutlaka yapılması gerektiğini saptamayı amaçlıyoruz. Böylece hastalarda gereğinden fazla inceleme ve harcama yapılmasının önüne geçilecek, ayrıca görme siniri iltihabının (ON) multipl skleroza yoksa başka bir nedene mi bağlı olduğu ortaya konacak ve hastanın hastalığı ile ilgili ileriye yönelik düşünceleri aydınlatılmış olacaktır diye düşünüyoruz.

Size böyle bir çalışmaya gönüllü olarak katılmanız için bir öneri sunuyoruz. Bu incelemeler bu hastalıkta ve başka bir çok durumda bütün dünyada rutin uygulamalar olarak kullanılmaktadır. Pratik olarak herhangi bir yan etkileri yoktur. Bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilecektir. Bu çalışma sırasında yapılacak tetkikler ile ilgili tüm masraflar size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca

araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın :

Adı :

Soyadı :

Adres :

Telefon Numarası:

Tarih :

İmza :

Araştırma Yapan Araştırmacının :

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş
Görevlisinin:**

Adı :

Soyadı :

Görevi:

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (Sağlıklı kontrol grubu)

Optik nörit, görme sinirinin mikrobik ya da mikrobik olmayan iltihabi bir hastalığıdır. Ani görme kaybı ve göz hareketleri ile ağrı oluşması en sık rastlanan iki belirtisidir. Bir çok nedeni vardır ki Multipl skleroz (MS) bu nedenlerden belki de en sık görülenidir.

Optik nörit tanısı için ve MS'in bir belirtisi olup olmadığını belirlemek için bazı incelemeler gereklidir. Bunlar arasında en sık başvurulananlar: Nörooftalmolojik değerlendirme, orbita ve kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), uyarılmış potansiyel incelemeleri, Optik Koherans Tomografi (OKT) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkikleridir. Hastaların ilk başvurularında bu tetkiklerin gerekliliği yanında, takiplerinde de en geç 1 yıl sonrasında bu incelemelerin tekrarı uygundur.

Biz yaklaşık otuz (hasta sayısı: 30) gönüllü hastada bu tetkikleri ilk başvuruda ve on iki ay sonra planlanan ikinci vizitte düzenli olarak yaparak, bu incelemelerden hangisinin tanı koymada daha yararlı olduğunu belirleyip, bundan sonra yalnızca hangi tetkiklerin mutlaka yapılması gerektiğini saptamayı amaçlıyoruz. Böylece hastalarda gereğinden fazla inceleme ve harcama yapılmasının önüne geçilecek, ayrıca görme siniri iltihabının (ON) multipl skleroza yoksa başka bir nedene mi bağlı olduğu ortaya konacak ve hastanın hastalığı ile ilgili ileriye yönelik düşünceleri aydınlatılmış olacaktır diye düşünüyoruz.

Ancak bu hastalıklarda tetkiklerin gerekliliğini ve üstünlüğünü göstermek için sağlıklı kontrollere de gerek vardır. Bu nedenle çalışmaya sizin gibi 15 gönüllü sağlıklı kontrolün alınması amaçlanmıştır. Sizlere yapılacak olan ziyaret bir defa olarak planlanmıştır. Ziyette olası bir patolojiyi dışlamak için ayrıntılı nörolojik ve göz muayenesi ve Göz Hastalıkları kliniğinde kullanılan OKT cihazı ile görme sinir lifi kalınlığı ölçümü yapılacaktır. Bu işlem herhangi bir girişim gerektirmemektedir, kısa süreli, pratik bir işlemdir. Veriler hasta gruptan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirme yapılacaktır.

Size böyle bir çalışmaya gönüllü olarak katılmanız için bir öneri sunuyoruz. Bu incelemeler bu hastalıkta ve başka bir çok durumda bütün dünyada rutin uygulamalar olarak kullanılmaktadır. Pratik olarak herhangi bir yan etkileri yoktur. Bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilecektir. Bu çalışma sırasında yapılacak tetkikler ile ilgili tüm masraflar size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Sağlıklı gönüllünün:

Adı :

Soyadı :

Adres :

Telefon Numarası:

Tarih :

İmza :