

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr. Süleyman İLHAN
ANABİLİM DALI BAŞKANI

MULTİPL SKLEROZDA DEVİNİME İLİŞKİN
KORTİKAL POTANSİYELLER

UZMANLIK TEZİ Dr.

Aysun Hatice AKÇA

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Zehra AKPINAR

KONYA-2008

İÇİNDEKİLER

1) KISALTMALAR	iii
2) GİRİŞ VE AMAÇ	1
3) GENEL BİLGİLER.....	3
3.1. Tanım	3
3.2. Etiyoloji, Epidemiyoloji	3
3.3. Multipl Sklerozun İmmünopatogenezi	5
3.4. MS’de Hastalık Paternleri	15
3.5. Klinik Özellikleri	17
3.6. MS’de Laboratuvar İncelemeleri	20
3.7. MS’de Tanı	23
3.8. MS’de Ayırıcı Tanı	29
3.9. MS’de Tedavi.	30
3.10. Devinime İlişkin Kortikal Potansiyeller.....	35
4) OLGULAR VE YÖNTEM.....	39
4.1.Olguların Özellikleri.....	39
4.2.Kayıtlama Yöntemi	39
4.3. DİP Analizi	40
4.4. İstatistiki Yöntem	40
5) BULGULAR.....	42
6) TARTIŞMA.....	60
7) ÖZET.....	65
8) ABSTRACT.....	66
9) KAYNAKLAR.....	67
10) TEŞEKKÜR.....	73

1. KISALTMALAR

MS: Multipl skleroz

SSS: Santral sinir sistemi

Oİ: Otoimmün

PPMS: Primer progresif multipl skleroz

UP: Uyarılmış potansiyel

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

DİP: Devinime ilişkin potansiyeller

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz

OG: Oligodendrosit

TH: T helper lenfosit

ASH: Antijen sunan hücre

KBB: Kan beyin bariyeri

MMP: Matriks metalo proteinaz

PLP: Proteolipit protein

WD: Wallerian dejenerasyon

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz

ADEM: Akut disemine ensefalomyelit

RPMS: Relapsing progresif multipl skleroz

MBP: Myelin basic proteini

MLF: Medial Longitudinal Fasikulus

OB: Oligoklonal band

GUP: Görsel uyarılmış potansiyel

SUP: Somatosensoriel uyarılmış potansiyel

BİUP: Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel

KİS: Klinik izole sendrom

EDSS: Expanded disability status scala (Genişletilmiş özürlülük skalası)

BP (N0): Bereitschaftspotential, hazırlık potansiyelinin başlangıcı

NS (N1): Negatif slop

MP (M1): Motor potansiyel

EMG: Elektromiyografi

N500: NS'den 500 msn önceki nokta

N650: NS'den 650 msn önceki no

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) genç erişkinlerde, genellikle relaps ve remisyonlarla seyreden, klasik olarak santral sinir sisteminin (SSS) beyaz cevherini etkileyen bir hastalıktır. Son zamanlardaki çalışmalarda gri cevher etkileniminin de belirgin derecede olduğu bildirilen, otoimmün (OI), inflamatuvar, kronik bir hastalık olan MS'nin etyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir.

Genç erişkin dönemde nörolojik fonksiyon kaybının en önemli nedeni olan MS'de gri madde etkilenimi üzerindeki çalışmalar özellikle, MS'li hastalarda görülen kognitif fonksiyon bozukluklarının beyaz madde etkilenimi ile tam olarak açıklanamaması ve miyelin immünohistokimyasındaki gelişmeler ile beraber hızlanmıştır. Günümüzde MS'de görülen gri madde etkileniminin hastalığın geç dönemlerinde fark edilmesine karşın yapılan çalışmalarda erken dönemlerden itibaren gri madde değişikliklerinin başladığı bilinmektedir. Ama bu değişikliklerin mekanizması halen tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok hipotez öne sürülmüştür.

MS hastalarında görülen depresyon, kognitif performansta zayıflama gibi klinik tablolar gri madde etkilenimini kuvvetle düşündürmektedir. Primer progresif (PP) MS formunda gri madde etkilenimi diğer formlardan görece daha belirgindir.

MS hastalarında gri madde etkileniminin değerlendirilmesi amacıyla uyarılmış potansiyeller (UP) gibi elektrofizyolojik incelemeler, beyin manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) sıklıkla kullanılmakta olup pek çok sayıda görüntüleme ve uyarılmış potansiyel çalışmaları bulunmaktadır. Uyarılmış potansiyellerden bilişsel işlevle ilgili olan ve olaya ilişkin endojen potansiyel olarak adlandırılan P300, negatif beklentisel değişim (CNV), devinime ilişkin potansiyeller (DİP) gri madde etkilenimini değerlendirmede önemli bir yere sahiptir.

DİP'ler noninvaziv olarak kişinin kendi isteği ile seçtiği bir hareketin öncesi ve sonrasında kortekste ortaya çıkan elektronegatif potansiyellerdir. DİP'ler sadece devinime değil, devinim başlamadan önceki hazırlanma evresi üzerine de yoğunlaşmaktadır ve bu nedenle bilişsel bir potansiyeldir. Klinik araştırmalarda DİP, daha çok devinim bozuklukları ve bilişim bozukluğu ile ortaya çıkan patolojik süreçleri incelemede kullanılmıştır.

MS hastalığında çok sayıda P300 çalışması varken, literatürde MS hastalarında yapılan DİP çalışmasına rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, DİP kayıtlamalarının istemli motor hareket temellerine dayanması nedeniyle kas gücü ve koordinasyon kaybı olmaması gerektiğinden, belirgin fonksiyonel kısıtlılığı olmayan ve hastanın istenen hareketi anlayıp yapabilmesi için ve fonksiyonel olarak kliniğe yansıyan kognitif yakınması olmayan hastalarda elektrofizyolojik düzeyde etkilenmenin olup olmadığını değerlendirmek için kognitif performansında etkilenim yakınması olmayan relapsing remitting (RR) MS hastalarının rutin kontrolleri sırasında DİP kayıtlamaları alındı. Bu hastalarla benzer yaş ve cinsiyet dağılımında olan sağlıklı kontrol grubunda DİP kayıtlaması alındı. RRMS hastaları, rutin MRG çekimlerine göre gri madde etkilenimi ile değerlendirilerek, gri madde etkileniminin olduğu ve olmadığı iki gruba ayrıldı. Böylece sağlıklı kontroller ile RRMS hastalarının ve gri madde etkilenimi olan ve olmayan RRMS hastalarının DİP incelemelerinde farklılık olup olmadığının karşılaştırılması amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda, sağlıklı ve hasta gruptaki her bireye rastgele, ritmik aralıklarla ve matematik işlemi takiben sağ ve sol el bileği ekstansiyon hareketi (tetikleme) yaptırılarak, tetiklemenin karşı tarafındaki hemisferden kayıt alındı. Böylece kortikal aktivitede, hemisferler arasında belirgin bir farkın olup olmadığı ve hareketin zorluk derecesine göre değişiklik oluşup oluşmadığını göstermek için DİP kayıtlamaları alındı.

3. GENEL BİLGİLER

3. 1. TANIM

Multipl Skleroz (MS), genç erişkinlerde görülen, genellikle relaps ve remisyonlarla seyreden, beyin, medulla spinalis ve optik sinirlerdeki lezyonlar sonucunda belirti ve bulguların ortaya çıktığı esas olarak santral sinir sisteminin (SSS) beyaz cevherini etkileyen, son zamanlarda gri cevher etkileniminin de olduğu bildirilen, etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, otoimmün (OI), inflamatuvar, kronik bir hastalıktır (1).

3. 2. ETİYOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada yaklaşık 1,1 milyon ve ABD’de ise 350 bin insanı etkileyen MS, erişkinlerde nörolojik fonksiyon kaybına neden olan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır (2). Türkiye’de yapılmış resmi bir insidans ve görülme oranı çalışması bulunmamakla beraber Kıbrıs Türk kesiminde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada sıklığın 24/ 100 000 olduğu belirtilmiştir. Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten daha az görüldüğü Asya arasında bir bölgede bulunduğundan sıklığın 2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (1).

3. 2. 1. Cinsiyet: MS’in kadınlarda görülme olasılığı daha fazla olup kadın/ erkek oranı 1.1-2.1/1 arasında değişmektedir (3). Kadınlarda ortalama başlangıç yaşı erkeklerden 5 yıl daha öncedir (4). Geç başlangıçlı olgularda her iki cinsten görülme sıklığı birbirine yakındır (5).

3. 2. 2. Yaş: MS genç erişkin dönem hastalığı olarak bilinmekte olup, hastalık çocuk ve yaşlılarda nadir görülür. İlk semptomların ortaya çıkışı sıklıkla 20-40 yaşlar arasındadır. Kırk yaş sonrası görülme oranı azalır (1), hastalığın üst yaş sınırı 59 olarak kabul edilse de 60 yaş sonrasında izlenen geç başlangıçlı MS vakaları da bildirilmiştir (6).

3. 2. 3. Coğrafi Bölge: MS ılıman iklimlerde daha çok görülmektedir. Görülme oranı kuzey yarımkürede kuzeye, güney yarımkürede de güneye doğru gidildikçe artmaktadır. Ama sadece coğrafi özellikler MS görülme oranları için yeterli olmayıp etnik faktörler de büyük önem taşımaktadır (6, 8).

3. 2. 4. Irk: MS beyaz ve Avrupa kökenlileri daha çok etkilemekte olup, Kuzey Avrupa popülasyonu daha yüksek risk taşımaktadır. ABD’deki beyazlarda Afrika kökenlilerden 2 kat fazla görülmektedir. Orta Asya ülkelerinde oranın çok düşük olduğu bulunmuştur (1,6).

3. 2. 5. Genetik: MS'de genetik faktörlerin rolü ilk defa 19. yüzyılın 2. yarısında ailevi olguların fark edilmesi ile gündeme gelmiştir. Kanada'da yapılan çalışmalarda MS için ailesel görülme oranının %20'lere yaklaştığı belirtilmiş ve genel popülasyona göre MS hastalarının çocuklarında yaşam boyu riskin 25 kat arttığı saptanmıştır (6). MS'de genetik geçişin etkisini göstermek amacıyla çok sayıda yapılan ikiz çalışmalarında MS gelişme oranı monozigot ikizlerde %20-30, dizigot ikizlerde ise %3.3-4.7 bulunmuştur. MS hastalarının 1. derece akrabalarında %3-5; 2. derece akrabalarında %1.5-2.5 oranında MS gelişebildiği gösterilmiştir (4).

MS'nin T hücre gelişimi, olgunlaşması ve çeşitli immünolojik süreçlerin düzenlenmesinde rolü olan MHC genleri ile yakın ilişkisinin olduğu yaklaşık 30 yıl önce ortaya konmuştur. Bu nedenle son zamanlarda HLA üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır. MS'nin HLA DR- DQ- DW haplotipleri özellikle de DR15, DQ6, DW2 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HLA DRB1*1501, DQA1*0102 ve DQB1*0602 haplotipleri ile güçlü ilişki bulunmuştur. Bu haplotipler riski 2- 4 kat kadar arttırmaktadır (9). HLA DW2 en sık olarak Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmekte olup bu haplotip MS riskini yaklaşık 4 kat arttırmaktadır. Kanarya adaları ve Türkiye'de MS, HLA DR15 ve DR4 allelleriyle birlikte (10). Genom araştırmalarında MS'de major bir lokusun sorumlu olmadığı konusunda güçlü kanıtlar sağlanmakla beraber, kromozom 2, 3, 5 ve 7'nin kısa kolunda ve 2, 17 ve 19'un uzun kolunda çeşitli lokuslar tespit edilmiştir (9).

3. 2. 6. Çevresel Faktörler ve Enfeksiyon Ajanları: İsrail, İzlanda ve Faroe adalarında ortaya çıkan epidemiler sonrası yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu bölgelerde çevresel faktörlerin önemine işaret etmiştir. Faroe adalarındaki epidemiler virüs teorisini destekler nitelikte olup İngiliz askerlerince taşınan virüsün hassas toplumda epidemiye yol açmış olabileceği düşünülmektedir (11).

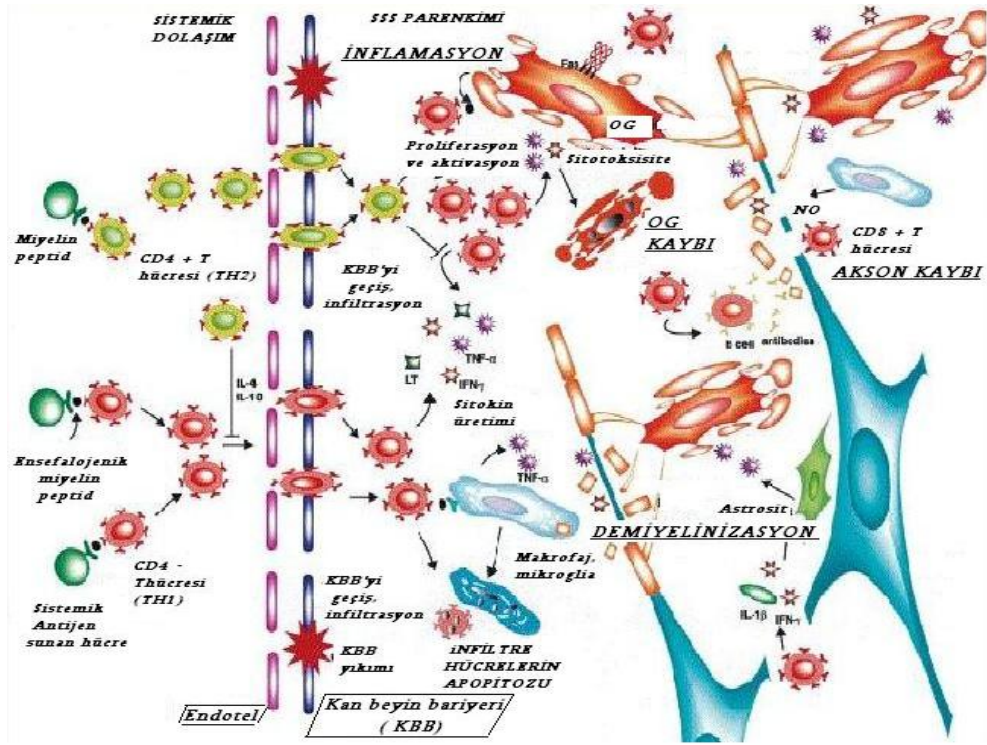
MS'de en çok üzerinde durulan çevresel faktörler enfeksiyon ajanlarıdır. Bu yönde insanlarda ve hayvanlarda virüslerin neden olduğu, klinik seyri MS'ye benzeyen ve demiyelinizasyonla seyreden hastalıkların ortaya çıkışı ve serolojik olarak MS hastalarının BOS örneklerinde virüslere karşı gelişen antikorların yüksek titrede oluşu, özellikle viral patojenlerin suçlanmasında destekleyici faktörlerdir. Enfeksiyon ajanlarının MS ataklarını başlattığı ve presipite ettiği düşünülmektedir. Etiyolojide rolü olduğu varsayılan enfeksiyöz ajanlar: Herpes simpleks virüs (HSV), kızamık, parainfluenza, paramiksovirus, sitomegalovirus (CMV), korona virüs, HTLV-1, skabies'dir (2).

3. 2. 7. Otoimmünite: MS hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS) ve periferik kan bulguları ile hayvan modellerinde patogeneze otoimmün mekanizmaların rol alması MS'nin etyolojisinde otoimmünitenin varlığını düşündürmektedir. MS hastalarının periferik kan örneklerinde, temel olarak yardımcı T hücreleri (CD4) ve B lenfosit sayısında artma, supresör T hücrelerinde (CD8) azalma ve fonksiyon kaybı, *Major Histocompatibility Complex (MHC) class 2* antijen ekspresyonunda artma, İnterlökin (IL) - 1, 2, IL- 2 reseptörü, IL- 4, 6, Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF α) , İnterferon (IFN) Gamma oluşumunda artma gözlemlenir (3). BOS'da pleositoz ve erken vakalarda ile atak dönemlerinde protein artışı görülür. Vakaların % 70 kadarında İmmünglobulin (Ig) G indeksi ile gösterilen anormal intratekal IgG sentezi vardır. IgG oligoklonal band varlığı MS tanısı konulan hastaların %90'ında pozitifdir (1, 6).

3. 3. MULTİPL SKLEROZUN İMMÜNOPATOGENEZİ (12)

Akpınar ve Akça'nın derlemesinde (12) belirtildiği üzere yüzyılı aşkın bir süredir nedeni ve klinik tanımı hakkında yoğun araştırmalara rağmen kesin patogenezi halen bilinmeyen MS'de en fazla kabul gören teori, genetik olarak yatkın bireylerin çocukluk çağından itibaren enfektif bir ajan, göç veya aşılama gibi çevresel bir etmenle karşılaşması sonucu başta miyelin proteinleri olmak üzere tüm SSS elemanlarına karşı gelişen otoimmün olayların ortaya çıkması şeklindedir. Bir başka görüş ise, SSS'de zaman zaman alevlenmelerle yeni demiyelinizasyonlara yol açan persistan viral enfeksiyon varlığı ya da T hücre aktivitesinin olduğudur.

MS, predominant olarak T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. İmmün olaylar self ya da nonself antijenin tanınması ve T hücre aktivasyonu ile başlar. MS lezyonlarının histopatolojisinde fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit (OG) kaybı, remiyelinizasyon, reaktif astrositoz ve akson kaybı vardır (Şekil 1).



Şekil 1: MS’de histopatolojik olaylar (18)

3. 3. 1. İNFLAMASYON

İnflamasyonda ilk adım, anerjik T hücrelerinin aktivasyonudur. Bu aktivasyon için öne sürülen varsayımlar; moleküler benzerlik, sitokinler ve süperantijenlerdir.

3. 3. 1. 1. Moleküler benzerlik: Bunun için bakteri ve virüsün proteinleri ile otoantijenler arasında kısa zincir türdeşliği gerekir. İnsanda spesifik T hücreleri tarafından tanınan en önemli zincir, miyelin temel proteininin (Miyelin Basic Protein, MBP) 83-99 gen bölgesidir.

3. 3. 1. 2. Sitokinler: T hücrelerinin aktivasyon, diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlerler. Sitokinlerin etkisi ile T Helper (TH) hücreleri; TH-1 ve TH-2 hücrelerine dönüşürler. TH-1 hücreleri IL-2, IL-12, TNF α , IFN Gamma salgırlar. Bu proinflatuar sitokinler; makrofaj aktivasyonundan, hücre aracılı immüniteden, TH-1 hücrelerinin farklılaşmasının stimülasyonundan, TH-2 hücrelerinin farklılaşmasının inhibisyonundan, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonundan sorumludurlar. TH-2 hücreleri ise IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 salgırlar.

TH-1 sitokinlerinin esas uyarıcısı olan IL-12’nin aktif hastalıkta periferik kandaki antijen sunan hücrelerde (ASH) artması, deneysel MS modellerinin hastalık oluşumunda

TH-1 sitokinlerine duyarlı, TH-2 sitokinlerine dirençli olması ve IL-10 gibi sitokinlerle lezyonların stabilleşmesi MS'nin TH-1 aracılı hastalık olabileceği fikrini desteklemektedir.

3. 3. 1. 3. Süperantijenler: Çok düşük konsantrasyonda bile CD4 T hücrelerini uyaran; bakteri, virüs, mikoplazma gibi mikroorganizmalardan üretilen moleküllerdir. Süperantijenler, MHC Sınıf-II dış yüzünde bulunan antijen bağlama oluğu ile T hücre reseptörünün değişken (v,variable) zinciri arasında bağlantı oluşturarak T hücrelerini uyarırlar. Bu uyarımla CD4 T hücreleri hızla proliferer olur ve çeşitli sitokinler üretirler.

İnflamasyondaki ikinci adım, aktif T hücrelerinin kan beyin bariyerini (KBB) geçip SSS'ye girmesidir. Bu süreçte sırasıyla selektinler, integrinler ve kemokinler rol alırlar. İnflamasyonun ilerlemesiyle artan kemokin ve sitokin konsantrasyonu KBB'de direkt veya sitokin- kemokin bağımlı lökosit aracılı hasar oluşturabilir. IFN Gamma, TNF α , IL-1B gibi sitokinlere maruz kalma sonucunda endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda bozulmalar KBB'yi zayıflatır. MS'de KBB'deki yetersizliğin patogeneğinde, serebral endotel hücreleri, adezyon molekülleri, aktif lökositler, sitokin ve kemokinler arasındaki karmaşık etkileşimin rolü vardır. Endotelyal mikropartiküllerin dökülmesi ile MHC Sınıf-II üretimi, lökosit adezyonu ve göçü artar.

KBB'yi geçen T hücrelerinin bundan sonraki adımı ekstraselüler matriks bariyerini aşmaktır. Çinko endopeptidaz grubundan olan Matriks Metallo Proteinazlar (MMP) miyelin komponentlerini ve ekstraselüler matriks elemanlarını yıkarak T hücrelerinin bu hareketine katkıda bulunurlar. MMP'ler; özellikle TNF α gibi proinflamatuvar sitokinleri artırır, hücre göçünü uyarır, ekstraselüler matriks harabiyeti ile KBB'nin aşılmasını sağlar ve direkt olarak myelini harap ederler. MMP-9, MMP-2; TH-1 göçünde, MMP-2 hastalığın kronik fazında önemli bir role sahipken KBB yıkımına da katkısının olduğu bilinen MMP-3'ün seviyesinin relapsing remitting (RR) MS'de hastalık aktivitesi ile orantılı olduğu bulunmuştur.

İnflamasyondaki üçüncü adım, SSS'de T hücrelerinin reaktivasyonudur. Oтореaktif T hücreleri, SSS'de ASH'nin MHC Sınıf-II molekülünde yerleşmiş olan otoantijenleri tanır ve reaktif olurlar. Hastalığın ilk dönemlerinde perivasküler yerleşimli makrofaj ve mikrogial hücreler ASH olarak fonksiyon görürken hastalık kronikleştikçe astrositler ve endotel hücreleri bu fonksiyonu üstlenir. Tüm olayların başında immün ateşlemeyi SSS'ye giren oтореaktif T hücreleri başlatırken zamanla diğer inflamatuvar hücreler ve aktif glia hücreleri de rol alır. Ateşleme esnasında lenfotoksin, IFN Gamma, TNF α 'ya büyük rol

düşmektedir. Özetle, fizyolojik dönüşüm esnasında komşu OG ve miyelin kılıftan salınan yeterli miktarda miyelin bulunduğu zaman otoreaktif T hücreleri lokal olarak bulunan ASH'lerce reaktif olabilirler. Reaktif olan T hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinlerle diğer lokal hücreler, MHC Sınıf-II ve kostimülatör molekülleri üretebilecek bir farklılaşmaya girerler ve hiyerarşik bir düzenle SSS'de ASH fonksiyon gösterimi tetiklenmiş olur.

3. 3. 2. DEMİYELİNİZASYON

Miyelin kılıfına ait hasarın antikor, makrofaj, mikroglia, TNF α , sitotoksik T hücre aracılı ve direkt OG zedelenmesi sonucu oluştuğu bilinmektedir.

3. 3. 2. 1. Antikor aracılı demiyelinizasyon: Miyelin yüzeyine bağlanan antikorlar komplemanı aktive eder, makrofaj ve mikrogliaları ortama çekerler. Makrofajlar fiziksel olarak miyelini harap eder ve ürettikleri reaktif oksijen (O₂) radikalleri, TNF α gibi inflamatuvar medyatörler ile ve komplemanı uyararak demiyelinizasyona neden olurlar. İnflamatuvar sitokinlerle üretimi tetiklenen Nitrik Oksit (NO) de bu patogeneizde rol alır.

3. 3. 2. 2. Makrofaj, mikroglia aracılı demiyelinizasyon: Makrofaj- mikroglia aracılı demiyelinizasyon, miyelin spesifik antikor ve T hücreleri yokluğunda bile olur. Makrofajlar ürettikleri proteolitik enzimler, sitokinler, kemokinler, aktif O₂ molekülleri, serbest radikaller, çok sayıda sitotoksik, proinflamatuvar maddelerle ve kompleman componentlerini de uyararak demiyelinizasyon patogenezinde rol alırlar. Ayrıca aktive makrofajlar, KBB'yi bozarak ve ürettikleri sitokinler ile inflamatuvar hücreleri artırarak inflamasyon aracılı demiyelinizasyonun daha da ağırlaşmasını sağlarlar.

3. 3. 2. 3. TNF α aracılı demiyelinizasyon: Akut ve kronik MS'de TNF α ve onun mRNA'sının yoğun olarak üretilmesi demiyelinizasyonu artırır. TNF α 'nın, OG apoptozunu indükleyerek ve aktive ettiği makrofaj ve mikroglial hücreler aracılığı ile demiyelinizasyona neden olduğu düşünülmektedir. RRMS hastalarında relapslar remisyonla kıyaslandığında, relapslarda serum TNF α düzeyinin yüksek bulunuşu TNF α 'nın aktif demiyelinizasyondaki rolünü desteklemektedir.

3. 3. 2. 4. Sitotoksik T hücre aracılı demiyelinizasyon: Glial hücreler özellikle de OG'ler demiyelinizan plakta farklı *heat shock* proteinleri üretirler. Bu proteinler akut dönemde OG için protektif olsa da kronik dönemde sitotoksik T hücrelerince tanınan otoantijenik özellik kazanır ve OG'nin progresif destrüksiyonuyla demiyelinizasyona neden olur.

3. 3. 2. 5. Direkt OG zedelenmesi sonucu demiyelinizasyon: Bazı MS lezyonlarında latent virüs enfeksiyonunun inflamatuvar demiyelinizasyona ve OG destrüksiyonuna yol açabileceği düşünülmüştür. Bazı MS paternlerinde ve özellikle PPMS gibi MS formlarında, OG zedelenmesi birincil olarak görülür ve buna ikincil demiyelinizasyon gelişir. Bu da direkt OG aracılı demiyelinizasyonun olabileceğini akla getirir.

3. 3. 3. OLİGODENDROSİT KAYBI

MS’de OG kaybı, programlanmış hücre ölümü olan apopitotik bir süreçte veya direkt immün aracılı olarak gelişebilir. Apopitotik OG’lerin T hücre, nöron ve miyelinin normal görüldüğü alanlarda lezyon oluşumundan çok önce ve kronik MS’li hastalarda lezyonun bulunmadığı alanlarda gösterilmesi apopitozun bu bağımsız gelişim mekanizmasını desteklemektedir.

3. 3. 4. REMİYELİNİZASYON

Yaygın olan düşünce MS’de remiyelinizasyonun inhibisyonu yönündedir. Fakat zamanla demiyelinize plak alanlarında remiyelinizasyon görülebilir. Remiyelinizasyon OG hasarlanmasının sınırlandırılması gibi endojen bir mekanizmayla ya da eksojen olarak Schwann hücresi, OG öncü hücresi, olfaktör hücre, nöronal kök hücre gibi miyelin oluşturan hücrelerin transportuyla gerçekleşebilir.

3. 3. 5. AKSON KAYBI

Son dönemlerde yapılan çalışmalar, birincil inflamatuvar demiyelinizasyon ile beraber SSS mikroçevresindeki değişiklikler, immün moleküller ve inflamatuvar medyatörlerin akson zedelenmesine ve onun klinik yansıması olan sakatlığa neden olduğunu ortaya koymuştur.

3. 3. 5. 1. İnflamasyona bağlı aksonal kayıp: Akson spesifik antikor, kompleman, miyelin spesifik antikor, miyelin spesifik T hücresi, makrofaj ve mikroglial hücreler, CD8 T hücresi, NO, kalpain, MMP, glutamat aracılığıyla oluşan kompleks bir inflamatuvar süreç neticesinde akson kaybı gelişebilir. İnflamasyonun alevlenmesi sırasında aktif makrofajlar, proinflamatuvar sitokinler, serbest radikaller, glutamat, metaloproteinazlar gibi medyatörler üreterek akson hasarına neden olabilirler.

3. 3. 5. 2. Demiyelinizasyona ardıl akson hasarı: Miyelinize akson bütünlüğü için proteolipit protein (PLP) ve DM20 gibi önemli miyelin proteinlerini üreten glial hücrelerin

akson ile etkileşimindeki bozulmalar, OG'lerin aksona trofik etkisinin kaybolması demiyelinizasyon sonrasında aksonda direkt veya indirekt hasar oluşturabilir.

3. 3. 5. 3. Wallerian Dejenerasyon: Akson transekte ve distal kısmı dejenere olduğu zaman Wallerian dejenerasyon (WD) gelişir. Bjartmar ve arkadaşları hastalarında normal miyelinize ventral medulla spinaliste akson kaybının olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar, MS'de normal görünen beyaz madde alanlarında WD olabileceğini doğrulamış ve miyelın kaybı olmadığında bile akson hasarı olabileceğini kanıtlamıştır.

3. 3. 5. 4. Akson kaybında ortak son yol modeli: Kalsiyum (Ca^{+}) iyonunun akümüasyonu ve enerji yetersizliği bu mekanizmada rol oynar. Mitokondrial disfonksiyon ya da iskemik bir nedenle ortaya çıkan enerji yetersizliği ve demiyelinize akson boyunca iyon gradientinin yıkılmasıyla çok miktarda Ca^{+} açığa çıkar. Enerji yetersizliği nedeniyle Na^{+} - K^{+} ATP'az pompasında oluşan disfonksiyon sonucunda Na^{+} aksona girer, inaktive olmayan Na^{+} kanallarından K^{+} çıkışıyla çok miktarda Na^{+} aksonda toplanır. Aksolemmal voltaj duyarlı Ca^{+} kanalları ve Na^{+} - Ca^{+} değişiminin tersine stimüle olmasıyla aksona Ca^{+} girişı olur. Na^{+} bağımlı transportun ters yönde çalışmasıyla serbestlenen glutamat gibi nörotransmitterler selüler Ca^{+} 'nın aşırı artışı ile metabotropik ve iyonotropik reseptörlerini aktive eder. Böylece akson ve OG'lerde nekrotik hasar görülür. Aşırı miktardaki Ca^{+} , kalpain, fosfolipaz gibi enzim sistemlerini uyarak yapısal ve fonksiyonel akson hasarına yol açabilir. Kalsiyumla indüklenen nötral proteinaz olan calpain, WD sırasında intraselüler Ca^{+} artışı ile aktive olarak akson ve miyelın proteinlerinde destruksiyona neden olur.

Akson hasarı ve transeksiyonu akut ve kronik hastalıklılarda görülür. MS hastalarında yapılan bir çalışmada aktif ve kronik aktif lezyonlarda akson kaybı gözlemlenmiştir. MS hastalarındaki ilk postmortem çalışmada progresif MS'de akson kaybının olabileceği görülmüştür. Başka bir çalışmada, MS'li hastaların lezyonlarında ateşin akut olarak akson hasarı yapabileceği, MS başlangıcından itibaren ilk yıllarda bile çok geniş akson hasarı olabileceği rapor edilmiştir. MS'de aktif demiyelinizan plaklarda yüksek oranda aksanal transeksiyon varken, inaktif plaklarda da, diffüz aksanal ve nöronal kayıp gözlenmiştir. Gri ve beyaz cevherdeki aksanal ve nöronal kayba bağılı kümülatif doku kaybı geri dönüşsüz nörolojik sakatlık gelişimine ve progresif tip hastalığa dönüşüme neden olur.

3. 3. 6. BEYİN VE MEDULLA SPİNALİS ATROFİSİ

Atrofi progresif formda aşıkardır ve Sekonder Progresif (SP) MS'ye dönen kişilerde yaygındır. MS hastaları sekonder progresif evreye girerse akson transeksiyon eşiği geçilir ve inflamatuvar veya demiyelinizan lezyonları, progresif atrofi izler. MS hastalarındaki MRG çalışmalarında klinik hastalık formuna göre beyin atrofisinin farklı lokalizasyonlarda olduğu görülmüştür. RRMS hastalarında ventriküler genişleme, progresif formda ise yaygın kortikal atrofi belirgindir. MS hastalarında atrofisinin altında demiyelinizasyon, aksonal kayıp, nöronal kayıp, WD, demir depolanmasını içeren dinamik bir süreç vardır.

3. 3. 7. APOPİTOZ

Programlanmış hücre ölümü olan apoptoz MS'de nöronlarda, oligodendrositlerde ve lökositlerde görülür. Hastalık progresyonunda apoptozun kesin rolü bilinmemekle birlikte bir çalışmada, bazı MS hastalarının yeni lezyonlarında geniş apoptotik OG alanları gözlenmiştir. Başka bir çalışmada RRMS'li 12 hastanın immün etkilenimli dokuları incelenmiş ve daha önce tanımlanan inflamasyon yerine selüler immünite cevabında yetersizlik, OG'lerde yaygın apoptoz ve nekrotik değişiklikler görülmüştür.

3. 3. 8. MS'DE GRİ MADDE ETKİLENİMİ (13)

Klasik olarak beyaz madde hastalığı olarak bilinen MS'de son çalışmalar gri madde alanlarında da ağır etkilenmelerin olduğunu göstermiştir. Gri madde hasarının hastalığın ilk dönemlerinden itibaren başladığı, hastalık süresi ile orantılı olarak arttığı ve kognitif fonksiyonları ciddi olarak etkilediği tespit edilmiştir. Konvansiyonel histolojik boyama yöntemlerinin gri maddedeki demiyelinizasyonu göstermede yetersiz kalması nedeniyle gri madde hasarının olmadığı düşünülen MS'de, miyelin histokimyasının bulunuşu ile gri madde demiyelinizasyonu hakkındaki çalışmalar hız kazanmıştır. Ayrıca korteksteki demiyelinizasyon alanlarının geniş olduğu ve bazı kısımlardaki etkilenimlerin beyaz madde lezyonlarından bağımsız olduğu kanıtlanmıştır. MS'li hastalardaki beyaz madde demiyelinizasyonunun kognitif fonksiyon kaybını tam olarak açıklayamaması klinik olarak korteksteki aksonların ve gri madde alanlarının demiyelinizasyonunun önemini daha da arttırmıştır. MRG ile saptanan beyaz madde lezyonları, kortikal lezyonlar ve beyin atrofisi MS'de görülen fiziksel sakatlık, epilepsi, depresyon ve kognitif bozuklukların bir kısmını açıklamakta kullanılırken, hafıza bozukluğu, dikkat eksikliği ve azalmış mental performans gibi spesifik kognitif eksiklikler (MS hastalarının %45-65'inde gözlemlenir) gri maddedeki demiyelinizasyon ve bunun olası sonucu olan nöron kaybı ile açıklanabilir. Kognitif

performansta azalma gösteren MS hastalarında, kortikal hasarın kognitif etkilenimi olmayan hastalara göre daha çok olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak hastalığın başlangıcından itibaren kognitif azalmanın dominant olduğu hastalarda nadir bir kortikal MS varyantı tanımlanmıştır. Halen aksonlardaki demiyelinizasyonu içeren gri madde alanlarındaki hasarın sebebi tam olarak bilinmemektedir. Yakın zamanda gri madde alanlarındaki hasarın sebebini ortaya koyacak olası mekanizmaları açıklayacak yeni hipotezler öne sürülmüştür. Gri madde etkilenimi primer olarak gri maddeden kaynaklı hasarlar, sekonder olarak devam eden beyaz madde hasarı sonucu gri maddedeki değişiklikler ve bunların birbiri ile etkileşimi sonucunda meydana gelen değişiklikler ile açıklanabilir. Gri maddedeki lezyonların patolojisi beyaz madde lezyonlarından farklıdır. Belirgin lenfosit infiltrasyonu, kompleman birikimi ve KBB'de bozulma gri madde lezyonlarında görülmezken, beyaz madde lezyonları çoğunlukla inflamatuvarıdır. Fakat aksonal transeksiyon yanında nöronal, glial ve sinaptik kayıp bazı gri madde lezyonlarında bulunmuştur. Wegner ve arkadaşlarının çalışmasında (14) MS vakalarının %10'unda kortikal kalınlık azalması tanımlanmıştır. Ama bu incelmenin kortikal alanlardaki fokal demiyelinizasyonların birikimine sekonder mi yoksa, fokal kortikal lezyonların dışında belirgin nöroaksonal kayıba mı bağlı olduğu net değildir.

3. 3. 8. 1. Sekonder patolojik mekanizmalar: Beyaz maddedeki demiyelinizasyon sonrasında aksonal Na⁺ kanalları üretiminde değişiklikler MS'de izlenmiştir. Aktif MS lezyonlarında, aksonal hasar belirteci olan amiloid prekürsor protein pozitif olan demiyelinize aksonlar boyunca Nav1.2 ve Nav1.6 sodyum kanallarının yaygın olarak anormal dağıldığı bulunmuştur. Bu iyon kanallarının yeni şekli, hasarlanmış akson kısmında sinyal iletme mekanizmalarını korumak için yüksek miktarda selüler ATP ihtiyacı duyar. Bu sırada inflamatuvar kaskada bağlı olarak NO maruziyeti sonucunda mitokondriyal fonksiyonlarda da bozukluklar ortaya çıkar. Mitokondriyal bozukluklara bağlı olarak beyaz maddedeki demiyelinize aksonlar 'hayati hipoksi' denilen bir duruma maruz kalır ve bu durumun sonucunda gri maddede nöroaksonal dejenerasyon ortaya çıkar.

Gri maddedeki nöroaksonal dejenerasyonun diğer sekonder mekanizması, MS'de nörotransmitter olan glutamatın homeostazisindeki değişikliklerle açıklanabilir. Subkortikal beyaz maddedeki demiyelinize ve hasarlı aksonların, aynı zamanda oligodendrosit, makroglia, mikroglia, makrofajların normal beyinlerle kıyaslandığında artmış miktarda metabotropik ve iyonotropik glutamat reseptörleri ile glutamat taşıyıcıları ürettikleri bulunmuştur. Ayrıca iyonotropik reseptör antagonistlerinin tedavide kullanıldığı

deneysel ensefalomyelit modellerinde klinik sakatlıkta iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Fakat glutamatın bozulmuş homeostazisi aksonal hasar ve kortikal gri maddedeki retrograd dejenerasyona sebep olabilse de, artmış glutamat reseptör subtipleri ve taşıyıcıları bir tampon gibi davranarak ekstraselüler glutamat konsantrasyonunu azaltabilir, böylece glutamat toksisitesine çok yatkın olan oligodendrositleri koruyabilir.

İlginç olarak büyüme faktörü gen transkriptleri (silier nörotropik faktör), sinyal yolları ve antiapoptotik molekül olan bcl2, kortikal nöronlarda artmış bulunmuştur. Bu, beyaz maddedeki aksonal hasar ve sonucunda gelişen retrograd nöroaksonal dejenerasyona sebep olarak, MS hastalığındaki aktivitenin gidişine kompensatuar bir cevabı yansıtır olabilir. Fakat beyin kaynaklı nörotrofik faktör olan Val66met izoformu hastalığın gidişatına daha olumlu etki eder. Bu genetik altyapıdaki MS hastalarında gri madde volümlerinde azalma ve korunma birlikte görülmüştür. Bu sekonder olaylar sonucu olan nöroaksonal dejenerasyon gri maddede miyelin kaybına yol açabilir.

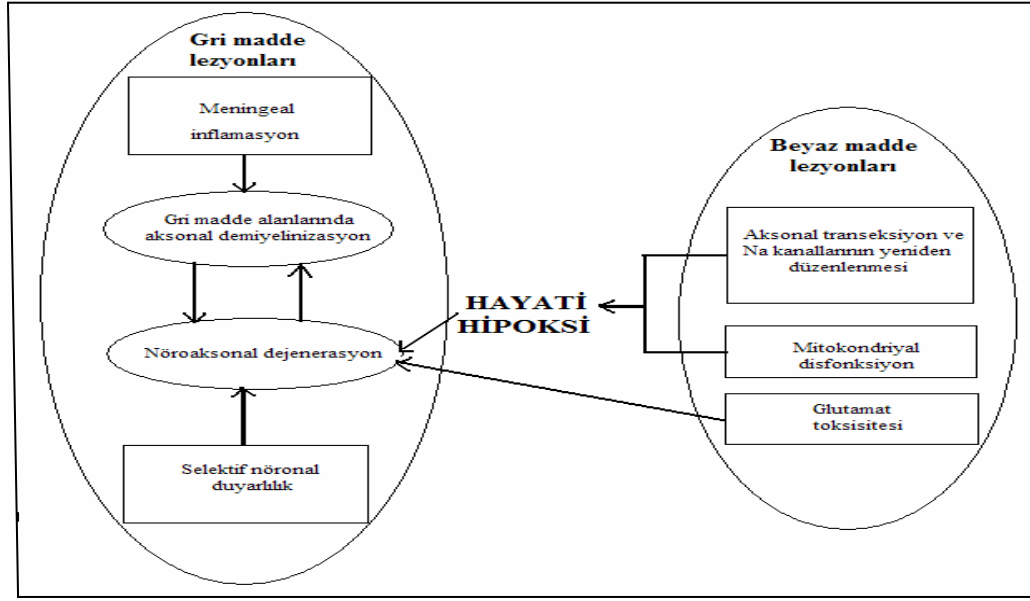
3. 3. 8. 2. Primer patolojik mekanizmalar: Sekonder patolojik olaylar, MS'deki gri madde hasarında önemli yere sahip olmasına rağmen; artan bir görüşe göre ise MS'de gri madde hasarı primer olarak gerçekleşmektedir. Primer ve sekonder olaylar MS'lilerin beyinlerinde eş zamanlı olarak gerçekleşirler ve gri maddedeki demiyelinizasyon ve dejenerasyona da kümülatif etkileri vardır. Magliozzi ve arkadaşlarının MS'de korteksin nasıl primer olarak etkilendiğini araştırdıkları çalışmada (15), kortikal lezyonların kendilerinin inflamasyonundan ziyade; yan etki olarak meningeal inflamasyonun, kortikal subpial demiyelinizasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada MS'li hastaların leptomeninkslerinde B lenfosit foliküllerinin olması kortikal patoloji ile ilişkilendirilmiştir. Yazarların hipotezine göre MS'deki kortikal hasarın patogenezinde çözünebilir sitotoksik miyelinotoksik bir faktörün bulunduğu öne sürülmüştür. Bu miyelinotoksik faktörün gerçek içeriği henüz bilinmemektedir. Fakat rekombinant miyelin oligodendrosit protein ile immünize deneysel alerjik ensefalomyelitli hayvanların MS'lilerinki gibi olan subpial kortikal lezyonlarında, miyelin kılıf üzerinde band şeklinde subpial mikrogial infiltrasyon ve immünglobulin depozitleri geliştirdiği bulunmuştur. Bunun yanında MS'deki kortikal akson demiyelinizasyonunda antikör aracılı patolojik mekanizmaların da etkili olabileceği unutulmamalıdır. MS vakalarının küçük bir kısmında saptanan gri madde lezyonlarındaki miyelin ile ilişkili kompleman faktör C4d'yi saymazsak, MS kortikal lezyonlarında beyaz maddedeki lezyonların aksine kompleman birikimi izlenmez. Genelde kronik kortikal MS lezyonlarında küçük konsantrasyonda kompleman ve hatta otoantikörler olabilse de,

immünhistokimyasal olarak saptanabilecek sınırların altında kalır. Otoantikorlar komplemandan bağımsız olarak mikrogliya, monosit kaynaklı makrofajlar veya natural killer (NK) hücrelerinin Fc reseptörleri ile ilişkiye girse de Brink ve arkadaşlarının çalışmalarında (16) gri maddede mikrogliyal aktivasyon veya migrasyona dair bir işaret bulunmamıştır. Selektif nöronal hassasiyet ve ‘kullan-kaybet’ prensibi (frontotemporal demansta, Von Economo nöronlarının selektif dejenerasyonun görüldüğü nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi) ile spesifik nöronal hücre popülasyonlarının selektif yatkınlığı gri madde alanlarındaki hasarın bir başka nedeni olabilir.

Deneysel alerjik ensefalomyelitli farelerde öğrenme ve hafıza eksikliği ile ilişkili hipokampus, serebral korteks, bazal ön beyinde kolin asetil transferaz aktivitelerinde bir azalma görülmüştür. Tedavideki amaç selektif asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kronik uygulamaları ile asetilkolin seviyelerini eski düzeye getirip, kognitif performans ve kolin asetil transferaz aktivitesini bu farelerde yeniden kazandırmak olup, MS’li hastalarda selektif asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kullanılmasıyla dikkat, hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda benzer iyileşmeler saptanmıştır. Asetilkolinesteraz inhibitörü olan Rivastigmin kullanımı ile MS hastalarında fonksiyonel beyin aktivasyon paternlerinde normalleşme tespit edilmiştir. MS hastalarının beyinlerinde, toksisite ve aksonal hasara yol açan bir glutamat dengesizliğinin gösterilmesi, glutamaterjik sistemi hedefleyen, glutamat modüle edici ajanlardan memantin ile ilgili çalışmaların MS’de teorik olarak yapılabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak Na kanallarında Na akışının, aksonların dejenerasyonunu tetiklemesi ve değişik nöronların farklı ateşleme paterni içeren değişik nöron kanal tiplerine sahip olmaları, farklı Na kanalı içeren çeşitli nöron subpopülasyonlarının farklı uyarılmaları, selektif yatkınlık için ek bir kapı açabilir.

Spesifik nörotransmitter sistemlerindeki yatkınlıktan başka, yaşlanma ve Alzheimer hastalığındaki hipoteze göre, yaşam boyunca metabolik olarak en aktif olan kortikal alanların Alzheimer ilişkili amiloid birikimlerinde öncelikli olarak tercih edilir. Buradan hareketle, MS’deki süperior temporal girus ve süperior- orta frontal giruslar gibi aktif kortikal alanların benzer selektif yatkınlık paterni ile etkileniminin olup olmadığı bilinmemektedir. Ama temporal ve frontal atrofinin gösterilmesi MS için başka selektif yatkınlıkların olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 2: MS'de gri madde hasarının şematik anlatımı (13)

3. 4. MS'DE HASTALIK PATERNLERİ

İmmünopatolojik incelemeler aktif MS lezyonlarında 4 patolojik patern (Tablo 1) varlığını göstermiştir (12).

3. 4. 1. Patern I (Makrofaj aracılı): Burada T hücre aracılı inflamasyon, makrofaj, mikroglia aktivasyonu, makrofaj toksinlerine bağlı demiyelinizasyon görülür. Lezyonlar, merkezinde küçük ven veya venülün bulunduğu perivenöz dağılımlı, IgG- kompleman depolanmasının olmadığı, OG'lerin canlı, T hücre ve makrofajların hakim olduğu iltihabi infiltrasyona sahiptir. Keskin sınırlara sahip olan bu lezyonlarda, hızlı ve hemen hemen tam remiyelinizasyon görülür. Bu patern akut, erken dönem MS ve MS şüphesi olanların bir kısmında görülür.

3. 4. 2. Patern II (Antikor aracılı): Miyeline karşı toksik etkiler ve kompleman aracılı lizis ile demiyelinizasyon meydana gelir. Patern I'e benzer, ilave olarak miyelin yıkım alanlarında Ig G ve kompleman birikiminin olduğu lezyonlar görülür.

3. 4. 3. Patern III (Distal oligodendropati): T hücre aracılı küçük damar vaskülit ve buna ikincil gelişen iskemik beyaz cevher hasarı sonucunda oluşur. Lezyon patolojisinde IgG ve kompleman birikimi yokken, T hücre, makrofaj aracılı inflamasyon, küçük damar vaskülitini düşündüren tromboze damarlar, distal OG uzantılarının dejenerasyonu, akson zedelenmesi, OG apoptozu ve demiyelinizasyon bulunur. Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), Balo'nun konsantrik sklerozu ve viral nedenli beyaz cevher hastalıklarında bu paternde lezyonlar görülebilir.

3. 4. 4. Patern IV (Primer OG yıkımı ve ikincil demiyelinizasyon):T hücre aracılı iltihap, metabolik olarak hasarlı OG’lerde makrofajların etkisiyle oluşan lezyonlarda; apoptotik hücre ölümü, makrofaj ve T hücre infiltrasyonu, OG’lerin total kaybı ve plak çevresinde primer OG dejenerasyonu vardır. PPMS’ de bu tip patern görülür.

Tablo 1: MS’de hastalık paternleri

	PATERN I	PATERN II	PATERN III	PATERN IV
Lezyonların karakteristiği	Ven veya venül çevresinde keskin sınırlı	Ven veya venül çevresinde keskin sınırlı	Lezyon merkezinde damar yok, periplak ayrımı net değil	Perivenöz dağılımlı lezyonlar
T hücre ve makrofaj aktivasyonu	Var	Var	Çok az T hücre ve mikroglial aktivasyon var	Var
OG yapısı	Canlı	Muhtemel lizis ile OG kaybı	Apoptotik olarak OG ölümü, birincil hedef OG	Periplak beyaz cevherde primer OG dejeneras-yonu, lezyonda OG total kaybı
Miyelin kılıf	Harabiyeti var	Harabiyeti var	Miyelin kılıf ve OG distrofi belirtileri mevcut	
Ig/ kompleman depolanması	Yok	Var	Var	
Diğer hücre, protein yapısındaki anormallikler	Yok	Lezyonda plazma hücreleri bulunur.PLP mRNA üreten progenitör hücrelerde hızla toplanma	MAG ve siklik nükleotid fosfodiesterazın hızla kaybı, MBP, PLP normal	
Remiyelinizasyon	Hızlı ve hemen hemen tam remiyelinizasyon (shadow plak)	Shadow plak var		Shadow plak yok veya nadir
Akson kaybı			Var	

3. 5. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Multipl sklerozda lezyonlar SSS’de serebral korteksten medulla spinalise kadar herhangi bir yerde bulunabileceğinden semptom ve bulgular çok değişkendir. Semptomlar akut olarak başlayabileceği gibi prodromal belirtilerle de ortaya çıkabilir. Semptomlarda sıklıkla (%65-75) alevlenme ve remisyonlar görülür. İlk ortaya çıkan belirtilerde, sıklıkla tam remisyon olursa da, sonraki ataklarda remisyon ya inkomplet olur veya hiç olmaz. MS’de ortaya çıkan klinik bulgular miyelin kaybına bağlı primer bulgular, primer bulgular etkisinde oluşan sekonder bulgular ve psikolojik, sosyal ve mesleki zorlukları içeren tersiyer bulgular şeklinde 3 grupta incelenebilir.

Atak, akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgularda değişken derecelerde düzelmenin görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanır. Atak için asgari süre 24 saat olup, iki atak arasında en az 1 aylık süre olmalıdır (17). MS klinik olarak heterojen bir yapıya sahiptir, yani hastalık her hasta da farklı seyredebilir (18).

Multipl sklerozu klinik seyrine göre aşağıdaki tiplere ayırmak mümkündür.

Relapsing remitting (RR) MS: MS’in en sık rastlanan klasik formudur. Tamamen veya kısmen düzelen ataklar görülür. Hastaların yaklaşık %80-85’i bu şekilde başlar. Bu form zamanla sekonder progresif forma dönebilir (1, 6).

Primer progresif (PP) MS: Hastalık hızla ilerleyen ancak arada düzelmenin olmadığı veya geçici hafif düzelmelerin olduğu bir seyir sahiptir. Bu form %10-15 oranında görülür. İlerleme hızı farklılık gösterir. En ağır seyredeninde birkaç yıl içinde ölüm meydana gelir (1, 6).

Sekonder progresif (SP) MS: Başlangıçta RRMS gibi seyri varken, zamanla atak eşlik etsin ya da etmesin ilerleyici bir seyir gösterir. RRMS sıklıkla değişken bir süre sonunda, %50-80 oranında ve en çok 30’lu yaşların sonunda sekonder progresif forma dönüşür (1, 6).

Relapsing progresif (RP) MS: MS’ye ait progresif gidiş olup, beraberinde tamamen düzelme izlenmeyen relapsların da olaya katıldığı bir patern olup, %5’den az görülür (1, 6).

Benign MS: Hastaların %10- 20’si bu formdur. Bu paternde hastalar ilk semptomlar başladıktan 10 yıl sonra hala tam iş görebilirliğe sahiptirler (1, 6).

Spinal form: Başlangıç ve gidiş spinal korda ait semptom ve bulgularla olmaktadır. Başlangıçta relaps ve remisyonlar varken yıllar sonra sekonder progresif forma dönebilir veya başlangıçtan itibaren hızla kötüleşme şeklinde syredebilir (1, 6).

Marburg Varyantı: Bu form nadir ve malign bir formdur. Progresif bilinç kaybı, ağır görme kaybı, dizatri, disfaji, solunum yetmezliği ve hızlı yıkım ile seyreder. Akut dissemine ensefalomyelitten ayırt edilmesi zor olan bu form, immatür myelin basic proteini (MBP) olanlarda görülür (1, 6).

Çoğu MS hastasında klinik akut atak ve remisyonlarla başlar. İlk ataklarda hemen hemen tama yakın düzelme olur fakat daha sonra nörolojik sekeller ortaya çıkabilir.

3. 5. 1. Duyusal Bulgular: MS hastalarında sık görülen bulgular olup, erken belirti olarak %21-55, hastalık seyri boyunca %52-70 oranında görülür. Duyu kaybı, parestezi, dizestezi ve hiperestezi şeklinde görülebilir. Başka bir bulgu olmaksızın aylarca devam edebilir. İleri olgularda ısı, vibrasyon, pozisyon duyusu kaybolur. Nevralji ve ağrılı refleks spazmlar görülebilir (18).

3. 5. 2. Motor Bulgular: Kortikospinal yol tutulumuna bağlı olarak gelişen monoparezi, hemiparezi, paraparezi, kuadriparezi veya pleji şeklinde görülebilir. Erken dönemde %32-41 oranında rastlanırken, hastalık kronikleştikçe bu oran %62'ye kadar çıkabilir (18).

3. 5. 3. Görsel Bulgular: Tüm MS olgularının yaklaşık %25'inde başlangıç bulgusu optik veya retrobulber nevrittir. Bir gözde birkaç gün içinde kısmi veya total görme kaybı gelişir. Genellikle santral skotom veya maküla ve kör noktayı içine alan çekosantral skotom bulunmakla birlikte, diğer görme alan defektleri de görülebilir. Olguların yarısında optik sinir başı ödemi (papillit) görülür. MS hastalarında görülen Uhthoff fenomeni, vücut ısısının artmasıyla, görme keskinliğinde azalma olmasıdır (19).

3. 5. 4. Serebellar Bulgular: Sık görülür. Hastaların %13'ünde başlangıç şikayeti olarak yürüme ataksisi görülürken, kronik hastalarda gövde ataksisi veya intansiyonel tremor %45-50 oranında bildirilmiştir (18).

3. 5. 5. Beyin Sapı Bulguları: Nistagmus, trigeminal nevralji, fasiyal paralizi, çift görme ve Medial Longitudinal Fasikül (MLF) tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji en sık görülen beyin sapı bulgularıdır. Bilateral internükleer oftalmopleji, özellikle gençlerde MS için tipik bulgudur. Ayrıca yüzde duyu kaybı, dizatri, disfaji, kortikospinal yolların beyin sapında tutulumuna bağlı spastik kuadriparezi, serebellar bağlantıların tutulumuna bağlı ekstremit ve gövde ataksisi gibi beyin sapı bulguları da görülebilir (18).

3. 5. 6. Mesane Bulguları: Hastalık seyri boyunca hastaların %78'inde mesane problemleri görülür. Mesane fonksiyon bozukluğu omurilik ve bulber bağlantıların tutulumuna bağlı gelişen mesanenin depolama ve boşaltma işlevlerinde bozulmayı içerir. Mesane fonksiyonlarındaki bozulmaya ait en erken bulgular yetiştirememe, inkontinans, sık idrara çıkma, idrar yapmaya başlamada zorluk ve noktüridir. Ayrıca sakral segmentlerin tutulumu sonucu üriner retansiyon da görülür (18).

3. 5. 7. Anormal Barsak İşlevleri: Otonomik disfonksiyona bağlı kolon hareketlerinde yavaşlama ve hastaların sıvı almaktan kaçınmaları sonucunda konstipasyon sorunu yaşanabilmektedir. Konstipasyon MS hastalarında %39-53 bildirilmiş olup, sfinkter kontrolünün kaybı ve inkontinans da görülebilir (18).

3. 5. 8. Seksüel İşlev Bozuklukları: Erkeklerde ereksiyon sağlama ve sürdürme güçlükleri, orgazm yokluğu görülürken, kadınlarda alt ekstremitelerde spastisite, vajinal his ve lumbrikasyon kaybı nedeniyle seksüel fonksiyonlarda bozulmalar görülebilir. Hastalık süresince her iki cinsten %50 oranında libido azalması saptanabilir (18).

3. 5. 9. Omurilik Bulguları: Sıklıkla asimetrik ve inkomplettir. Spastik papaparezi, seviye veren duyu kusuru ve sfinkter kusurları görülebilir (18).

3. 5. 10. Bilişsel ve Mental İşlev Bozuklukları: Subkortikal lezyonlar ve beyin atrofisi nedeniyle bilişsel işlevlerde bozulmalar olabilir. Vakaların %50'sinde demans görülür ve bilişsel bozulma RRMS'de, progresif forma göre daha nadirdir (6). Bilişsel bozulma hastalığın ileri evrelerinde daha sık görülür, nadiren başlangıç semptomu olarak ortaya çıkar (20). Bu bozukluklar özellikle dikkat, bellek, öğrenme, konsantrasyon, problem çözme, bilgi işleme, görsel-uzaysal işlevlerde yoğunlaşmaktadır (7, 20, 21). MS'de bilişsel bozukluk fonksiyonel yetersizliğe katkıda bulunan en önemli faktörlerdendir.

3. 5. 11. Duyguduruma ilişkin bulgular: Hastalık seyri boyunca %75 oranında depresyon, uygunsuz ağlama-gülme, öfori, nadiren de psikotik tablolar şeklinde duygudurum bozukluğu görülmektedir. Duygudurum bozuklukları içinde de en sık depresyon görülür (22). MS hastalarının %25'inde hastalık başlamadan önce, %75'inde ise fiziksel hastalığa ve etkilerine reaksiyon olarak depresyon görülür. Sosyal stres, uyku bozuklukları, hastalığa psikolojik reaksiyon, immün disregülasyon, nöroendokrin anormallikler ve beyindeki lezyon alanı ve lokalizasyonu MS'de görülen depresyonda etkili faktörlerdendir (23).

3. 5. 12. Yorgunluk: MS’de en sık görülen semptomlardandır, hastaların %78’inde izlenir. Yorgunluk özellikle yüksek sıcaklıklarda proveke olduğundan hastalar sıcak banyo, duş sonrasında şiddetli güçsüzlük ve yorgunluktan yakınır. Ayrıca ateşli hastalıklarda da MS atağını düşündürebilecek geçici bulgular da ortaya çıkabilir (18).

3. 5. 13. Nöbet: MS’lilerde %1-5 oranında nöbete rastlanır. Gri cevher ve subkortikal lezyona bağlı olarak görülür ve bu hastalar status epileptikusa daha yatkındır ve antikonvülzan tedaviye daha iyi yanıt verirler (24).

3. 5. 14. Tonik spazmlar: Herhangi bir hareket veya hiperventilasyon ile başlayan kısa süreli (30-90 saniye), unilateral, stereotipik kasılmalardır. Bunun beyin sapı veya omurilikteki yeni demiyelinize alana bağlı olabileceği düşünülmektedir (18).

3. 5. 15. Ağrı: Hastaların %80’inde ağrılı kas spazmları aralıklı veya kronik ekstremitte ağrıları veya omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı özellikle alt ekstremitede dizestetik ağrı şeklinde olup nadiren üst ekstremitte ve gövdede de olabilir. Trigeminal nevralji ve atipik yüz ağrıları da hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Spastisite ve kas krampları da ağrıya neden olabilir (18).

3. 5. 16. Baş Ağrısı: MS’de baş ağrısı özellikle de migren sık olarak görülür. Aynı zamanda optik ve retrobulber nöritli hastalarda göz hareketleri ile artan künt bir ağrı da görülebilir (18).

3. 5. 17. Solunum Problemleri: İleri derecede medulla spinalis ve beyin sapı tutulumu olan vakalarda görülür, nadir bir durumdur (6).

3. 5. 18. Paroksizmal Bulgular: MS’de 1-2 saniye veya dakika sürebilen, gün içinde defalarca tekrarlayan nörolojik defisit ataklarından oluşurlar ve MS için tipik olup, sık görülmezler. En sık trigeminal nevralji, hemifasyal spasm, dizartri, afazi, ataksi, ekstremitte paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı spazmlar görülür.

3. 6. MS’DE LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Beyin omurilik sıvısı incelemeleri, uyarılmış potansiyeller ve MRG gibi laboratuvar incelemeleri klinik semptomlar ve bulgularla MS’den şüphelenilen hastalarda tanıyı doğrulamada yardımcıdır (1, 4, 6). Ama kesin tanı koyduran bir laboratuvar yöntemi yoktur.

3. 6. 1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MS tanısı almış hastaların %95’inde, muhtemel MS vakalarının %70’inde, olası MS vakalarının %30-70’inde MRG anormal

bulunur (1, 6). Anormal MRG bulguları klinik bulgular olmadığı sürece MS tanısı için yeterli değildir. MS tanısı için klinik bulgusu olan 2 farklı lezyon ile beraber en az 2 atak öyküsü gerekmektedir.

MS’de görülen demiyelinize plağın uzun aksı genellikle subependimal venlere paralel, ventriküllerin duvarına dik konumdadır. Korona radyatadaki plaklar sıklıkla ovaldır. Ovoid şekil patolojik olarak görülen perivenüler inflamasyona uyar. MS’nin karakteristik lezyonları supratentoriyal alanda lokalize, multipl, 1cm’den küçük çapta lezyonlardır. Lezyonların ventriküle yakın oluşu, 6 mm’den büyük oluşu ve infratentoriyal lezyonların varlığı da diğer karakteristik özelliklerindendir (25, 26).

Lezyonların lokalizasyonu periventriküler beyaz cevher, optik sinir, beyin sapı beyaz cevheri, serebellum ve omurilik şeklinde olup; serebellum ve beyin sapı lokalizasyonlu lezyonlar subaraknoid aralığa komşudur. Ayrıca lateral ventriküllerin oksipital hornlarına komşu ventrikül duvarı, sentrum semiovalenin beyaz cevheri, forceps major- minör ile temporal loblarda da lezyonlar görülebilir. Sagittal görüntülerde korpus kallazum lokalizasyonlu lezyonlar MS için çok spesifiktir (25). Plaklar sıklıkla korpus kallozumun korpusunda görülür. Plakların yanı sıra korpus kallozumda fokal veya diffüz atrofi saptanabilir.

MRG’de T2 ve proton ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal bulgusu demiyelinizasyonun yanında inflamasyonun da bir göstergesi olup takipte bazılarının kaybolduğu görülür (26). Bu lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde azalmış yoğunlukta izlenir (1, 4). Akut dönemde inflamasyon KBB’nin bozulmasına yol açtığından intravenöz paramanyetik kontrast ajanların verilmesinden sonra elde edilen T1 ağırlıklı görüntülerde akut lezyonların çevresinde veya tamamında kontrast tutulumu görülebilir (27). Hastalığın ilerlemesi ile atrofi ve özellikle periventriküler beyaz cevherdeki lezyonların birleşme eğilimi gösterdikleri ve bu süreçte patolojik olarak bu demiyelinizan alanlara, gliosis ve mikrokistik dejenerasyonun eşlik ettiği bildirilmiştir (28).

MS’de omurilik tutulumuna sıklıkla servikal bölgede rastlanmaktadır. Bu lezyonlar da T2-ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak izlenirler ve daha çok birkaç vertebra segmentini geçmeyen, omurilik periferine daha yakın yerleşimli, çevresinde ödemi olmayan lezyonlar olarak görülürler (25).

Son yıllarda yeni gelişen MR teknikleri ile (FLAIR (fluid-attenuated inversiyon recovery), IR (inversiyon recovery) ve STIR (short-time inversiyon

recovery)) MS lezyonları çevre dokudan daha net ayrılabilir hale gelmiştir. Bu tekniklerden özellikle IR, T1 ağırlıklı kesitlerde izlenen hipointens lezyonları kolaylıkla gösterebilmektedir (29). Son yıllarda konvansiyonel MRG'nin duyarlılığı % 90, özgüllüğü ise % 70–80 civarında bildirilmektedir ancak MR-spektroskopi, diffüzyon MRG ve fonksiyonel MRG gibi yeni tekniklerin uygulanabilir konuma gelmesi özgüllüğün artışına yol açabilir (29).

3. 6. 2. Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri: MS'nin akut alevlenmelerinde BOS'da lenfositik ya da polimorfonükleer pleositoz görülebilir ($200/\text{mm}^3$ ü geçmez). Vakaların 1/3'ünde 10-20/ mm^3 hücre izlenirken, 50/ mm^3 hücre çok nadirdir (26). BOS proteini akut alevlenmelerde yükselebilir nadiren 100 mg/dl'nin üzerindedir. Vakaların %70-90'ında anormal intratekal IgG sentezini gösteren IgG indeksi ve IgG sentez hızında artış vardır.

$$\text{IgG İndeksi} = \frac{\text{BOS IgG/ Serum IgG}}{\text{BOS albumini/ Serum albumini}}$$

IgG indeksinin 0,7'nin, IgG sentez hızının 3,3mg/24 saatin üzerinde olması BOS'da anormal IgG sentezini gösterir. Lokal IgG üretimini, IgG oligoklonal bantların (OB) varlığı daha hassas gösterir. OB'ler MS için spesifik olmamakla beraber kesin MS tanısı konmuş hastaların %90'ında saptanır (30).

3. 6. 3. Uyarılmış Potansiyeller (UP): MS hastalarında özgül duyuşal uyarımla saçlı deriden kaydedilen elektriki potansiyeller ve bunların ortaya çıkış zamanı değerlendirilir (31). Patolojik UP varlığı SSS'nin heterojen tutulumunu destekleyen ek objektif bulgular sağlar (1, 6, 8). Ön görme yollarındaki klinik ve subklinik etkilenmeyi ortaya koymak için yapılan görsel uyarılmış potansiyeller (GUP) ile P100 dalgasının şekil, latans ve amplitüd incelemelerinde kesin MS tanısı alan hastaların yaklaşık %80'inde anormallik saptanmıştır (32). Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SUP) kesin MS tanısı alan hastaların %54-65'inde patolojiktir (32). Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BİUP), MS için özgül olmamakla beraber klinikte beyin sapı etkilenimi olmayan hastalarda anlamlı bulgular verebilmektedir. Kesin MS hastalarının %30-35'inde patolojik olarak tespit edilmiştir.

3. 7. MS'DE TANI

MS tanısına yönelik ilk kriterler 1965 yılında Schumacher ve ark. tarafından geliştirilmiştir (33). Sadece anemnez ve muayene bulgularına dayanan bu kriterler klinik olarak kesin, olası ve olabilir olmak üzere 3 alt sınıfta incelenmiştir.

Görüntüleme yöntemleri ve nörofizyolojik alanlarda gelişmelere paralel olarak 1983 yılında Poser tarafından hazırlanan yeni kriterlerde, paraklinik testler de tanıya yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır (34). Poser'in tanımlamasına göre klinik ve laboratuvar destekli olmak üzere iki alt sınıf yer almaktadır.

Londra' da 2001 yılında ABD Ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS Dernekleri Federasyonları McDonald başkanlığında Uluslararası MS panelini düzenleyerek yeni tanı kriterlerini belirlemişlerdir. Bu toplantıda eski kriterlerin revizyonunun yanında bazı tanımlar da netleştirilmiştir. Bunlar arasında 24 saat veya daha uzun süren yakınmalar atak olarak tarif edilmiştir. Tek paroksizmal epizotlar atak olarak kabul edilmemektedir ve yeni bir ataktan bahsetmek için iki atak arasında en az 30 gün olmalıdır (17). McDonald tanı kriterleri pratikte MS tanısı için daha güvenilir bir tanı şeması önermekle birlikte, yanlış pozitif tanıdan uzaklaşarak erken tanı koyulmasını kolaylaştırıcı kriterlerdir.

MS tanısında ana unsur olan lezyonların zaman ve uzamda dağılımının daha fazla vurgulanması, farklı görüntüleme kriterlerinin tanı şemasına dahil edilmesi, BOS analiz değerinin güçlendirilmesi ve PPMS tanısını kolaylaştırmak amacıyla 2005 yılında Amsterdam'da yapılan uluslararası panelde özgün ölçütler geliştirilmiş ve orijinal kriterlere bağlı kalınarak McDonald Kriterlerinin 2005 Revizyonu olarak sunulmuştur. Revize edilmiş kriterlerde; önceki kriterler daha basitleştirmiş, netleştirmiş ve görüntüleme kriterleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir (35). Yeni kriterlerde özellikle MRG ile zamansal yayılım (İlk klinik ataktan 3 ay sonra çekilen MRG'de ilk atağa uymayan başka bir bölgede gadolinyum tutulumu ya da ilk atağın başlangıcından en az 30 gün sonra çekilen MRG'de yeni bir T2 lezyonun saptanması) ve uzamsal yayılım (Bir spinal kord lezyonu, beyinde bir infratentorial lezyona, kontrast tutan bir spinal kord lezyonu, kontrast tutan bir beyin lezyonuna karşılık gelmekte ve böylelikle gerekli olan T2 lezyonlarının sayısına spinal kord lezyonları da katılabilir) açısından kriterler sadeleştirilmiş ve özellikle PPMS için tanı kriterleri basitleştirilmiştir. Bu ölçütler kendi başlarına birer şablondur ve hastalığı daha iyi açıklayabilecek bir başka varlık olmadığı sürece geçerlidir. Bu nedenle MS tanısının halen öznel yönleri vardır (35).

3. 7. 1. Poser Tanı Kriterleri:

Kesin MS

A. Klinik olarak;

Tip 1: 2 atak, 2 ayrı klinik bulgu

Tip 2: 2 atak, 1 klinik bulgu, 1 paraklinik bulgu (UP, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT); MRG, ürolojik testler)

B. Laboratuvar destekli;

Tip 1: 2 atak, 1 klinik bulgu veya paraklinik bulgu, BOS OB/IgG

Tip 2: 1 atak, 2 ayrı klinik bulgu, BOS OB/IgG

Tip 3: 1 atak, 1 klinik bulgu ve 1 paraklinik bulgu, BOS OB/IgG

Olası MS

A. Klinik olarak;

Tip 1: 2 atak, 1 klinik bulgu

Tip 2: 1 atak, 2 ayrı klinik bulgu

Tip 3: 1 atak, 1 klinik bulgu ve 1 paraklinik bulgu

B. Laboratuvar destekli; 2 atak, BOS OB/IgG

Tablo 2: Poser Tanı Kriterleri (34)

Kategori	Atak	Klinik kanıt	Paraklinik kanıt	BOS/OKB/IgG
A.Klinik Kesin MS (KKMS)				
Tip1	2	2		
Tip2	2	1 ve	1	
B.Laboratuvar Destekli Kesin MS (LDKMS)				
Tip 1	2	1 veya	1	+
Tip 2	1	2		+
Tip 3	1	1 ve	1	+
C. Klinik Olası MS (KOMS)				
Tip 1	2	1		
Tip 2	1	2		
Tip 3	1	1 ve	1	
D.Labaratuvar Destekli MS (KOMS)				
Tip 1	2			+

Tablo 3: 2001 McDonald Tam Kriterleri (17)

KLİNİK PREZENTASYON		MS TANISI İÇİN GEREKLİ EK VERİ
ATAK SAYISI	LEZYON DÜŞÜNDÜREN KLİNİK KANIT	
≥2	≥2	Yok*
≥2	1	MRG’de uzamsal dağılım** veya MRG’de saptanmış MS ile uyumlu ≥2 lezyon ve pozitif BOS*** veya Farklı sahanın tutulumuna işaret eden yeni atağın beklenişi
1	≥2	MRG’de zamansal dağılım**** veya 2. atağın beklenişi
1 (klinik izole sendrom)	1 Monosemptomatik	MRG’de uzamsal dağılım veya MRG ile saptanan MS ile uyumlu ≥2 lezyon ve pozitif BOS Ve MRG’de zamansal dağılım veya 2. atak
MS’yi telkin eden sinir nörolojik progresyon		Pozitif BOS Ve Uzamsal dağılım □ Beyinde ≥ 9 T2 lezyon veya □ Spinal korda ≥ 2 lezyon □ 4-8 beyin lezyonu + 1 spinal kord lezyonu veya Anormal GUP***** ile 4-8 beyin lezyonu veya ≤4 beyin lezyonu ve 1 kord lezyonu veya MRG ile zamansal dağılım göstermesi veya 1 yıl süreyle devam eden ilerleme

*Ek teste gerek yoktur ancak eğer MRG ve BOS incelemesi yapılmış ve negatif sonuç vermişse MS tanısı çok dikkatli irdelenmeli, alternatif tanılar gözden geçirilmelidir. Klinik tabloyu daha iyi açıklayan bir durumun olmaması gereklidir.

** Uzamsal dağılımın MRG ile gösterilmesi Barkhof ve ark. tarafından geliştirilen kriterlere tümüyle uymalıdır. Buna göre aşağıdakilerden en az üçü olmalıdır (36, 37):

- 1- Bir gadolinyum tutan lezyon veya gadolinyum tutan lezyon yoksa 9 adet T2'de hiperintens izlenen lezyon
- 2- En az bir infratentorial lezyon
- 3- En az bir jukstakortikal lezyon
- 4- En az üç periventriküler lezyon

Bir adet spinal kord lezyonu bir adet beyin lezyonu yerine geçebilir.

***Pozitif BOS, geçerliliği ortaya konmuş metodolojilerle (tercihen izoelektrik foküsleme) saptanmış ve serumdakine benzer bamlardan farklı oligoklonal band ve/veya artmış IgG indeksi ile belirlenir.

****Lezyonların zamansal yayılımının MRG ile gösterilmesi ile ilgili olarak aşağıdaki ölçütlere uygunluk gerekir (36, 37):

1-Eğer ilk görüntüleme ataktan en az 3 ay sonra elde edilmişse gadolinyum tutan bir lezyonun varlığı, orijinal klinik atakla ilgili bir sahada olmamak kaydıyla lezyonların zamansal dağılımının ortaya koyulması için yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yoksa MRG izlemi gerekir. Bundan sonraki görüntülemenin zamanı çok önemli değildir ancak 3 ay olarak önerilmektedir. Yeni bir T2 lezyonu ya da gadolinyum tutan bir lezyonun varlığı gereklidir.

2- Eğer ilk görüntüleme ataktan sonraki 3 ay içerisinde yapılmışsa ataktan 3 ay ya da daha uzun bir süre sonra yeniden tekrarlanmalıdır. Bu incelemede gadolinyum tutan yeni bir lezyon görüntülenmelidir. Kontrast tutan lezyon yoksa ilk görüntülemeden en az 3 ay sonra bir başka görüntüleme ile yeni bir T2 lezyonu ya da gadolinyum tutan bir lezyonun ortaya konması gereklidir.

*****Anormal GUP, MS'de gözlenen tipte bir bozukluk olmalıdır (Görsel uyarılmış potansiyellerin kaydında şekli iyi korunmuş ancak uzamış latanslı P100 dalgası).

Tablo 4: 2005 Revize McDonald Tanı Kriterleri (35)

KLİNİK PREZENTASYON		MS TANISI İÇİN GEREKLİ EK VERİ
ATAK SAYISI	LEZYON DÜŞÜNDÜREN KLİNİK KANIT	
≥ 2	≥ 2	Yok
≥ 2	1	Uzamsal dağılımın aşağıdakilerce ortaya konması MRG veya MRG’de saptanmış MS ile uyumlu ≥ 2 lezyon ve pozitif BOS veya Farklı sahanın tutulumuna işaret eden yeni atağın beklenişi
1	≥ 2	Zamansal dağılımın aşağıdakilerce ortaya konması MRG veya 2. atağın beklenişi
1 (klinik izole sendrom)	1 Monosemptomati k	Uzamsal dağılımın aşağıdakilerce ortaya konması MRG veya MRG ile saptanan MS ile uyumlu ≥ 2 lezyon ve pozitif BOS ve Zamansal dağılımın aşağıdakilerce ortaya konması MRG veya 2. atak
MS’yi telkin eden sinsi nörolojik progresyon		1 yıl süre ile hastalığın ilerlemesi (retro/prospektif) ve Aşağıdakilerden 2’sinin varlığı Pozitif MRG (9 T2 veya ≥ 4 T2 ve anormal GUP) Pozitif spinal kord MRG’si (2 fokal T2 lezyon) Pozitif BOS

3. 8. MS'DE AYIRICI TANI

MS'nin ayırıcı tanısı hastalığın farklı seyirleri nedeniyle oldukça değişkendir. Tipik dağılım yapmış lezyonları olan ve RRMS seyrine sahip bir hastada tanı nispeten daha kolay koyulabilir olsa da meningovasküler sifiliz, serebral arteritlerin bazı nadir formları, multiple kanama epizotları olan beyin sapı ve spinal vasküler malformasyonlar, sistemik lupus eritematozis (SLE) ve Behçet hastalığı RRMS'yi taklit edebilir (38, 39). Aynı şekilde steroidlere yanıt veren serebral lenfoma ve intravasküler lenfoma, embolik enfarktlar, progresif multifokal lökoensefalopati, Lyme hastalığı ve tümörler akılda tutulması gereken diğer hastalıklardır (40, 41). Bir hastada optik nörit semptom ve bulgularının yokluğu, amiotrofinin varlığı, tamamen normal göz hareketleri, hemianopik görme alanı defisiti, en belirgin yakınmanın ağrı olması ve genç yaşlarda başlayan progresif ancak ataklarla seyretmeyen bir tablonun varlığı MS için tanıdan uzaklaştırıcıdır (26).

Dissemine ensefalomyelit yaygın yama tarzı demiyelinizan alanlarla karakterize akut genellikle monofazik bir hastalıktır ve MS'de nadiren görülen ateş, stupor ve koma tablosu ile karakterizedir (41). Sistemik lupus eritematozis (SLE) gibi diğer otoimmün hastalıklar (mikst konnektif doku hastalığı, Sjögren sendromu, skleroderma, primer biliyer siroz gibi) SSS'de beyaz cevherde multiple lezyonlara yol açabilirler ve hastalığın diğer sistemik bulgularının varlığı ve tanısal otoantikörler ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir (42, 43). MS'de lupus bulguları olmaksızın % 5-10 oranında antinükleer veya anti-çift-sarmal DNA (anti ds DNA) antikörlerinin bulunduğu bildirilmiştir (43). Bu hastalıklarda MRG'de gözlenen lezyonlar küçük damar vaskülit, kardiyak embolizm gibi durumların yanında inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı da olabilmektedir. Poliarteritis nodosa gibi primer vaskülitler de akılda tutulması gereken klinik tablolar arasında sayılmaktadır (26).

MS'nin pür spinal formlarının ayırıcı tanısı ise oldukça zordur ve ilk basamakta spinal kord kompresyonu yapan bir neoplazma veya spondiloz akla gelmelidir. Özellikle primer progresif MS ayırıcı tanısında tropikal spastik paraparezi, Amyotrofik lateral skleroz (ALS), subakut kombine dejenerasyon, baziller arter basısı ve posterior fossa lezyonları düşünülmelidir (26).

3. 9. MS'DE TEDAVİ

3. 9. 1. Destekleyici tedavi: Yaşamın en verimli çağında MS ile tanışan birine bu tanıyı kabullendirme, MS hakkında bilgi verme, tedavi planını çizme konusunda hasta yönelimli multidisipliner destek tedavisi verilmelidir.

3. 9. 2. Atak tedavisi: MS'de akut atak esnasında immünopatolojik olarak sitokinlerin tetiklediği inflamasyon, ödem ve demiyelinizasyon meydana gelmekte, serum ve BOS'ta çeşitli sitokin, kemokin, adezyon molekülleri, MMP'ler, oksijen radikalleri, otoantikordlarda görülen disregülasyon, hastalarda bize klinik bulgular şeklinde yansımaktadır (44). Akut atak döneminde tedavisiz de hastaların kliniğinde düzelme olabilmekle beraber, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkileri nedeniyle steroidler son 30-40 yıldır kullanılmaktadır.

Atak tedavisinde 1961'de Adrenokortikotropik hormon (ACTH) uygulanan hastalarda, plasebo alan sağlıklılara göre daha hızlı iyileşme görülmüştür (45). Daha sonra çok merkezli bir çalışmada akut atakta ACTH tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Günümüzde ACTH özellikle yineleyen intravenöz (IV) metilprednizolon tedavisine yanıtsız olan hastalarda alternatif atak tedavisi olarak düşünülebilir (45).

Sonraki yıllarda akut atakta yüksek dozda (1g/gün/5gün) intravenöz metil prednizolon tedavisinin MS ataklarında kullanımının nörolojik bulgular üzerinde etkili olduğu anlaşılmıştır (46, 47). Kortikosteroidler; T hücre fonksiyonlarını modüle ederek, makrofajlar üzerinde sınıf II antijen sunumunu azaltarak, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu inhibe ederek, IL 1, 2 ve 6'nın yapımını azaltarak, lökotrien ve prostoglandinleri süprese ederek immun sistem üzerine etki ederler (48). Glukokortikoid tedavisinin akut ataklarda fonksiyonel düzelme hızı üzerinde kısa süreli faydası olduğu prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır ve MS'li hastalarda akut atak tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Kısa süreli yüksek doz intravenöz (1g/gün) metilprednizolon tedavisinde oral tedaviye göre daha az yan etki görüldüğü tespit edilmiştir. Tedavi süresi hastaya ve atağın şiddetine göre 3-10 gün arasında değişir. Vücudun biyolojik ritmine uygun olarak sabah erken saatlerde ve 1-2 saat içinde tedavi bitirilmelidir. Tedavi süresince hastanın diyeti özel olarak ayarlanmalı (tuzsuz, potasyumdan zengin), beraberinde mide koruyucu ilaçlar da verilmelidir.

Yüksek doz steroide cevapsız hastalarda ve Devic hastalığında plazmaferez yapılabilir.

3. 9. 3. Semptomatik Tedavi:

Spastisite: MS hastalarının yaklaşık %90'ında görülen özellikle alt ekstremitelerde daha belirgin olabilen spatiste kişinin beslenme, giyinme, hijyenin sağlanması, mesane-barsak kontrolü ve mobilite gibi pek çok günlük aktivitelerinde engel oluşturmakta hatta bazı hastalarda ağır sakatlığa neden olabilmektedir (18). Bu nedenle MS hastalarında spastisitenin neden olduğu ağrıyı azaltmak, fonksiyonu artırmak için tedavide fizyoterapi ile beraber farmakolojik olarak baklofen ve tizanidin en sık kullanılan ajanlardır (18).

Psikiyatrik problemler: MS hastalarında izlenen psikolojik semptomlar ilk defa Cottrell ve Wilson tarafından 1926 yılında derlenmiştir ve günümüzde depresyon, öfori, patolojik ağlama- gülme atakları, emosyonel hipereksitabilite olarak sınıflandırılır. MS hastalarında depresyon ve patolojik ağlama- gülme tedavisinde Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI) tercih edilmektedir (18).

Kognitif disfonksiyon: Hiçbir semptomatik yakınması olmayan hastalarda bile kognitif kayıp önemli bulgulardan olup, hastalığın başlangıç döneminde %5 civarında görülürken, hastalık ilerledikçe bu oran %60'lara kadar çıkabilmektedir. Tedavisinde donepezil ve memantin kullanılabilir (18).

Yorgunluk: Gelişiminde IL 1, 6, TNF α gibi sitokinler ve ACTH, kortizol gibi hormon düzeylerini etkileyen nöroendokrin değişikliklerin etkili olduğu yorgunluğun tedavisinde SSRI'lar, amantadin, modafinil ve aspirin kullanılabilir (18).

Mesane disfonksiyonu: Hastaların yaklaşık %75'inde depolama, boşaltma veya mikst tip bozukluklar şeklinde mesane problemleri görülür. Tedavisinde steril ve kendi kendine sonda uygulama yoluyla boşaltma (TAK: Temiz Aralıklı Kateterizasyon) önerilmektedir. Ayrıca farmakolojik olarak α adrenerjik blokerler, baklofen, diazepam, dantrolen gibi kas gevşeticiler ile botox kullanılabilir. Detrüssör hiperrefleksisi söz konusu ise antikolinerjikler kullanılabilir.

Barsak disfonksiyonu: Konstipasyon tedavisinde lifli gıdalar ve laksatif, fekal inkontinans tedavisinde ise antidiareik ajanlar kullanılabilir.

Cinsel disfonksiyon: MS'de psikolojik faktörler, endokrinolojik faktörler, spastisite, mesane-barsak disfonksiyonu, genital bölgede his kaybı, ilaç yan etkilerine bağlı olarak görülebilir. Tedavide erkeklerde sildenafil, kadınlarda α_2 agonistler kullanılabilir.

Ağrı: Hastalık sürecinde % 30-65 oranında görülür. Hastaların çoğu kronik ağrıdan yakınırken, az bir kısımda paroksizmal ağrı ve nevraljiform ağrı görülür. Ağrının özelliğine

ve altta yatan faktörlere göre tedavide baklofen gibi myorelaksanlar, valproik asit, karbamazepin, gabapentin gibi antiepileptik ajanlar, trisiklik antidepresanlar, elektrik stimülasyonu, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar ve fizyoterapi verilebilir.

Tremor: MS’de özellikle serebellum ve efferent yollarının etkilenimine bağlı olarak aksiyon tremoru çok tipik olup, postural ve istirahat tremoru da görülebilir. Tedavide farmakolojik olarak gabapentin denenebilir. Ayrıca bu hastalara cerrahi (talamotomi, talamik elektro stimülasyon) uygulanabilir.

Ataksi: Tedavide piracetam denenebilir.

Epilepsi: Valproik asit, karbamazepin, topiramat, levatirasetam gibi antiepileptikler tedavide kullanılabilir.

3. 9. 4. Uzun süreli hastalık aktivitesini baskılamaya yönelik tedavi: Direkt immünoterapiler (immünmodülatör ajanlar: İmmünglobülin G, İnterferon β 1b, İnterferon β 1a, Glatiramer asetat gibi) ve immünsüpresif ajanlar (nonspesifik şekilde immünsistemi baskılayan Metotreksat, Mitoksantron, Azatiopurin, Siklosporin, Siklofosfamid, 2-klorodeoksi adenozin gibi) karmaşık immün olaylar zincirini hedef alarak hastalığın aktivitesini ve progresyonunu önlemek, azaltmak amacı ile kullanılmaktadır.

3. 9. 4. 1. İmmünmodülatör Tedavi: RRMS, SPMS ve tartışmalı olmakla beraber Klinik İzole Sendromlarda (KİS) kullanım endikasyonu vardır. İnterferon (IFN) β 1a, İnterferon β 1b, Glatiramer asetat’ın atak sıklığı ve beyin MRG’de yeni lezyon oluşumunu azalttığı ortaya konmuş olmakla beraber bu ilaçlar atak sıklığını ancak %25-30 azaltmaktadır (49).

Glatiramer asetat (Copaxone®): L-glutamik asit, L-lizin, L-alanin ve L-tirozin tarafından oluşturulan bir polipeptittir. Glatiramer asetatın yardımcı T(TH) 2 hücre yanıtlarını indükleyerek TH1 hücre yanıtlarını süprese ettiğini ve regülatör sitokinleri indüklediği ve aktif T hücrelerinin yüzey alıcıları ile varsayılan MS antijenine bağlanmasını bloke ederek etkili olduğu öne sürülmektedir. Glatiramer asetat hergün 20 mg/ subkutan (SC) uygulanır. RRMS hastalarında atak sıklığını azalttığı, progresyon ve sakatlığa olası azaltıcı etkili olduğu bildirilmiş olup, progresif MS’de kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Glatiramer asetatın yan etkileri enjeksiyon yeri ağrısı, lenfadenopati, lipoatrofi, geçici göğüs ağrısı ve anksiyetedir (49). Glatiramer asetatın gebelikte kullanılabileceği bilinmektedir.

İnterferon β : İnterferonların; IFN gamma ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, interlökin-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri arttırarak, T lenfosit proliferasyonu inhibisyonu ile süpresör T-hücre aktivitesini güçlendirerek, antijen sunumunu down-regülasyona uğratarak ve kan-beyin bariyerinde lenfosit trafiğini inhibe ederek etki gösterdikleri düşünülür (50). MS hastalarında ve MS geliştirme açısından yüksek riske sahip olan klinik izole sendromlarda atak sıklığını azalttığı, hastalık progresyonunu üzerine faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Klinik kesin MS açısından yüksek riske sahip hastalar, RRMS veya atakların halen devam ettiği SPMS’de kuvvetle önerilmektedir ancak ataksız SPMS’de etkinliğine yönelik veriler şu anda kanıtlanmış değildir. IFN β 1a tedavisi sırasında interferon IFN β 1b’ye oranla daha az nötralizan antikor üretiminin olduğu gösterilmiştir (50). IFN β 1a’nın 30 mikrogram (6MIU) dozunda haftada bir kez (Avonex®) intramusküler (IM) ve 22 mikrogram (6MIU) veya 44 mikrogram(12MIU) gram olarak haftada üç kez (Rebiff®) subkütan enjeksiyonlar halinde önerilen formları bulunmaktadır. IFN β 1b (Betaferon®) ise gün aşırı 250 mikrogram (8MIU) subkütan yoldan uygulanır. IFN β 1b’nin SPMS’de özürüllüğün ilerlemesini orta derecede azalttığı yayınlanmıştır (50). MS hastalarında interferon tedavisi sırasında enjeksiyon yeri reaksiyonları (SC enjeksiyonlarda daha sıktır. Kadınlarda, aynı yere sık enjeksiyon, enjeksiyon yerini soğutmama ve güneşe maruziyet yan etki olasılığını arttıran faktörlerdir.), grip-benzeri reaksiyonlar (enjeksiyondan 6-12 saat sonra ortaya çıkar, tedavi başlangıcından 2-6 ay içinde azalarak kaybolur, bu yan etkiler için nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ajanlar kullanılabilir.), depresyon ve var olan depresyonu artırıcı etki, lökopeni, otoimmün hepatit, hipo-hipertiroidizm gibi yan etkiler görülebilir. Bu nedenle tedaviye başladıktan sonra sık aralıklarla tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleri ve periyodik olarak tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir (51). IFN β abortusa neden olabileceğinden gebelikte kullanımı onaylanmamıştır.

3. 9. 4. 2. İmmünsüpresif Tedavi: MS’de 30 yılı aşkın süredir immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır. İmmunomodülatör tedavilerin kullanıma girmesi ile yerini bu ilaçlara bırakmıştır. Ama immunomodülatör tedavilerin başarısız olduğu durumlarda, sık atak geçiren hastalarda, RPMS, agresif gidişli MS, bazı SPMS ve inflamatuvar komponentin etkin olduğu MS hastalarında (nörodejenerasyonun hakim olduğu olgularda etkisiz.) alternatif olarak kullanılabilirler (52). Bu ilaçlar da immunomodülatör ilaçlar gibi inflamasyon ve demiyelinizasyonun hakim olduğu erken evrelerde etkilidir.

Dejenerasyonun hakim olduğu dönemde etkisi azalmaktadır. Bu ilaçlar özellikle RRMS, SPMS de etkin, PPMS’de ise etkisizdirler.

Mitoksantron (Novantrone®): T lenfosit, B lenfosit ve makrofaj aktivitelerini süprese ederek etki gösteren sitotoksik bir ajandır. Hızlı seyirli RRMS ve SPMS’de hastalık aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (53). İlaç her 3 ayda bir 12mg/m² IV uygulanmaktadır. Bu ilacın kullanımında myelotoksisite, kardiyotoksisite, karaciğer enzim yükselmesi, alopesi, idrar yolu enfeksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır.

Azatiopurin (İmuran®): Geniş spektrumlu immünsüpresif olup, İngiltere ve Almanya’da yapılan çalışmaların meta analizinde özellikle uzun süreli kullanımının atak sayısında belirgin azalma sağladığı görülmüştür (54). Tedaviye düşük doz başlanıp, doz kademeli arttırılmalıdır. Tedaviye 50 mg ile başlanıp haftada bir kez 50 mg artırılarak tam doza çıkılmalıdır (2-3 mg/kg), 2-3 yıl bu dozda kullanıldıktan sonra tedavi devamı düşünülürse doz yavaş yavaş azaltılarak idameye geçilmelidir. Azatiopurin tedavisinde lökopeni açısından dikkatli olunmalıdır.

Metotreksat (Methotrexate®): Dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan bu ajanla yapılan bir çalışmada hastalık ve T2 lezyon progresyonunda olumlu etkilerin olduğu gözlemlenmiştir. Bu ilacın pulmoner ve hepatik fibrozis, siroz ve kemik iliği depresyonu yapıcı yan etkileri bulunmaktadır. IFN β1a ile tedavi görmekte iken sık atak geçiren 15 MS hastasında metotreksat ile kombine tedavinin uygulandığı bir çalışmada MRG’de kontrast tutan lezyon sayısında anlamlı azalma gözlenmiştir (54).

Siklofosfamid (Endoxan®): Bu ajanın plasebo kontrollü iki çalışmada MS’de etkili olmadığı vurgulanmıştır (54). Ama siklofosfamid, metotreksat, azatiopurin ile IFN β kombinasyonunun yararlı olduğu gösterilmiştir. Siklofosfamid ve IFN β kombinasyonu sık ve şiddetli atak geçiren ve EDSS’de dramatik artışların görüldüğü 10 hastada denenmiş ve relaps sayısında, EDSS skorunda ve T2 ağırlıklı MRG’de lezyonlarda belirgin azalma tespit edilmiştir. Kombinasyon tedavisinin yararlı etkisinin olduğu gösterilmişse de bu etkinin daha fazla hastada gösterilmesi gerekmektedir.

Siklosporin (Sandimmun, Gengraf®): Lenfokin yapımını inhibe eder ayrıca T lenfosit bağımlı immünite üzerinden de etkilidir. ABD’de yapılan en kapsamlı çalışmada plasebo ile kıyaslandığında 2 yıl sonunda hafif derecede klinik yarar görülmüş, ama bu etkinin tedavi başlanmasından 18-24 ay sonra ortaya çıkması ve ilaç toksisitesinin çok yüksek olması bu ilacın kullanımının dezavantajlarını oluşturmuştur (54).

2-klorodeoksiadenozin (Cladribine®): Purin nükleosidi olan bu molekül selektif olarak lenfoid hücreler üzerine etki eder. Plasebo kontrollü çalışmasında gruplar arasında klinik olarak anlamlılık saptanmamışken, MRG’de özellikle SPMS’de kontrast tutan lezyon sayısında azalma tespit edilmiştir.

3. 10. DEVİNİME İLİŞKİN KORTİKAL POTANSİYELLER (DİP)

İstemli devinimin hazırlığı, başlatılması, sürdürülmesi ve hemen sonrasında saçlı deriden kayıtlanan potansiyellere devinime ilişkin kortikal potansiyeller (DİP) denir. DİP ilk kez 1965 yılında ‘Bereitschaftspotential’ adıyla Kornhuber ve Deecke tarafından tanımlanmıştır (55). DİP’ler motor sistemin farklı yapıları arasındaki ilişkilerin ortaya çıkartılması amacıyla kullanılmakta olup, deneysel kullanımı klinik kullanımına göre daha çoktur. DİP’ler noninvaziv olarak kişinin kendi isteği ile seçtiği bir hareketin öncesi ve sonrasında kortekste ortaya çıkan elektronegatif potansiyellerdir. DİP’ler sadece devinime değil, devinim başlamadan önceki hazırlanma evresi üzerine de yoğunlaşmaktadır ve bu nedenle bilişsel bir potansiyeldir. Klinik araştırmalarda daha çok devinim bozuklukları ve bilişim bozukluğu ile ortaya çıkan patolojik süreçleri incelemede kullanılmışlardır (56).

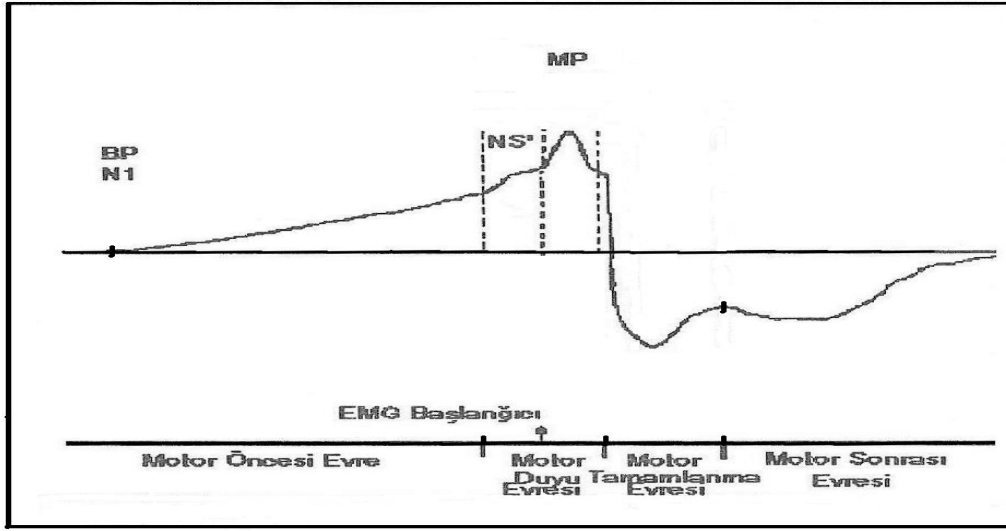
Bu potansiyeller devinim sırasında ortaya çıkan EMG aktivitesinin başlangıcının tetiklediği ve geri ortalama tekniği ile sağlanan bir kayıtlama düzeneği ile elde edilir. DİP istemli bir devinim başlamadan önceki safhada erken ve geç faz olmak üzere iki komponentten oluşur (şekil-2).

Erken faz; Bereitschaftspotential (BP) ya da hazırlık potansiyeli olarak adlandırılır. EMG aktivitesinden yaklaşık 1500-2000 msn önce ortaya çıkar. Başlatılacak devinimin genel hazırlığının ifadesi olan BP, amplitüdü yavaşça yükselen negatif bir potansiyeldir (55). Bu potansiyel maksimum olarak vertekste (Cz) elde edilir.

Geç faz; Negatif yamaç (Negative Slope=NS) ise devinimin başlamasından yaklaşık 400-600 msn önce başlar, hızla yükselir ve devinimden yaklaşık 90 msn önce sonlanır. Geç faz hem devinimin başlaması hem de sürdürülmesi ile ilişkili süreçten sorumludur ve bilateral suplementar motor alan (SMA) ve kontralateral sensorimotor bölge üzerinde daha yüksek amplitüdü olarak kayıtlanır (57).

Neshige ve arkadaşları DİP’i BP, NS ve Motor Potansiyel (MP) olmak üzere üç komponente ayırmışlardır. MP, DİP kayıtlamalarında geç fazdan sonra ortaya çıkan DİP’in yüksek amplitüdü komponentidir. Devinimin başlangıcından yaklaşık 10-20 msn önce başlar ve EMG aktivitesi başlangıcından sonra maksimal amplitüde ulaşır, 50-60 msn

devam eder. MP'nin devinimin gerçekleştirilmesi ile ilgili süreci, kortikospinal traktusun nöronal aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. MP başlıca kontrateral primer motor alan, kontrateral sensorimotor korteks ve kontrateral SMA aktivitesi ile oluşur. MP en belirgin olarak devinimin kontralateralindeki primer motor korteks üzerinden kayıtlanır. DİP komponentleri şekil 2' de görülmektedir.



Şekil 3: DİP komponentleri (Yaltkaya K ve ark, 1994)

DİP oluşumunda SMA aktivitesinin rolü ilk defa 1977'de Deecke ve Kornhuber tarafından ortaya atılmıştır (58). DİP'in bilinen gerçek anatomik lokalizasyonunun sensorimotor bölge ve SMA olduğu bilinmektedir. Kortikal aktivitenin devinim başlamadan önce görülmesi özellikle sensorimotor korteksin bilateral aktivitesi ile gerçekleşir. BP, bilateral SMA ve bilateral sensorimotor korteksten kaynaklanır (57). SMA talamustan (ventral lateral nükleus) ve talamusta globus pallidustan önemli projeksiyonlar almaktadır. Yapılan güncel çalışmalar hazırlık potansiyeli (BP) oluşumunda bazal ganglionların korteks ile birlikte önemli rol oynadığını göstermiştir (59).

Uygun koşullar sağlandığında vücuttaki herhangi bir kasın aktivitesi ile DİP kayıtlanabilir. İlk olarak el parmağı kayıtlamaları alınmıştır. Çalışmaların çoğu el parmağı ya da el bileği hareketleri ile elde edilmiştir. Ayak hareketleri ile elde edilen analizler hemisfer iç yüzündeki primer ayak motor alanı potansiyeline ulaşmadaki güçlük nedeniyle güvenilir değildir. İlk olarak el parmağı devinimleri kullanılmış, sonraki çalışmalarda kol, ayak ve sakkadik göz devinimlerinin DİP oluşturduğu saptanmıştır (60). Satow ve arkadaşları 2003 yılında yayınlanan çalışmalarında yutkunma ve dil protrüzyonu ile elde

ettikleri DİP'leri karşılaştırmışlardır (61). Shibasaki ve arkadaşları devinimin gerçekleştiği bölgenin kortekse olan uzaklığının azalması halinde hazırlık potansiyelinin ortaya çıkışının daha erken meydana geldiğini, örneğin göz sakkadik deviniminden 0.8-1.0 msn önce BP'nin oluştuğunu göstermişlerdir. Becker ise kayıtlamalarda seçilen devinimin kaba ya da ince oluşunun ve hızının latans ve amplitüd değerlerini etkilediğini belirtmiştir. Hızlı devinimlerde hazırlık potansiyeli (BP) devinimden 0.8 saniye önce oluşmaya başlarken yavaş ve düzgün devinimden 1.3 msn önce oluşmaya başlamakta ve amplitüdlere daha yüksek olmaktadır (62).

DİP'lerin deneysel kullanımı klinik kullanımına göre daha çoktur. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda deneysel anlamda daha çok potansiyelin kaynaklandığı korteks ve bağlantılı subkortikal yapılar incelenmiş, subdural kayıtlamalarla bu araştırmalar detaylandırılmıştır. Klinik araştırmalarda ise daha çok devinim hastalıkları ve prototipi olan Parkinson hastalığı ile bilişim bozuklukları üzerinde durulmuştur.

İdiopatik parkinson hastalarında (İPH) yapılmış çoğu çalışmada hazırlık potansiyeli (BP) amplitüdlere düşüklük bulunmuş, MP ve NS'de ise normallere göre bir fark bulunamamıştır (63). İPH'de kişinin kendi isteği ile oluşan istemli hareket sırasında BP'nin anormal bulunması SMA'nın disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. (57, 64, 65). İPH'de hareketin başlatılması ve sürdürülmesinde bir yavaşlama olduğu bilinmektedir, bu durum DİP kayıtlamalarındaki anormal bulgulara göre hareketin planlanması ve hazırlık dönemi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle birden çok ardışık hareketin başlatılması ve sürdürülmesinin İPH'de zorlukla yapılması SMA'nın ardışık hareketlerdeki önemini bir göstergesi olabilir (66). Ayrıca PET çalışmalarında basit hareketlerde SMA'da düşük, ardışık hareketlerde ise yüksek aktivite saptanmıştır (67). SMA istemli hareketlerde komut ile yapılan hareketlere göre daha aktif olarak rol alırken, komut ile yapılan hareketlerde ise premotor alanın daha aktif rol aldığı gösterilmiştir (68). İPH'de komutla yapılan hareketlerin daha rahat olarak yapılması, istemli hareketlerin yapılmasında güçlük ve DİP kayıtlamalarında BP amplitüdünün düşük bulunması SMA'nın istemli hareketin başlatılmasında önemini ve İPH'deki rolünü göstermektedir. Dick ve ark. L-Dopa tedavisiyle hazırlık potansiyeli amplitüdünde artma olduğunu bildirmişlerdir (69). Yine bazı çalışmalarda Parkinson hastalığında hazırlık potansiyelinin başlamasından EMG aktivitesine kadar geçen sürede uzama olduğu ifade edilmiştir (63).

Normal kişilerde deneysel amaçlı olarak dopamin antagonisti verilmesi ile erken faz DİP amplitüdünün İPH'deki gibi düşük bulunmuştur (69). Bu sonuç DİP kayıtlamasının

İPH patogenezinin ortaya konulmasında önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. İPH hastalarında geç dönem (NS) ve MP'nin hastalığın son evrelerine kadar etkilenmemiş olması da SMA dışındaki primer motor alanın İPH hastalarında fazla etkilenmediğini göstermektedir.

Frontal lob disfonksiyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda DİP latansında kısalma olduğu bildirilmiştir (70). Alzheimer hastalığında yapılan bir çalışmada ise DİP latansında uzama ve motor potansiyel amplitüdünde düşme olduğu ve kolinerjik tedavi ile latansın kısaldığı ve amplitüde yükselme olduğu belirtilmiştir (71).

DİP'lerin sadece devinime değil, devinim başlamadan önceki hazırlanma evresi üzerine de yoğunlaştığı ve bu nedenle bilişsel bir potansiyel olduğu daha önce ifade edilmişti. Bu sebeple şizofrenik bireylerde yapılan çalışmalarda hazırlık potansiyelinin başlangıcının geciktiği ve motor potansiyelin amplitüdünün düştüğü saptanmıştır (72). Bu bulgular şizofrenik bireylerin devinimlerindeki beceriksizlik, hantallık, düzensizlik ve tepkilerde gecikme gibi devinim bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir.

İşitme engellilerde horizontal göz hareketi ile DİP kayıtlamasının sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığı bir çalışmada MP amplitüdları düşük bulunmuştur (73). Bu durum Gyllensten ve arkadaşları tarafından ifade edilen 'telafi hipertrofisi' açıklaması ve Deecke ve Kornhuber'in çalışma sonuçlarına göre küçük ve zor bulunan hedefe yönelik devinimin yüksek amplitüdlü, büyük ve kolay bulunur hedefe yönelik hareketin düşük amplitüdlü potansiyel oluşturması ile açıklanabilir (58).

Literatürde RRMS hastalarında yapılmış çok sayıda görsel P 300 çalışması bulunmasına karşın bir diğer olaya ilişkin endojen potansiyel olan DİP çalışmasına rastlanmamıştır.

4. OLGULAR VE YÖNTEM

4. 1. Olguların Özellikleri

Çalışmaya hasta grubu olarak Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğine rutin kontrollerinde başvuran RRMS tanılı 44 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların DİP kayıtlamalarının daha güvenli bir şekilde alınması için klinik olarak belirgin fonksiyonel kısıtlılığının ve kognitif etkilenim yakınmasının olmaması ve atak döneminde bulunmamasına özen gösterildi. Hasta grubun yaş ortalaması $31,27 \pm 6,9$; alt ve üst sınır yaşları ise sırası ile 15 ve 48 idi. Hasta grupta hastalık süresi üst ve alt sınırı 6 ay ile 10 yıl arasında olup ortalaması 3,6 yıl idi. Hasta grubunda sadece 3 kişide sol el dominanttı. Tüm olgular kayıtlama öncesinde nörolojik muayene, mini mental test ve beyin MRG ile değerlendirildi. Beyin MRG'ye göre hasta grup kortikal etkilenimi olan ve olmayan 2 gruba ayrıldı. Kortikal etkilenim 44 hastanın 25'inde (%57) olup, 19'unda (% 43) yoktu. Hastalık süresi ortalaması $3,6 \pm 2,89$ yıl, atak sayısı ortalaması $3,23 \pm 1,85$, EDSS oranları $0,761 \pm 0,576$ olarak bulundu. Hastaların %68,2'si (30 hasta) interval tedavisi alırken, %31,8'i (14 hasta) interval tedavisi almıyordu.

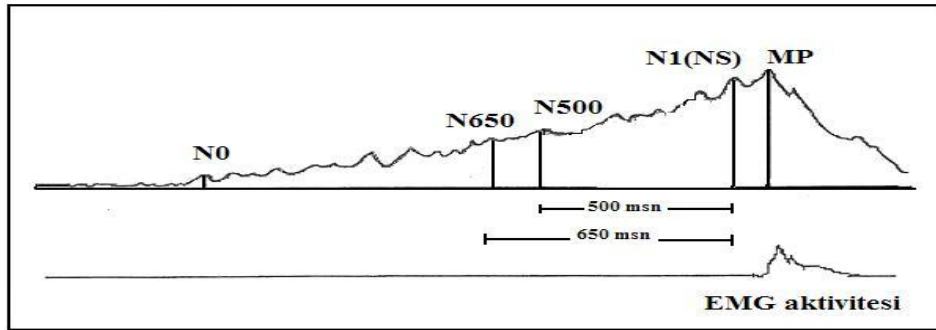
Kontrol grubu olarak hasta grup ile yaş eşleşmesi bakımından benzer olan ($p= 0,54$). ve hiçbir yakınması olmayan, nörolojik muayenesi normal, 44 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $30,12 \pm 8,54$; alt ve üst sınır yaşları ise 15 ve 48 idi. Kontrol grubunda sadece 3 kişide sol el dominanttı.

4. 2. Kayıtlama yöntemi

DİP kayıtlama işlemi Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyarılmış Potansiyel Laboratuvarı'nda, işlem sırasında olguların rahat bir koltuğa oturtulması, ortamın sessiz olması, hastaların gözlerini kapalı tutmaları, baş ve göz hareketlerinden kaçınmalarına dikkat edilerek optimum koşullar sağlandıktan sonra Nihon Kohden Neuropack-4 cihazı ile yapıldı.

DİP kayıtlamaları, MP'nin daha iyi elde edildiği kontrateral motor korteksten olacak şekilde, uluslararası 10-20 sistemine göre saçlı deri üzerinden C3 ve C4 noktasına yerleştirilen Ag-AgCl yüzeyel disk elektrotlar kullanılarak gerçekleştirildi. Uyarılmış potansiyeller ve EMG dalga kayıtlamaları üst ve alt frekansı sırasıyla 0.1-50 Hz şeklinde " band-pass " filtresi ile gerçekleştirildi. Elektrot empedansları 5 kiloohm ($k\Omega$) altında olacak şekilde ayarlandı ve kulak memelerine yerleştirilen elektrot referans elektrot olarak

kullanıldı. Toprak elektrot ise Fpz noktasına bir yüzeyel disk elektrot kullanılarak bağlandı. DİP dalga formunu tetiklemek için hastanın sağ ve sol el bileğine fleksiyon ve ekstansiyon hareketi (tetikleme) yaptırıldı. Her olguda sağ el ile rastgele aralıklarla, yaklaşık 5 sn aralıklarla (reaction time) ve basit matematik işlemi takiben ve sol el ile rastgele aralıklar ile ve basit matematik işlemi takiben el bileğine fleksiyon ve ekstansiyon hareketi yaptırılarak beş kayıt alındı. EMG kayıtlamaları için iki adet gümüş elektrot jel ile kaplanarak ekstansör digitorum kominis kasının üzerine 3 cm aralıklar ile yerleştirildi. Her defasında 50 tetikleme yapılarak en az iki DİP trasesi elde edildi. Analiz zamanı devinimin başlamasından 1600 msn öncesinden başlamak üzere geri averajlama yöntemi ile toplam 2 saniye olacak şekilde ayarlandı.



MP: Motor potansiyel amplitüdü
N0: DİP dalgasının latansı (başlangıcı)

N500, N650: Erken faz potansiyeli amplitüdü
N1 (NS): Geç faz potansiyeli amplitüdü

Şekil – 4: DİP analizinde kullanılan parametreler (Yılmaz M ve ark, 2003)

4. 3. DİP analizi

Kayıtlama işlemi tamamlandıktan sonra elde edilen DİP dalga traseleri tek tek analiz edildi. İlk olarak kortikal negativitenin başlangıç noktası (N0) latansı (milisaniye: msn) ölçüldü. Daha sonra motor potansiyel (M1) olarak belirlenen EMG aktivitesinden hemen önceki dalganın en yüksek tepe noktasının amplitüdü mikrovolt (μV) olarak ve EMG aktivitesinden ne kadar önce oluştuğu msn olarak ölçüldü. M1'den hemen önce ortaya çıkan (Negatif Slop: NS) yükseklik (N1) amplitüdü μV birimiyle ölçüldü. Erken faz ölçümleri için N1 tepe noktasından 500 ve 650 msn önceki noktaların amplitüdüleri de (sırası ile N500 ve N650) μV olarak ölçüldü.

4. 4. İstatistik Yöntemi

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenlerin analizinde normal dağılıma

uyanlarda, bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılıma uymayanlarda nonparametrik testlerden Mann Withney U Testi kullanıldı.

Çok değişkenli analizlerde Kruskal-Wallis Testi kullanıldı, anlamlı çıkan parametrelerde Post Hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Withney U Testi kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Kikare testi kullanıldı.

$P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

1. DİP kayıtlamaları için çalışmaya 44 RRMS tanılı, 44 sağlıklı kontrol alındı. RRMS tanılı hasta grubunda yaş ortalaması $31,27 \pm 6,9$; normal kontrol grubunda $30,12 \pm 8,54$ idi ($p=0,54$).

a. RRMS ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı Tablo- 1’de gösterilmiştir.

Tablo- 1. Cinsiyet dağılımı

	RRMS’li GRUP (n: 44)	KONTROL GRUBU (n: 44)	P değeri
KADIN	33(% 75)	37(% 84,1)	0,29
ERKEK	11(% 25)	7(% 15,9)	0,34

b. Tablo-2’de RRMS grubunda lezyonların lokalizasyon dağılımı verilmiştir. Görüldüğü gibi, olguların % 43,2’sinde kortikal tutuluş yokken, % 56,8’inde kortekste lezyon tespit edilmiştir.

Tablo- 2. RRMS grubunda MRG’ye göre tutuluş lokalizasyonların dağılımı

	MRG’de lokalizasyon oranları
Kortikal tutulum olan	25(%56,8)
Kortikal tutulum olmayan	19(%43,2)
Korpus kallozum tutulumu olan	39(%88,6)
Korpus kallozum tutulumu olmayan	5(%11,4)
Beyin sapı tutulumu olan	4(%9,1)
Serebellum tutulumu olan	9(%20,5)
Beyin sapı+ serebellum tutulumu olan	15(%34,1)
Beyin sapı + serebellum tutulumu olmayan	16(%36,4)

c. RRMS’li grupta MRG’de kortikal tutulumu (kortikal plak ve atrofi) olan, 25 ve kortikal tutulumu olmayan, 19 kişiden oluşan iki grup kıyaslandığında yaş ortalamaları kortikal tutulumu olan hastalarda kortikal tutulumu olmayanlara göre daha düşük tespit edildi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,029$). Fakat hastalık süresi, atak

sayısı ve EDSS açısından karşılaştırmada 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Veriler Tablo-3’de gösterilmiştir.).

Tablo- 3. Kortikal tutulumu olan ve olmayan RRMS’li grupta yaş, hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS ortalamaları

	Kortikal tutulumu olan	Kortikal tutulumu olmayan	P değeri
Yaş	29,32 ± 7,13	33,84 ± 5,79	0,029
Hastalık süresi	4,2 ± 3,19	2,82 ± 2,31	0,117
Atak sayısı	3,4 ± 2,1	3 ± 1,49	0,489
EDSS	0,76 ± 0,561	0,763 ± 0,609	0,986

2. a. RRMS’li grup ile kontrol gruplarının sağ el bileği ekstansiyon hareketi (sağ tetikleme) ile oluşturulan DİP kayıtları incelendiğinde ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin (BP) latansı, motor potansiyel (MP) amplitüdü ve MP- tetik potansiyel latansı (MP’nin EM aktivitesine zamansal uzaklığı, MP s) Tablo 4’de gösterilmiştir.

RRMS grubunda, rastgele ve ritmik aralıklarla sağ tetikleme ile oluşan DİP kayıtlamalarında BP latansı (sırası ile BP R, BP RR) kontrol grubundan yüksek iken (RRMS/ kontrol grubu için BP R 1237/ 1232 msn, BP RR 1246/ 1241 msn), matematik işlemi takiben sağ tetikleme ile oluşan DİP kayıtlamalarında BP latansı (BP Rİ) kontrol grubundan düşük bulunmuştur (RRMS/ kontrol grubu için 1232/ 1238 msn). Bu farklılıklar, istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırası ile 0,40- 0,34- 0,66).

RRMS grubunda rastgele, ritmik aralıklarla ve matematik işlemi takiben sağ tetikleme ile oluşan MP amplitüd (sırası ile MP R, MP RR, MP Rİ) değerleri kontrol grubundan yüksek olarak tespit edildi (RRMS/ kontrol grubu için MP R değerleri 12,6/11,2, MP RR değerleri 11/10,4, MP Rİ değerleri 11,7/9,2 μ V), ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırası ile 0,53- 0,57- 0,687).

RRMS grubunda rastgele, ritmik aralıklarla ve matematik işlemi takiben sağ tetikleme ile oluşan MP- tetik potansiyel latansı (sırası ile MP sR, MP sRR, MP sRİ) kontrol grubu ile kıyaslandığında, RRMS grubunda daha uzun olarak tespit edildi (RRMS/ kontrol grubunda MP s değerleri MP sR için 124/ 110, MP sRR için 134/ 106, MP sRİ için 133/ 114 msn), bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile P değerleri; **0, 037- 0, 0001- 0,002**).

Tablo- 4. RRMS ve kontrol grubunda sağ tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtlamalarında BP latans, MP amplitüd ve MP s değerleri

	RRMS'li grup (n: 44)	Kontrol grubu (n: 44)	P değeri
BP R (msn)	1237,50 ± 39,48	1232,50 ± 27,03	0,40
BP RR (msn)	1246,14 ± 35,97	1241,59 ± 41,98	0,34
BP Rİ (msn)	1232,95 ± 34,48	1238,41 ± 36,28	0,66
MP R (μV)	12,6239 ± 7,1208	11,2625 ± 6,7382	0,53
MP RR (μV)	11,025 ± 7,420	10,431 ± 6,033	0,57
MP Rİ (μV)	11,780 ± 8,738	9,288 ± 6,807	0,055
MP sR (msn)	124,82 ± 33,51	110,43 ± 30,04	0,037*
MP sRR(msn)	134,50 ± 33,26	106,68 ± 22,04	0,0001*
MP sRi (msn)	133,41 ± 28,16	114,55 ± 27,02	0,002*

b. RRMS'li grup ile kontrol gruplarının sağ tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtları incelendiğinde NS, N500, N650 dalgalarının amplitüdlerinin ortalama değerleri, Tablo-5'de gösterilmiştir.

Sağ tetikleme ile oluşturulan DİP analizlerinde NS, N500, N650 olarak adlandırılan dalgaların amplitüdları, RRMS'li grup ile kontrol grubu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (rastgele aralıklarla sağ tetikleme ile elde edilen NS R, N500 R, N650 R için p değerleri sırası ile 0,45- 0,312- 0,895; ritmik aralıklarla sağ tetikleme ile elde edilen NS RR, N500 RR, N650 RR için p değerleri sırası ile 0,35- 0,832- 0,56; matematik işlemi takiben sağ tetikleme ile elde edilen NS Rİ, N500 Rİ, N650 RI için p değerleri sırası ile 0,32- 0,43- 0,26).

Tablo- 5. RRMS ve kontrol grubunda sağ tetikleme ile NS, N500, N650 amplitüd değerleri

	RRMS'li grup (n: 44)	Kontrol grubu (n: 44)	P değeri
NS R (μ V)	6,7475 $\pm$ 4,1519	8,5448 $\pm$ 5,3536	0,082
N500 R (μ V)	6,2282 $\pm$ 4,5147	6,8693 $\pm$ 4,0721	0,312
N650 R (μ V)	5,7975 $\pm$ 4,5107	5,6664 $\pm$ 4,4228	0,895
NS RR (μ V)	6,2841 $\pm$ 6,9220	6,7241 $\pm$ 4,8297	0,35
N500 RR (μ V)	6,0109 $\pm$ 6,1335	6,0066 $\pm$ 5,5641	0,832
N650 RR (μ V)	4,5352 $\pm$ 4,7901	5,0675 $\pm$ 4,7442	0,56
NS Rİ (μ V)	7,018 $\pm$ 6,259	6,205 $\pm$ 3,792	0,32
N500 Rİ (μ V)	6,357 $\pm$ 7,274	4,479 $\pm$ 3,843	0,43
N650 Rİ (μ V)	4,734 $\pm$ 5,189	3,840 $\pm$ 3,356	0,26

3. a. RRMS'li grup ile kontrol grubunda sol el bileği ekstansiyon hareketi (sol tetikleme) ile oluşturulan DİP kayıtları incelendiğinde ortaya çıkan BP latansları, MP amplitüdlere ve MP- tetik potansiyel latansının ortalama değerleri (MP s) Tablo- 6'da gösterilmiştir.

RRMS grubunda rastgele aralıklar ile ve matematik işlemi takiben sol tetikleme ile oluşturulan BP latansları (sırası ile BP L, BP Lİ) kontrol grubuna göre daha düşük (RRMS/ kontrol grubu için BP L 1233/ 1240 ve BP Lİ 1237/ 1238 msn), MP amplitüdü (MP L, MP Lİ) ise yüksek (RRMS/ kontrol grubu için MP L değerleri 13,7/ 14,9 ve MP Lİ 9,7/ 10 μ V) bulundu. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri; BP L için 0,63; BP Lİ için 0,81; MP L için 0,45; MP Lİ için 0,55 bulundu).

RRMS grubunda rastgele aralıklar ile ve matematik işlemi takiben sol tetikleme ile ortaya çıkan MP- tetik potansiyel latansı (sırası ile MP sL, MP sLİ), kontrol grubu ile kıyaslandığında, RRMS grubunda daha uzun olarak tespit edildi (RRMS/ kontrol grubu için MP sL değerleri 131/ 110 ve MP sLİ 137/ 108 msn), bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P değerleri; MP sL için **0,0002**; MP sLİ için **0,0001**).

Tablo- 6. RRMS ve kontrol grubunda sol tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtlamalarında BP latansları, MP amplitüdları ve MP s değerleri

	RRMS'li grup (n: 44)	Kontrol grubu (n: 44)	P değeri
BP L (msn)	1233,86 ± 33,70	1240,23 ± 32,81	0,63
BP Lİ (msn)	1237,95 ± 45,22	1238,64 ± 37,08	0,81
MP L (µV)	13, 7043 ± 8,8476	14,9043 ± 9,7816	0,45
MP Lİ (µV)	9,7295 ± 6,4136	10,0652 ± 5,2133	0,55
MP sL (msn)	131,36 ± 31,87	110,41 ± 31,22	0,0002*
MP sLİ (msn)	137,23 ± 33,88	108,95 ± 25,37	0,0001*

3. b. RRMS'li grup ile kontrol grubunun sol tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtları incelendiğinde NS, N500, N650 dalgalarının amplitüdlerinin ortalama değerleri, Tablo-7'de gösterilmiştir.

RRMS'li grup ile kontrol grubu sol tetikleme ile oluşturulan DİP analizlerinde NS, N500, N650 olarak adlandırılan dalgaların amplitüd ölçümleri yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (rastgele aralıklarla sol tetikleme ile elde edilen NS L, N500 L, N650 L için p değerleri sırası ile 0,16- 0,78- 0,63; matematik işlemi takiben sol tetikleme ile elde edilen NS Lİ, N500 Lİ, N650 Lİ için p değerleri sırası ile 0,45- 0,65- 0,75.).

Tablo- 7. RRMS ve kontrol grubunda sol tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtlamalarında NS, N500, N650 dalgalarının amplitüd değerleri

	RRMS'li grup (n: 44)	Kontrol grubu (n: 44)	P değeri
NS L (µV)	8,200 ± 6,583	9,557 ± 5,691	0,16
N500 L (µV)	6,7052 ± 4,3763	6,9891 ± 4,7607	0,78
N650 L (µV)	6,3425 ± 4,3022	5,8916 ± 4,5436	0,63
NS Lİ (µV)	6,5830 ± 5,5869	5,9523 ± 3,7704	0,45
N500 Lİ (µV)	4,5589 ± 4,4597	5,2180 ± 4,9785	0,65
N650 Lİ (µV)	4,0770 ± 3,2542	4,2484 ± 3,8306	0,75

4. a. RRMS'li grup ve kontrol grubu kendi içinde kıyaslandığında BP R – BP RR ve BP R- BP Rİ, MP R – MP RR ve MP R- MP Rİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p değerleri sırası ile BP R-RR ve BP R-Rİ için RRMS grubunda 0,52 ve 0,69 olup kontrol grubu için 0,512 ve 0,672; MP R – MP RR ve MP R- MP Rİ için RRMS grubunda 0,34 ve 0,69 olup, kontrol grubu için 0,43 ve 0,88 bulundu). Veriler tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo- 8. RRMS/ kontrol grubunun kendi içinde sağ tetikleme ile BP latansları ve MP amplitüd değerlerinin kıyaslaması

	RRMS'li grup (n: 44)		Kontrol grubu (n: 44)	
		P değeri		P değeri
BP R (msn)	1237,50 ± 39,48	0,52	1232,50 ± 27,03	0,513
BP RR (msn)	1246,14 ± 35,97		1241,59 ± 41,98	
BP R (msn)	1237,50 ± 39,48	0,69	1232,50 ± 27,03	0,672
BP Rİ (msn)	1232,95 ± 34,48		1238,41 ± 36,28	
MP R (µV)	12,6239 ± 7,1208	0,34	11,2625 ± 6,7382	0,43
MP RR (µV)	11,025 ± 7,420		10,431 ± 6,033	
MP R (µV)	12,6239 ± 7,1208	0,69	11,2625 ± 6,7382	0,88
MP Rİ (µV)	11, 780 ± 8,738		9,288 ± 6,807	

4. b. RRMS ve kontrol grubu kendi içinde kıyaslandığında rastgele aralıklar ile sağ tetikleme yaptırılarak elde edilen NS, N500 ve N650 amplitüdlere, ritmik aralıklar ile sağ tetikleme yaptırılarak elde edilen NS, N500 ve N650 amplitüdlere ile ve RRMS grubunda rastgele aralıklar ile sağ tetikleme yaptırılarak elde edilen NS, N500 ve N650 amplitüdlere, matematik işlemi takiben sağ tetikleme yaptırılarak elde edilenler ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (NS, N500, N650 ve p değerleri Tablo 9'da gösterilmiştir).

Ancak kontrol grubunda rastgele aralıklar ile sağ tetikleme yaptırılarak elde edilen NS, N500 ve N650 amplitüdlere, matematik işlemi takiben elde edilene göre yüksek olup, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile p değerleri **0,020- 0,006- 0,032** olarak bulundu).

Tablo- 9. RRMS ve kontrol grubunun kendi içinde sağ tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtlamalarında NS, N500 ve N650 amplitüd değerlerinin kıyaslaması

	RRMS'li grup (n: 44)		Kontrol grubu (n: 44)	
		P değeri		P değeri
NS R (μV)	6,7475 ± 4,1519	0,698	8,5448 ± 5,3536	0,152
NS RR (μV)	6,2841 ± 6,9220		6,7241 ± 4,8297	
NS R (μV)	6,7475 ± 4,1519	0,31	8,5448 ± 5,3536	0,02
NS Rİ (μV)	7,018 ± 6,259		6,205 ± 3,792	
N500 R (μV)	6,2282 ± 4,5147	0,76	6,8693 ± 4,0721	0,314
N500 RR (μV)	6,0109 ± 6,1335		6,0066 ± 5,5641	
N500 R (μV)	6,2282 ± 4,5147	0,876	6,8693 ± 4,0721	0,006
N500 Rİ (μV)	6,357 ± 7,274		4,479 ± 3,843	
N650 R (μV)	5,7975 ± 4,5107	0,31	5,6664 ± 4,4228	0,71
N650 RR (μV)	4,5352 ± 4,7901		5,0675 ± 4,7442	
N650 R (μV)	5,7975 ± 4,5107	0,54	5,6664 ± 4,4228	0,032
N650 Rİ (μV)	4,734 ± 5,189		3,840 ± 3,356	

5. a. RRMS ve kontrol grubu kendi içinde kıyaslandığında BP L – BP Lİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p değerleri RRMS grubunda 0,12; kontrol grubunda 0,932 bulundu).

RRMS ve kontrol grubunda MP L amplitüdlere MP Lİ amplitüdlere göre yüksek bulundu (sırası ile RRMS grubunda 13,7043 ve 9,7295; kontrol grubunda 14,9043 ve 10,0652). Bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (sırası ile RRMS grubunda $p = 0,018$, kontrol grubunda $p = 0,005$).

Tablo-10. RRMS/ kontrol grubunun kendi içinde sol tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlarındaki BP latansları ve MP amplitüdlere kıyaslaması

	RRMS'li grup (n: 44)		Kontrol grubu (n: 44)	
		P değeri		P değeri
BP L (msn)	1233,86 ± 33,70	0,12	1240,23 ± 32,81	0,932
BP Lİ (msn)	1237,95 ± 45,22		1238,64 ± 37,08	
MP L (μV)	13, 7043 ± 8,8476	0,018	14,9043 ± 9,7816	0,005
MP Lİ (μV)	9,7295 ± 6,4136		10,0652 ± 5,2133	

5. b. RRMS grubunda rastgele aralıklar ile sol tetikleme yaptırılarak elde edilen N500 ve N650 amplitüdlere matematik işlemi takiben sol tetikleme ile elde edilene göre yüksek olup, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile p değerleri **0,025-0,007** olarak bulundu). NS amplitüdlere RRMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Kontrol grubunda N500, N650 amplitüdlere arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken, NS amplitüdü rastgele aralıklar ile sol tetikleme sonucu elde edilen DİP kayıtlamalarında, matematik işlemi takiben sol tetikleme ile elde edilene göre yüksek tespit edildi, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p = 0,001**).

Tablo-11. RRMS ve kontrol grubunun kendi içinde sol tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtlamalarında NS, N500 ve N650 amplitüd değerleri kıyaslaması

	RRMS'li grup (n: 44)		Kontrol grubu (n: 44)	
		P değeri		P değeri
NS L (μV)	8,200 ± 6,583	0,12	9,557 ± 5,691	0,001
NS Lİ (μV)	6,5830 ± 5,5869		5,9523 ± 3,7704	
N500 L (μV)	6,7052 ± 4,3763	0,025	6,9891 ± 4,7607	0,18
N500 Lİ (μV)	4,5589 ± 4,4597		5,2180 ± 4,9785	
N650 L (μV)	6,3425 ± 4,3022	0,007	5,8916 ± 4,5436	0,31
N650 Lİ (μV)	4,0770 ± 3,2542		4,2484 ± 3,8306	

6. a. RRMS'li grup ile kontrol grupları kendi içinde kıyaslandığında sağ ve sol tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtları incelendiğinde ortaya çıkan BP latansı ve motor potansiyel (MP) amplitüdlere ortalamaları Tablo-12'de gösterilmiştir.

RRMS ve kontrol grubu kendi içinde kıyaslandığında sağ ve sol rastgele aralıklarla tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarında BP latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırası ile RRMS'li grupta 0,345; kontrol grubunda 0,76 bulundu).

RRMS ve kontrol grubu kendi içinde kıyaslandığında sağ ve sol rastgele aralıklarla tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarında, RRMS'li grupta MP amplitüdlere arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p= 0,23); kontrol grubunda MP

amplitüdü solda 14,9043, sağda 11,2625 tespit edildi. Kontrol grubundaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,045$).

RRMS ve kontrol grubu kendi içinde kıyaslandığında sağ ve sol matematik işlemi takiben tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarında BP latansı ve MP amplitüdləri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri RRMS grubunda BP latansı için 0,243, MP amplitüdü için 0,896; kontrol grubunda BP latansı için 0,99, MP amplitüdü için 0,543 bulundu).

Tablo-12. RRMS/ kontrol grubunun kendi içinde sağ ve sol el bileği ekstansiyon hareketi ile elde edilen DİP kayıtlamalarında BP latans ve MP amplitüd değeri

	RRMS'li grup (n: 44)		Kontrol grubu (n: 44)	
		P değeri		P değeri
BP R (msn)	1237,50 ± 39,48	0,345	1232,50 ± 27,03	0,76
BP L (msn)	1233,86 ± 33,70		1240,23 ± 32,81	
BP Rİ (msn)	1232,95 ± 34,48	0,243	1238,41 ± 36,28	0,99
BP Lİ (msn)	1237,95 ± 45,22		1238,64 ± 37,08	
MP R (μV)	12,6239 ± 7,1208	0,23	11,2625 ± 6,7382	0,045
MP L (μV)	13,7043 ± 8,8476		14,9043 ± 9,7816	
MP Rİ (μV)	11,780 ± 8,738	0,896	9,288 ± 6,807	0,543
MP Lİ (μV)	9,7295 ± 6,4136		10,0652 ± 5,2133	

6. b. RRMS ve kontrol grubunun kendi içinde rastgele aralıklarla sağ tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarındaki NS, N500, N650 amplitüdləri, rastgele aralıklarla sol tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarındaki değeri ile kıyaslandığında ve matematik işlemi takiben sağ tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarındaki NS, N500, N650 amplitüdləri basit matematik işlemi takiben sol tetikleme yaptırılarak elde edilen DİP kayıtlamalarındaki değeri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 13'de özetlenmiştir).

Tablo-13. RRMS ve kontrol grubunun kendi içinde sağ ve sol tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarında NS, N500, N650 amplitüd değerleri

	RRMS'li grup (n: 44)		Kontrol grubu (n: 44)	
		P değeri		P değeri
NS R (μV)	$6,7475 \pm 4,1519$	0,21	$8,5448 \pm 5,3536$	0,43
NS L (μV)	$8,200 \pm 6,583$		$9,557 \pm 5,691$	
N500 R (μV)	$6,2282 \pm 4,5147$	0,72	$6,8693 \pm 4,0721$	0,98
N500 L (μV)	$6,5830 \pm 5,5869$		$6,9891 \pm 4,7607$	
N650 R (μV)	$5,7975 \pm 4,5107$	0,54	$5,6664 \pm 4,4228$	0,79
N650 L (μV)	$6,3425 \pm 4,3022$		$5,8916 \pm 4,5436$	
NS Rİ (μV)	$7,018 \pm 6,259$	0,678	$6,205 \pm 3,792$	0,69
NS Lİ (μV)	$6,5830 \pm 5,5869$		$5,9523 \pm 3,7704$	
N500 Rİ (μV)	$6,357 \pm 7,274$	0,34	$4,479 \pm 3,843$	0,45
N500 Lİ (μV)	$4,5589 \pm 4,4597$		$5,2180 \pm 4,9785$	
N650 Rİ (μV)	$4,734 \pm 5,189$	0,43	$3,840 \pm 3,356$	0,12
N650 Lİ (μV)	$4,0770 \pm 3,2542$		$4,2484 \pm 3,8306$	

7. a. RRMS'li kortikal tutulumu olan hastalar ile kortikal tutulumu olmayan hastaların rastgele aralıklarla sağ tetikleme sonrasında DİP kayıtlamaları kıyaslandığında BP latansı kortikal tutulumu olan grupta 1246 msn, kortikal tutulumu olmayan grupta 1226 msn bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,057$).

Ritmik aralıklar ile ve matematik işlemi takiben sağ tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamaları kıyaslandığında BP latanslarında anlamlı farklılık saptanmadı.

RRMS'li kortikal tutulumu olan hastalar ile kortikal tutulumu olmayan hastaların ritmik aralıklarla sağ tetikleme sonrasında DİP kayıtlamaları kıyaslandığında MP amplitüdü kortikal tutulumu olmayan grupta yüksek olup (kortikal tutulumu olan grupta $8,8\mu V$, kortikal tutulumu olmayan grupta $13\mu V$ bulundu), bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,018$). Kortikal tutulumu olan hastalar ile kortikal tutulumu olmayan hastaların sağ tetikleme sonrasında DİP kayıtlamalarında MP- tetik potansiyel latansı (MP s) yönünden kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo- 14. Kortikal tutulumu olan ve olmayan hastalarda sağ tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarında BP latans, MP aplitüd ve MP s değerleri

	Kortikal tutulumu olan (n: 25)	Kortikal tutulumu olmayan (n: 19)	P değeri
BP R (msn)	1246 ± 35	1226,32 ± 43,10	0,057
BP RR (msn)	1241,20 ± 31,27	1252,63 ± 41,34	0,45
BP Rİ (msn)	1230,40 ± 32,08	1236,32 ± 38,04	0,97
MP R (μV)	13,3228 ± 7,9187	11,7042 ± 5,9960	0,456
MP RR (μV)	8,836 ± 5,445	13,907 ± 41,34	0,018
MP Rİ (μV)	13,223 ± 10,050	9,881 ± 6,405	0,312
MP sR (msn)	127,84 ± 40,57	120,84 ± 21,41	0,456
MP sRR(msn)	138,80 ± 38,94	128,84 ± 23,70	0,018
MP sRİ (msn)	127,52 ± 25,71	140,53 ± 30,19	0,312

7. b. RRMS’li kortikal tutulumu olan hastalar ile kortikal tutulumu olmayan hastaların rastgele aralıklarla sağ tetikleme sonrasında DİP kayıtlamaları kıyaslandığında N500 R amplitüdü kortikal tutulumu olan grupta 7,7816μV, kortikal tutulumu olmayan grupta 4,1842μV tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p= 0,009**). Kortikal tutulumu olan ve olmayan grupta NS, N650 amplitüdları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ritmik aralıkla ve matematik işlemi takiben sağ tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarında NS, N500, N650 amplitüdları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo- 15. Kortikal tutulumu olan ve olmayan hastalarda sağ tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamalarında NS, N500, N650 amplitüdları

	Kortikal tutulumu olan (n: 25)	Kortikal tutulumu olmayan (n: 19)	P değeri
NS R (μV)	7,8048 ± 3,5795	6,8037 ± 4,9083	0,437
N500 R (μV)	7,7816 ± 5,0184	4,1842 ± 2,7111	0,009
N650 R (μV)	6,3356 ± 4,9507	4,0947 ± 3,6970	0,35
NS RR (μV)	6,1840 ± 7,0764	6,4158 ± 6,9037	0,77
N500 RR (μV)	5,9100 ± 6,1272	6,1437 ± 6,3071	0,85
N650 RR (μV)	4,5332 ± 5,1656	4,5379 ± 4,3857	0,87
NS Rİ (μV)	7,658 ± 7,444	6,229 ± 4,306	0,32
N500 Rİ (μV)	7,612 ± 8,944	5,653 ± 3,786	0,23
N650 Rİ (μV)	5,433 ± 6,177	4,814 ± 3,447	0,56

8. RRMS'li kortikal tutulumu olan hastalar ile kortikal tutulumu olmayan hastaların rastgele aralıklar ile ve matematik işlemi takiben sol tetikleme sonrasında elde edilen DİP kayıtlamalarında BP latanslarında, MP amplitüdlerinde ve MP- tetik potansiyel latansında (MP s) değerlerinde (Tablo 16) ve NS, N500, N650 amplitüdlerinde (Tablo 8b) anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo- 16. Kortikal tutulumu olan ve olmayan hastalarda sol tetikleme ile elde edilen DİP analiz sonuçları

	Kortikal tutulumu olan (n: 25)	Kortikal tutulumu olmayan (n: 19)	P değeri
BP L (msn)	1238 ± 36,74	1228,42 ± 29,30	0,54
BP Lİ (msn)	1238,40 ± 39,65	1237,37 ± 39,65	0,89
MP L (µV)	13,7416 ± 10,2477	13,6553 ± 6,8542	0,78
MP Lİ (µV)	9,0608 ± 5,7610	10,6095 ± 7,2508	0,49
MP sL (msn)	131,12 ± 35,64	131,68 ± 27,06	0,89
MP s Lİ (msn)	136,88 ± 36,96	137,68 ± 30,32	0,79
NS L (µV)	9,116 ± 7,842	6,994 ± 4,339	0,24
NS Lİ (µV)	6,1108 ± 4,7686	7,2042 ± 6,5976	0,57
N500 L (µV)	7,2092 ± 4,5585	6,0421 ± 4,1507	0,31
N500 Lİ (µV)	4,1692 ± 4,7099	5,0716 ± 4,1770	0,34
N650 L (µV)	6,8496 ± 4,3361	5,6753 ± 4,2801	0,26
N650 Lİ (µV)	4,1564 ± 3,0615	3,9726 ± 3,5749	0,57

9. RRMS'li tek taraflı kortikal tutulumu olan hastaların kontrlateral ve ipsilateral tetikleme ile ortaya çıkan DİP analizleri karşılaştırıldığında, tek taraflı kortikal tutulumu olan hastaların, kontrlateral ve ipsilateral rastgele aralıklar ile tetikleme sonrasında elde edilen DİP analizlerinde ve kontrlateral ve ipsilateral basit matematik işlemi takiben tetikleme sonrasında elde edilen DİP analizlerinde BP latansları ve MP amplitüdları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Kortikal tutulumu olan hastalarda kontrlateral ve ipsilateral rastgele aralıklar ile ve basit matematik işlemi takiben tetikleme sonrasında elde edilen DİP analizlerinde NS,

N500, N650 amplitüdüleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tablo- 17. Kortikal tutulumun olduğu hastalarda lezyonun kontrlateral ve ipsilateralindeki tetikleme sonrasında elde edilen DİP analiz sonuçları

	Kontrlateral el bileği kayıtları (n: 13)	İpsilateral el bileği kayıtları (n: 13)	P değeri
BP r (msn)	1236,15 ± 32,03	1240,77 ± 43,68	0,33
BP i (msn)	1236,15 ± 34,53	1227,69 ± 45,31	0,76
MP r(μV)	11,58 ± 8,55	17,21 ± 12,76	0,654
MPi (μV)	10,429 ± 7,229	10,081 ± 3,420	0,89
NS r(μV)	10,27 ± 9,46	5,35 ± 2,83	0,54
NS iμV)	6,74 ± 4,84	6,00 ± 4,91	0,63
N500 r(μV)	8,14 ± 5,49	5,72 ± 3,61	0,23
N500 i(μV)	4,62 ± 3,48	5,7 ± 5,24	0,27
N650 rμV)	8,28 ± 5,83	5,25 ± 4,45	0,45
N650 iμV)	4,89 ± 3,06	4,18 ± 2,91	0,56

*r: hareketin rastgele aralıklarla yapıldığını ifade etmektedir.

**i: hareketin basit matematik işlem sonrasında yapıldığı ifade etmektedir.

10. a. RRMS’li kortikal tutulumu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubundaki bireyler sağ tetikleme sonrasında elde edilen DİP kayıtlamaları yönünden kıyaslandığında rastgele ve ritmik aralıklar ile sağ tetikleme sonrasında elde edilen MP’nin kortikal tutulumu olan grupta EMG aktivitesinden daha önce oluştuğu (p değeri sırası ile 0,032 ve 0,001) ve rastgele aralıklar ile sağ tetikleme sonrasında elde edilen N500 amplitüdünün kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p= 0,030). Bulgular Tablo-18’de özetlenmiştir.

Tablo- 18. Kortikal tutulumu olan RRMS’li grup ile kontrol grubunun sağ tetikleme ile ortaya çıkan DİP analiz sonuçları

	Kortikal tutulumu olan (n: 25)	Kontrol grubu (n: 44)	P değeri
BP R (msn)	1246 ± 35	1232,50 ± 27,03	0,063
BP RR (msn)	1241,20 ± 31,27	1241,59 ± 41,98	0,9
BP Rİ (msn)	1230,40 ± 32,08	1238,41 ± 36,28	0,070
MP R (µV)	13,3228 ± 7,9187	11,2625 ± 6,7382	0,068
MP RR (µV)	8,836 ± 5,445	10,431 ± 6,033	0,061
MP Rİ (µV)	13,223 ± 10,050	9,288 ± 6,807	0,065
MP sR (msn)	127,84 ± 40,57	110,43 ± 30,04	0,032
MP sRR(msn)	138,80 ± 38,94	106,68 ± 22,04	0,001
MP sRİ (msn)	127,52 ± 25,71	114,55 ± 27,02	0,057
NS R (µV)	7,8048 ± 3,5795	8,5448 ± 5,3536	0,065
N500 R (µV)	7,7816 ± 5,0184	6,8693 ± 4,0721	0,030
N650 R (µV)	6,3356 ± 4,9507	5,6664 ± 4,4228	0,064
NS RR (µV)	6,1840 ± 7,0764	6,7241 ± 4,8297	0,078
N500 RR (µV)	5,9100 ± 6,1272	6,0066 ± 5,5641	0,9
N650 RR (µV)	4,5332 ± 5,1656	5,0675 ± 4,7442	0,82
NS Rİ (µV)	7,658 ± 7,444	6,205 ± 3,792	0,060
N500 Rİ (µV)	7,612 ± 8,944	4,479 ± 3,843	0,057
N650 Rİ (µV)	5,433 ± 6,177	3,840 ± 3,356	0,071

10. b. RRMS’li kortikal tutulumu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubundaki bireyler sol tetikleme sonrasında elde edilen DİP kayıtlamaları yönünden kıyaslandığında sadece kortikal tutulumu olan grupta rastgele ve ritmik aralıklar ile sol tetikleme sonrasında elde edilen MP’nin EMG aktivitesinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha önce oluştuğu tespit edildi (p değeri sırası ile **0,011** ve **0,001**).

Tablo- 19. Kortikal tutulumu olan RRMS’li grup ile kontrol grubunun sol tetikleme ile ortaya çıkan DİP analiz sonuçları

	Kortikal tutulumu olan (n: 25)	Kontrol grubu (n: 44)	P değeri
BP L (msn)	1238 ± 36,74	1240,23 ± 32,81	0, 45
BP Lİ (msn)	1238,40 ± 39,65	1238,64 ± 37,08	0,98
MP L (µV)	13,7416 ± 10,2477	14,9043 ± 9,7816	0,67
MP Lİ (µV)	9,0608 ± 5,7610	10,0652 ± 5,2133	0, 76
MP sL (msn)	131,12 ± 35,64	110,41 ± 31,22	0,011
MP s Lİ (msn)	136,88 ± 36,96	108,95 ± 25,37	0,001
NS L (µV)	9,116 ± 7,842	9,557 ± 5,691	0,87
NS Lİ (µV)	6,1108 ± 4,7686	5,9523 ± 3,7704	0,89
N500 L (µV)	7,2092 ± 4,5585	6,9891 ± 4,7607	0,901
N500 Lİ (µV)	4,1692 ± 4,7099	5,2180 ± 4,9785	0,68
N650 L(µV)	6,8496 ± 4,3361	5,8916 ± 4,5436	0,59
N650 Lİ (µV)	4,1564 ± 3,0615	4,2484 ± 3,8306	0,91

11. a. RRMS’li kortikal tutulumu olmayan hastalar ile sağlıklı kontrol grubundaki bireyler sağ tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamaları yönünden kıyaslandığında matematik işlemi takiben sağ tetikleme ile elde edilen MP’nin kortikal tutulumu olmayan grupta EMG aktivitesinden daha önce oluştuğu (**p= 0,001**) ve rastgele aralıklar ile sağ tetikleme sonrasında elde edilen N500 amplitüdünün kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (**p= 0,02**).

Tablo-20. Kortikal tutulumu olmayan RRMS’li grup ile kontrol grubunun sağ tetikleme ile ortaya çıkan DİP analiz sonuçları

	Kortikal tutulumu olmayan (n: 19)	Kontrol grubu (n: 44)	P değeri
BP R (msn)	1226,32 ± 43,10	1232,50 ± 27,03	0,44
BP RR (msn)	1252,63 ± 41,34	1241,59 ± 41,98	0,34
BP Rİ (msn)	1236,32 ± 38,04	1238,41 ± 36,28	0,78
MP R (µV)	11,7042 ± 5,9960	11,2625 ± 6,7382	0,87
MP RR (µV)	13,907 ± 41,34	10,431 ± 6,033	0,23
MP Rİ (µV)	9,881 ± 6,405	9,288 ± 6,807	0,67
MP sR (msn)	120,84± 21,41	110,43 ± 30,04	0,32
MP sRR(msn)	128,84 ± 23,70	106,68 ± 22,04	0,21
MP sRİ (msn)	140,53 ± 30,19	114,55 ± 27,02	0,001
NS R (µV)	6,8037 ± 4,9083	8,5448 ± 5,3536	0,46
N500 R (µV)	4,1842 ± 2,7111	6,8693 ± 4,0721	0,02
N650 R (µV)	4,0947 ± 3,6970	5,6664 ± 4,4228	0,31
NS RR (µV)	6,4158 ± 6,9037	6,7241 ± 4,8297	0,66
N500 RR (µV)	6,1437 ± 6,3071	6,0066 ± 5,5641	0,86
N650 RR (µV)	4,5379 ± 4,3857	5,0675 ± 4,7442	0,45
NS Rİ (µV)	6,229 ± 4,306	6,205 ± 3,792	0,88
N500 Rİ (µV)	5,653 ± 3,786	4,479 ± 3,843	0,12
N650 Rİ (µV)	4,814 ± 3,447	3,840 ± 3,356	0,23

11. b. RRMS’li kortikal tutulumu olmayan hastalar ile sağlıklı kontrol grubundaki bireyler sol tetikleme ile elde edilen DİP kayıtlamaları yönünden kıyaslandığında sadece kortikal tutulumu olmayan grupta rastgele ve ritmik aralıkla sol tetikleme sonrasında elde edilen MP’nin EMG aktivitesinden daha önce oluştuğu tespit edildi (p değeri sırası ile **0,017 ve 0,001**).

Tablo- 21. Kortikal tutulumu olmayan RRMS’li grup ile kontrol grubunun sol tetikleme ile ortaya çıkan DİP analiz sonuçları

	Kortikal tutulumu olmayan (n: 19)	Kontrol grubu (n: 44)	P değeri
BP L (msn)	1228,42 ± 29,30	1240,23 ± 32,81	0,54
BP Lİ (msn)	1237,37 ± 39,65	1238,64 ± 37,08	0,87
MP L (µV)	13,6553 ± 6,8542	14,9043 ± 9,7816	0,38
MP Lİ (µV)	10,6095 ± 7,2508	10,0652 ± 5,2133	0,60
MP sL (msn)	131,68 ± 27,06	110,41 ± 31,22	0,017
MP s Lİ (msn)	137,68 ± 30,32	108,95 ± 25,37	0,001
NS L (µV)	9,116 ± 7,842	6,994 ± 4,339	0,13
NS Lİ (µV)	6,1108 ± 4,7686	7,2042 ± 6,5976	0,40
N500 L (µV)	7,2092 ± 4,5585	6,0421 ± 4,1507	0,34
N500 Lİ (µV)	4,1692 ± 4,7099	5,0716 ± 4,1770	0,56
N650 L(µV)	6,8496 ± 4,3361	5,6753 ± 4,2801	0,65
N650 Lİ (µV)	4,1564 ± 3,0615	3,9726 ± 3,5749	0,74

Tablo-22. RRMS’li kortikal tutulumu olan hastaların demografik verileri

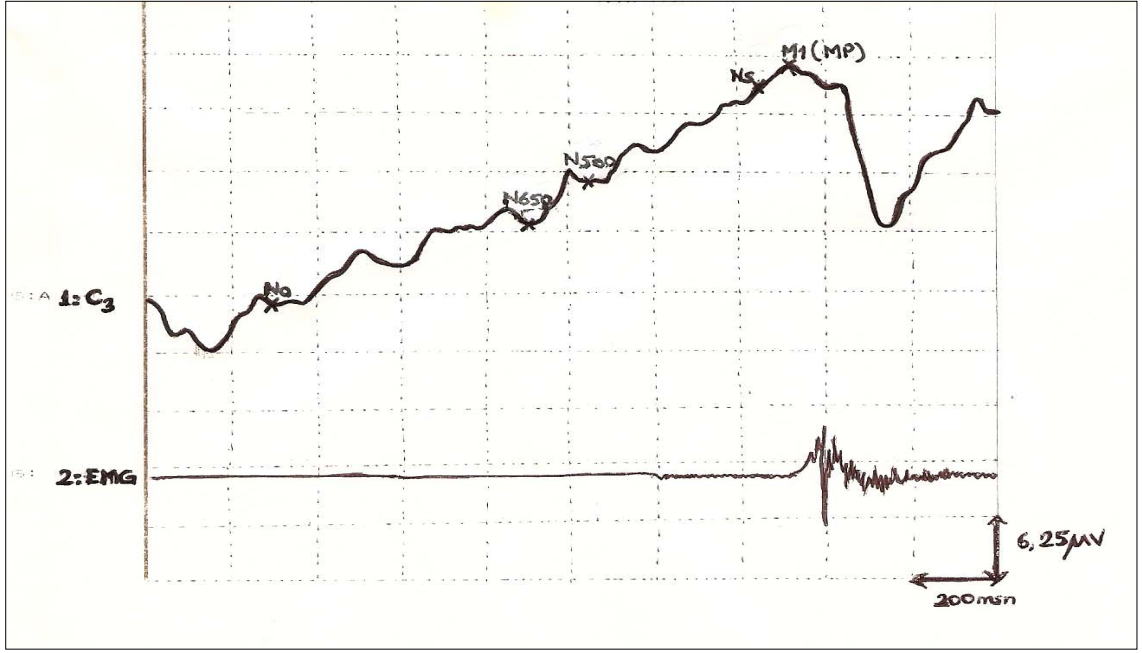
<i>Kortikal tutulumu olan RRMS grubu (n: 25)</i>								
<i>Olgu No</i>	<i>Ad-Soyad</i>	<i>Cins</i>	<i>Yaş</i>	<i>Hast süresi (yıl)</i>	<i>Atak sayısı</i>	<i>EI dom</i>	<i>EDSS</i>	<i>tdv</i>
1	SB	K	23	3	6	Sağ	0,5	-
2	ME	K	37	2	2	Sağ	0,5	-
3	MY	K	44	10	3	Sağ	1,5	+
4	MT	K	29	2	2	Sol	0,5	-
5	AB	K	25	1	2	Sağ	0,5	+
6	HT	K	27	10	3	Sağ	1	-
7	AN	K	31	2	3	Sol	1,5	+
8	TK	K	25	3	2	Sağ	0	-
9	AB	K	48	10	3	Sağ	1	-
10	SY	K	26	8	3	Sağ	0,5	+
11	SK	K	36	1	2	Sağ	1,5	+
12	SK	K	28	1	2	Sağ	0,5	+
13	DA	K	15	0,5	2	Sağ	0	+
14	ZA	K	31	7	5	Sağ	2	+
15	ŞB	K	36	6	6	Sağ	1	-
16	ST	K	29	1	2	Sağ	1,5	-
17	AŞ	K	31	2	2	Sağ	0,5	+
18	YK	K	20	6	8	Sağ	0,5	-
19	HD	K	29	0,5	2	Sağ	0	+
20	YE	E	22	5	3	Sağ	0,5	+
21	MŞU	E	25	3	2	Sağ	0,5	-
22	FA	K	33	7	4	Sağ	1	+
23	AK	E	27	7	4	Sağ	1,5	+
24	YY	K	25	2	2	Sağ	0	+
25	KÇ	K	31	5	10	Sağ	0,5	-

Tdv: interval tedavisini ifade etmektedir.

Tablo-23. RRMS’li kortikal tutulumu olmayan hastaların demografik verileri

Kortikal tutulumu olmayan RRMS grubu (n: 19)								
Olgu No	Ad-Soyad	Cins	Yaş	Hast süresi (yıl)	Atak sayısı	El dom	EDSS	Tdv
1	SY	K	34	5	5	Sağ	1,5	-
2	AK	K	41	8	3	Sağ	2	+
3	ST	K	37	3	2	Sağ	1	+
4	AÇ	E	30	0,5	2	Sağ	0	+
5	ND	K	40	6	4	Sağ	1	+
6	DÖ	K	30	0,5	3	Sağ	0	+
7	HY	K	24	1	3	Sağ	0	-
8	FK	K	39	3	2	Sağ	1,5	+
9	HÇ	K	34	1	2	Sağ	1	-
10	LT	E	38	7	2	Sağ	1,5	+
11	EÇ	E	30	2	3	Sağ	1	+
12	BZ	K	37	0,5	2	Sağ	0,5	+
13	YT	K	27	2	2	Sağ	1	+
14	HK	K	45	5	6	Sağ	0,5	+
15	MTK	E	28	3	7	Sağ	1	+
16	HMK	E	39	2	3	Sağ	0	+
17	ÖFY	E	30	2	2	Sağ	0	+
18	EÖ	E	34	1	2	Sol	0,5	+
19	MAS	E	26	1	2	Sağ	0,5	+

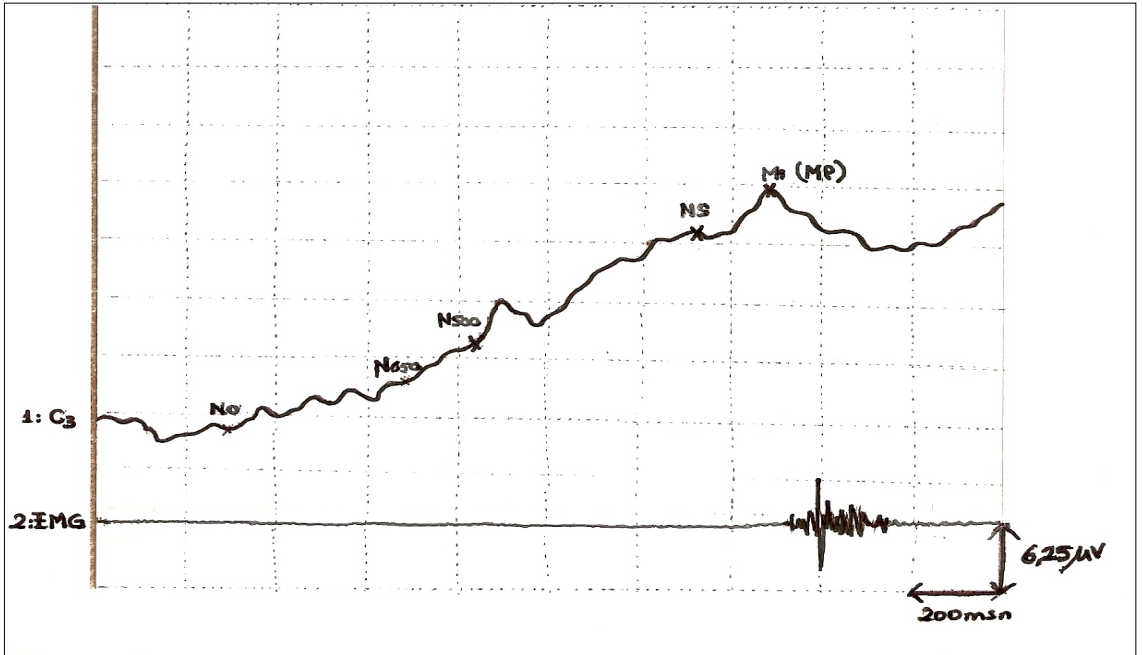
Tdv: interval tedavisini ifade etmektedir.



M1 (MP): Motor potansiyel amplitüdü
N0: DİP dalgasının latansı (başlangıcı)

N500, N650: Erken faz potansiyeli amplitüdü
N1 (NS): Geç faz potansiyeli amplitüdü

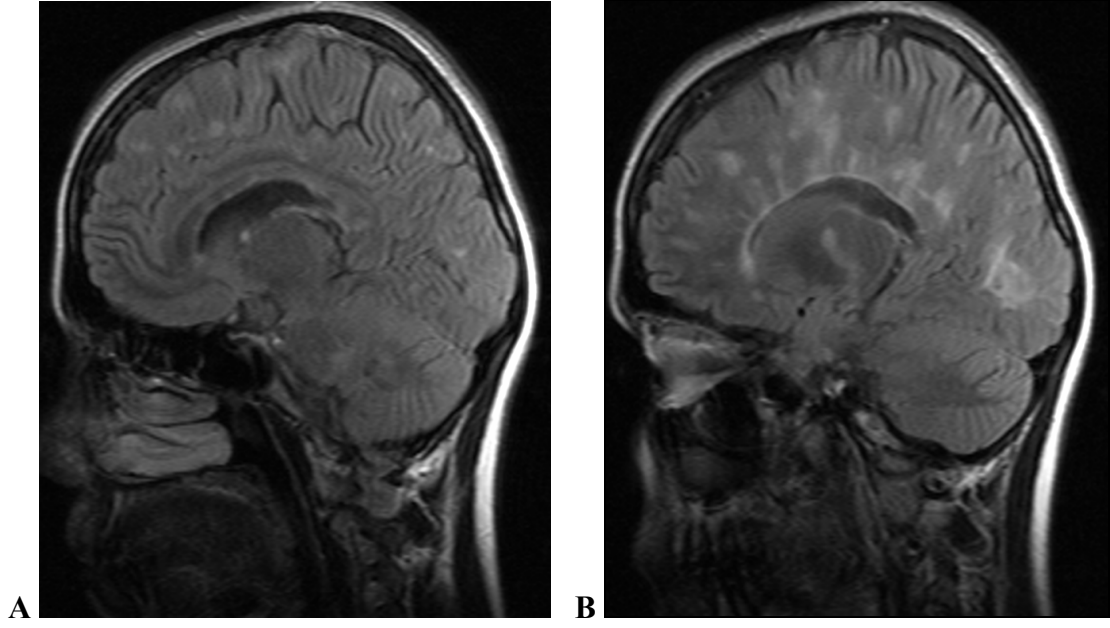
Şekil- 5. Bir kontrol olgusunun sağ el tetiklemesi sonucu elde edilen DİP trasesi



M1 (MP): Motor potansiyel amplitüdü
N0: DİP dalgasının latansı (başlangıcı)

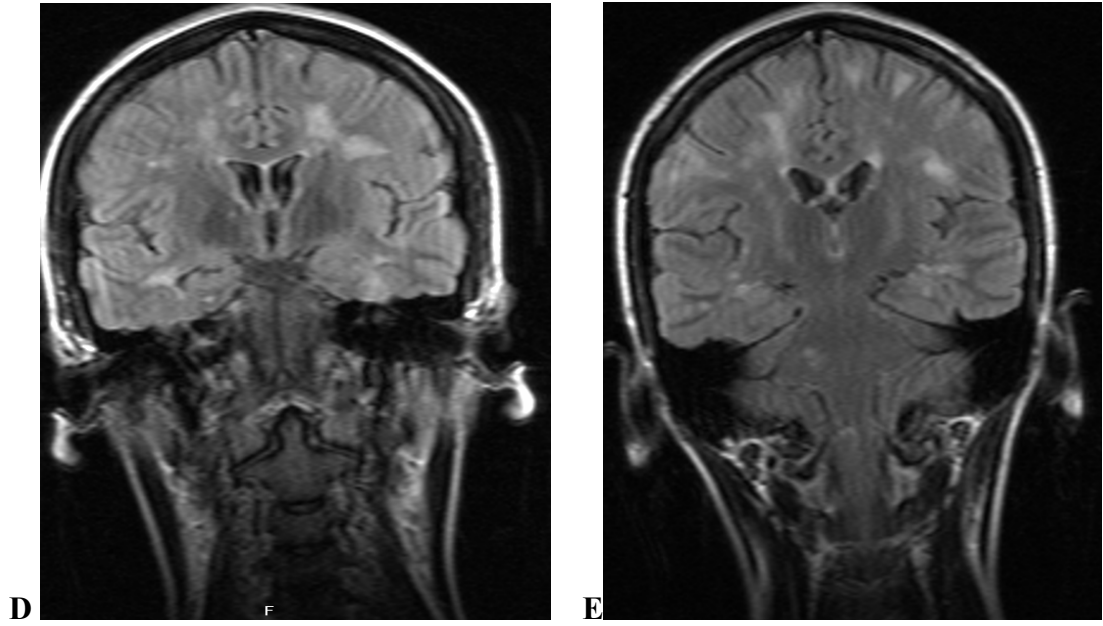
N500, N650: Erken faz potansiyeli amplitüdü
N1 (NS): Geç faz potansiyeli amplitüdü

Şekil- 6. RRMS'li olgusunun sağ el tetiklemesi sonucu oluşan DİP trasesi

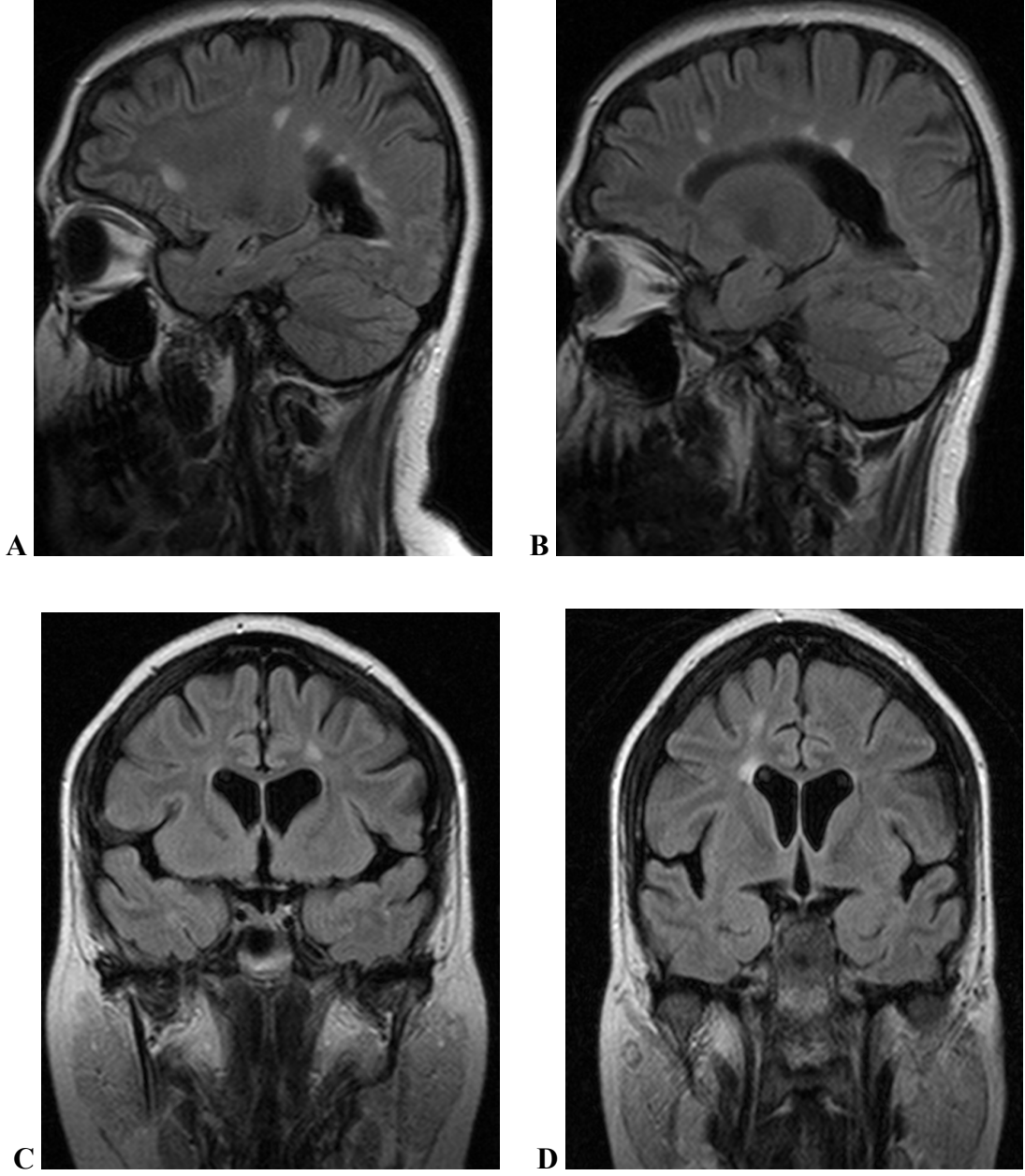


Şekil – 7. Kortikal tutulumu olan bir MS hastasının sagittal flair ağırlıklı MR görüntüleri

(A’da kortikal tutulum görülürken, B’de kortikal ve korpus kallozum tutulumu görülmektedir.)



Şekil- 8. Şekil 7’deki hastanın koronal flair ağırlıklı MR görüntüleri



Şekil-9. Kortikal tutulumu olmayan bir MS hastasının MR görüntüleri

(A, B: Sagittal; C,D: Koronal flair görüntüleri)

6. TARTIŞMA

Multipl Skleroz (MS)'un ak cevheri tutan bir hastalık oluşu klasik bir bilgidir (1). Ancak son dönemlerde gri cevher tutuluşuna işaret eden çalışmalar (13) bu bilginin ciddi şekilde güncellenmesini gerektirir niteliktedir. Gri cevher tutuluşu, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniklerinin MS'deki yüksek tanı koydurucu özelliği ile birlikte belirginleşmektedir (75). MRG'deki gri cevher tutuluşu ile klinik bulgulardaki, özellikle kognitif bulgulardaki korelasyonu araştıran çalışmaların bu arada anılması uygun olur (59-65). Elektrofizyolojik yöntemlerden olaya ilişkin kortikal potansiyel çalışmalarıyla da bir ölçüde kortikal tutulum araştırmalarının yapıldığı söylenebilir. MS'de P300 ve CNV yöntemlerinde ne gibi yansımalar olduğu pek çok çalışmada ele alınmıştır (74). Bir diğer olaya ilişkin kortikal potansiyel olan Devinime İlişkin Kortikal Potansiyel (DİP)'in parkinson hastalığı, Alzheimer demansta çalışıldığı görülmekle beraber (63, 68, 71); MS'de böyle bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada MRG'de kortikal tutuluşu olan ve olmayan “Relapsing Remitting Multipl Skleroz” (RRMS)'lu hastalarda ve normal kontrol olgularında DİP kayıtlamaları yapılmış, bu potansiyellerin latans ve amplitüdlere ile ilgili parametreleri istatistiki yöntemler ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada klinik bulguların özellikle kognitif bulguların nümerik olarak nöropsikolojik testler ile dökümanate edilmesi ve elde edilen MRG ve elektrofizyolojik bulgular ile karşılaştırılması arzu edilirdi. Ancak güvenilir nöropsikolojik testlerin uygulanmasındaki zorluklar ve çalışmanın bütünlüğünün anlaşılmasını zorlaştıracak düşüncesi ile MRG bulguları ve DİP bulgularının karşılaştırılmasının daha somut sonuçlara varıracak kanısına varılmış ve bu tercihe yönelinmiştir. Gerçekten DİP parametrelerinin de diğer olaya ilişkin potansiyeller kadar (P300, CNV) net olmadığı düşünülürse, işin içine şimdilik nöropsikolojik değerlendirmenin dahil edilmemesi daha uygun olacağı düşünüldü.

Çalışmaya alınan RRMS'li grupta %57 oranında MRG olarak kortikal tutuluşun bulunması başlı başına dikkat çekici bir bulgudur. Bu oran “ MS, hiç de ak cevher hastalığı değilmiş” dedirtecek nicelikte ortaya çıkmıştır (13). Kortikal gri cevher tutuluşunun bu oranda yüksekliği yanında bu olguların yaş ortalaması $29,3 \pm 7,1$; kortikal tutuluşu görülmeyen grubunki ise $33,84 \pm 5,79$ 'dur. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p= 0,029$). Buradan RRMS'li hastalarda, kortikal tutuluşun erken yaştaki hastalarda ortaya çıktığı söylenebilir. Öte yandan kortikal tutuluşu olmayan grupta hastalık süresi $2,82 \pm$

2,31 yıl iken kortikal tutuluşu olan grupta bu süre $4,2 \pm 3,19$ yıl olarak tespit edilmiştir. Gerçi bu farklılık standart deviasyonların çok yüksek oluşu yüzünden istatistiksel anlamlılık derecesine ulaşmamış olsa da yine de kortikal tutuluşun hastalığı genç yaşta başlayanlarda daha sık olduğu izlenimini vermektedir.

Yöntem bölümünde sözedildiği gibi DİP sağ ve sol el bilek ekstansiyonu ile tetiklenmiştir. Bilek ekstansiyonu ritmik, rastgele ve basit bir matematik işlem bitirilir bitirilmez yaptırılmıştır. Yani zorluk derecesi vardır. DİP kayıtlamasında tetiklemenin zorluk derecesinin dikkate alındığına dair bir bilgiye literatürde rastlanmamıştır.

Sağ, sol tetikleme ve her üç zorluk derecesinde hazırlık potansiyeli latansları, RRMS ve normal kontrol grubunda hem yöne göre, hem gruplara göre, hem de tetikleme derecelerine göre karşılaştırıldığında farklılık elde edilmemiştir ($p > 0,05$). Bu sonuç DİP başlangıcının keskin bir şekilde olmayışı ve subjektif olarak geniş bir aralıkta işaretlenebilen bir nokta oluşuna bağlı olabilir. Bu noktaya Seren'in çalışmasında da işaret edilmiştir (73). Dolayısı ile istatistik sonucun anlamlı ya da anlamsız oluşunun güvenilirliğinin rahatça savunulabilecek bir durum olmadığı söylenebilir.

Motor potansiyel (MP) amplitüdü DİP başlangıcının belirlenmesindeki zorluk kadar ölçümsel hata içermemekle beraber öyle görünüyor ki potansiyelin izoelektrik çizgiden sapışındaki değişiklik bu parametreyi de güvenilir olmaktan uzaklaştırmaktadır. Bu ihtiyatlı yaklaşımın gereğini hatırd tutarak, RRMS'li grupta rastgele sol tetikleme ile elde edilen DİP'te MP amplitüdü ($13,7 \pm 8,8 \mu V$), basit matematik işlemin ardından tetikleme ile elde edilene ($9,73 \pm 6,4 \mu V$) göre yüksek bulunmuştur ($p = 0,01$). Bu bulgunun, istatistiksel anlamlılığından çok, rastgele tetikleme ile elde edilen amplitüd değerinin yüksek çıkışı dikkat çekicidir. Bu bulguyu irdelemeye değer kılan, bu bulgunun normal kontrol grubunda da aynı yönde elde edilmiş olmasıdır. Normal kontrol grubunda sol rastgele tetikleme sonucu MP amplitüdü $14,9 \pm 9,8$ iken, basit matematik işlemi takiben tetikleme sonucu MP amplitüdü ise $10,06 \pm 5,2 \mu V$ bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 12). Burada literatür bilgisiyle oluşan beklentinin tersine bir sonuç elde edilmiş bulunmaktadır.

Deecke ve Kornhuber (1977), küçük ve zor bulunan bir hedefe yönelik devinimlerin tetiklemesiyle elde edilen DİP MP amplitüdlerinin yüksek, kolay devinimlerin tetiklemesiyle düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (58). Seren'in çalışmasında da işitme engelli çocuklarda MP, normal işitmesi olan çocuklardakine göre düşük amplitüdüde elde edilmiştir (73). Bu durum normal işitmeli çocuklara göre görsel hedefin

işitme engellilerde, işitememenin görsel kompanzasyonu nedeniyle kolaylaştırılmış olabileceği ihtimaliyle açıklanmaya çalışılmıştır (73). Bu çalışmamızda işte bu literatür bilgilerine ters çıkan sonuç, basit matematik işlemi takiben tetikleme zor bir tetikleme varsayılmasının yanlışlığını düşündürmektedir. Tartışma irdelendikçe görüleceği üzere bu bulgu, diğer bazı amplitüd değerlerinin karşılaştırmalarında da belirmektedir.

Dikkati çeken bir başka bulgu normal kontrol grubunda, kendi içinde sağ ve sol rastgele aralıklarla tetikleme ile oluşan MP amplitüdlерinin istatistiksel anlamda farklı oluşudur ($p < 0,05$). Tablo -12’de görüleceği gibi sağ tetikleme, sol (C3) kayıtlama ile elde edilen DİP MP amplitüdleri, sol tetikleme, sağ (C4) kayıtlama ile elde edilenlere göre düşüktür. Bu sonuç literatürle uyumludur. Çünkü dominant el deviniminin nondominant el devinimine göre “kolay” olması gerekir. Dolayısıyla sol hemisferden kaydedilen MP amplitüdünün düşüklüğü, Deecke ve Kornhuber’in sonuçlarına ve yorumlarına uygun düşmektedir (58). Bu tartışılan rastgele aralıklarla tetiklemelerle elde edilen farklılık, basit matematik işlemi takiben tetiklemelerde görülmemiştir.

Normal kontrol gr grubunda NS, N500 ve N650 dalgalarının, matematik işlemi takiben tetiklemelerde daha düşük amplitüdü olduğu görülmektedir. Bu bulgu da yukarıda tartışılan bulgularla aynı yönde görülmektedir. MS’li grupta ise farklılığın bulunmaması, temeldeki patolojik sürecin amplitüd değerlerindeki normal dağılımı bozması ile açıklanabilir.

Tablo-14’de görüldüğü gibi sağ ritmik tetikleme ile RRMS’lilerin kortikal tutuluşu olan grupta, MP amplitüdü kortikal tutuluşu olmayan gruba göre düşük bulunmuştur ($p = 0,018$). Bu sonuç yine temeldeki kortikal tutuluşun kortikal elektrik aktiviteyi düşük tutması nedeniyle elde edilmiş olmasına bağlanabilir. Ancak rastgele aralıklarla tetiklemelerde RRMS’li grubun N500 amplitüdünün normal kontrol grubundakine göre yüksek oluşu ($p = 0,03$) bu düşünce ile çelişmektedir. Belki N500 noktasının genel olarak daha az güvenilir keskinlikte saptandığı düşünülürse, bu amplitüd bulgusu ihmal edilebilir.

Süre (latans) parametreleri ile ilgili istatistiksel analizlerde BP latansı sonuçları, bütün karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık vermemiştir. Daha önce değinildiği gibi öyle görünüyorki bu latansın ölçülmesi için potansiyel başlangıç noktasının güvenilir bir şekilde işaretlenmesi gerekir. Oysa başlangıç noktasının neresi olduğu yani, potansiyel çizgisinin izoelektrik çizgiden hangi noktada ayrıldığı hiç de net değildir. Elde edilen değerlerin dağılımı da bu yüzden sağlıklı olmayabilir.

Tetikleme aktivitesi ile MP arasındaki süre ya da latans ise, çok daha güvenilir bir parametre olarak görülebilir. Çünkü hem tetikleme potansiyelinde (EMG aktivitesi), hem de MP’de işaretlenen noktalar çok daha kesin ve stabil görülmektedir.

Bulgular bölümünde görüldüğü gibi hem sağ, hem sol, hem de üç zorluk derecesinde yapılan tetiklemelerde RRMS’li kortikal tutulumu olan grup ile kortikal tutulumu olmayan grubun MP-tetik potansiyel latansında farklılık görülmemiştir. Bu bulgu MRG’ye göre kortikal tutuluşu olmayan MS’lilerde de işlevsel düzeydeki olası bozuklukların DİP’e yansımaları aklı getirebilir. Aynı şekilde tek taraflı kortikal tutuluşlu hastalarda BP latanslarının ve MP amplitüdlerinin ipsi ve kontrateral kayıtlamalardaki farksızlığı da bu düşüncüyü destekleyici olabilir. Ayrıca rastgele, ritmik ve matematik işlemi takiben tetiklemelerde kortikal tutuluşu olanların MP-tetik potansiyel latansı daha uzun bulunmuştur. Bu bulgu MS’de MRG’ye göre kortekte lezyon olmasa bile elektrofizyolojik düzeyde işlevsel lezyonların olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Çünkü bu bulgunun işlevsel bozukluğu olanlarda, normal işlevsel DİP aktiviteleri karşısında açıkça belirdiği gözlenebilir.

MS’deki bu latans uzamasının, Görsel Uyarılmış Potansiyel (GUP), Beyin Sapı İşitsel Potansiyel (BİUP)’lere de yansıyan temeldeki patolojik sürece bağlı nedenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Yöntem bölümünde belirtilen ritmik, rastgele aralıklarla ve bir matematik işlemi takiben yapılan devinimlerin zorluk derecelerinin, farklı tetiklemeden olduğu öngörülmüştür. Süre ya da latans analizlerinde her üç tetikleme ile çıkan sonuçlar birbirine paralel elde edilmiştir. Bu özellikle MP- tetikleme potansiyeli latansı analizlerinin yorumunda sadelik ve netlik sağlamıştır.

Amplitüd parametrelerinde ise daha önce belirtildiği üzere, matematik işlemi takiben tetikleme sonuçları rastgele ve ritmik tetikleme sonuçlarından farklı gözükmemektedir. En zor eylem derecesi olarak öngördüğümüz matematik işlemi takiben tetikleme, daha önceki çalışma sonuçlarına ters bulgular vermiştir. Bu matematiksel işlemin zihinsel süreç olarak zor olabilse bile “eylemin zorluğu” na katkısını kuşkulu kılabilir. İşlem bitince “noktasını koyan gibi” bilek ekstansiyonunu yapmak sanılanın aksine “en kolay eylem “ olarak gerçekleşiyor olabilir. Rastgele aralıklarla bilek ekstansiyonunu yapmasını söylediğimiz denek ya da hastanın bu rastgeleliği sağlamak için zihinsel sürecinin yoğunlaştığı ve farklı bir süre ayarladığı yargısına vardıldıktan sonra

devinimi gerçekleřtirdiėi dűřűnűlűrse, bu çıkan sonucun sűrpriz olmadıėı sűylenebilir. Bu kanıların pekiřmesi için DİP çalıřmalarının çoėalması umulur.

Çalışmamızın sonucunda DİP kayıtlamalarıyla űzellikle latans parametreleri ile MS’de MRG incelemelerinde yűksek oranda yansıyan kortikal lezyonların yanı sıra kortikal elektrofizyolojik dűzeyde işlevsel bozuklukların da olabileceği kanısına varılmıştır.

7. ÖZET

Önceden "Beyaz cevher hastalığı" diye nitelenen Multiple Skleroz (MS)'da özellikle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniği ile kortikal tutulumun da olduğu belirlenmiştir.

P300, CNV çalışmalarının yapıldığı MS'de Devinime İlişkin Kortikal Potansiyel (DİP) çalışmasının yapıldığına literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışmada 44 RRMS'li (25'i, % 57'si; kortikal tutulumlu, 19'u % 43'ü kortikal tutulum olmayan) hastada DİP kayıtlaması yapılmıştır. Elde edilen potansiyellerin latans ve amplitüd değerleri, 44 normal kontrol olgusunun latans ve amplitüd değerleri ile karşılaştırılmıştır.

İstatistik sonuçlarına göre normal kontrol olgularında, karşı hemisferik kayıtlamalarda dominant el devinimi ile tetikleme sonucu elde edilen Motor Potansiyel (MP) amplitüdü, dominant olmayan taraf tetiklemelerine göre daha düşük bulunmuştur ve bu da fizyolojik olarak kabul edilmiştir ($p < 0,05$). RRMS'lilerde latans uzamaları dikkati çekmiştir. Latans uzaması özellikle MP – tetikleme potansiyeli latansı için belirgindir ve istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

MRG'ye göre kortikal tutuluğu olan MS'liler ve kortikal tutuluğu olmayanların amplitüd ve latans değerlerinin birbirinden farklı olmadığı görülmektedir. Bu bulgu MRG olarak lezyon olmasa bile olası işlevsel düzeydeki kortikal bozuklukların elektrofizyolojik yansımaları olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, P300, Devinime İlişkin kortikal potansiyel.

8. ABSTRACT

In Multiple Skleroz (MS) entitled as “white matter disease” before, had been determined especially cortical involvement with Magnetic Resonance Imaging (MRI) technique.

Any information about the practice of Movement Related Cortical Potential (MRCP) study in MS that P300, CNV studies have been done hadn't been found in literature.

MRCP recording in 44 patient having RRMS (While 25 of them '57 percent' have cortical involvement, 19 of them '43 percent' do not have cortical involvement) had been done in this study. Lateness and amplitude values of potentials obtained had been compared with lateness and amplitude values of 44 normal control cases.

According to statistical results in normal control cases, Motor Potential(MP) amplitude being obtained the trigger result with dominant hand movement in contralateral hemispheric records had been found lower than nondominant hand triggers, and also this had been accepted as physiological ($p < 0,05$). Lateness extensions in RRMS patents had captured attention. Lateness extension, especially MP – is explicit for trigger potential lateness and meaningful statistically ($p < 0,05$).

There is no difference between lateness and amplitude values of MS patients not having and having cortical involvement according to MRI. Even though this finding is not a lesion as MRG, it had been evaluated as the electrophysiologic reflection of cortical disorders on the likely functional level.

Key Words: Multiple Sclerosis, P300, Movement- Related Cortical Potential.

9. KAYNAKLAR

1. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. Öge AE, editörler. Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 505- 534.
2. Tunalı G. Epidemiyoloji. Tunalı G editör. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı. 2004: 161-5.
3. Nazlıel B. Multipl sklerozda etyopatogenez. Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N, editörler. Beyin ve Nöropsikoloji Temel ve Klinik Bilimler. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003: 181- 187.
4. Olek MJ, Dawson DM. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. In: Bradly WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. Neurology in Clinical Practice (4rd ed). Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2004: 1631- 64.
5. Mirza M. Multipl sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi. 2002; 24: 40- 47.
6. Gilroy J. Multipl Skleroz. Karabudak R (Türkçe çeviri editörü). Temel Nöroloji (3.baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2002: 199-225.
7. İdiman E. Demyelinizan hastalıklar. Oğul E, editor. Klinik Nöroloji. Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri, 2002: 159- 185.
8. Turan ÖF. Multipl Skleroz. Oğul E, editör. Klinik Nöroloji. Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri, 2002: 171- 196.
9. Eraksoy M. Multipl sklerozun genetiği. Tunalı G editör. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı. 2004: 166- 70.
10. Saruhan S, Direskeneli S, Esin S, Baykan B, Kurt B, Örnek İ, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. Hum Immunol 1997; 55: 59- 65.
11. Kurtzke JK, Hyllested K, Heltberg A, Olsen A. Multiple sclerosis in Faroe islands. The occurrence of the fourth epidemic as validation of transmission. Acta Neurol Scand 1993; 883: 161- 173.
12. Akpınar Z, Akça AH. Multipl sklerozun immünopatolojisi. Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi 2007; 23: 100- 107.
13. Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. Lancet Neurology 2008; 7: 841- 51.

14. Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 960– 67.
15. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130: 1089–104.
16. Brink BP, Veerhuis R, Breij EC, van der Valk P, Dijkstra CD, Bö L. The pathology of multiple sclerosis is location-dependent: no significant complement activation is detected in purely cortical lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 147– 55.
17. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121- 7.
18. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz’da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. Tunalı G editör. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 2004: 237- 43.
19. Kansu T. Multipl Skleroz’da Nöro- Oftalmolojik Belirtiler. Tunalı G editör. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 2004: 183- 87.
- 20.İRkeç C, Koçer B. Multipl sklerozda bilişsel bozuklukların kortikal ve subkortikal göstergeleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 2002; 3: 85-92.
21. Rovaris M, Flippi M, Minicucci L, Ianucci G, Giuseppe S, Possa F, Comi G. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 402-408.
22. Zorzon M, Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato G, Bratina A, Zivadinov R. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001; 248: 416- 421.
23. Berg D, Supprian T, Thomae J, Warmuth- Mertz M, Horowski A, Zeiler B, Magnus T, Rieckman P, Becker G. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2000; 6: 156-162.
24. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 24: 322- 328.
25. Diren HB. Multipl Skleroz’un Tanı ve İzleminde Manyetik rezonans Görüntüleme ve Yeni Uygulamalar. Tunalı G editör. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 2004: 188- 95.

26. Ropper AH, Brown RH. Multipl Skleroz ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar. Emre M, Türkçe çeviri editörü. Adams and Victor's Principles of Neurology (8. baskı). Ankara: Güneş Kitabevi. 2006: 771- 96.
27. Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B, Rovira A, Frederiksen J, Miller D, et all. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 221- 227.
28. Bakshi R, Shaikh ZA, Janardhan V. MRI T2 shortening (black T2) in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation. *Neuroreport* 2000; 11: 15-21.
29. Minagar A, Gonzalez-Toledo E, Pinkston J, Jaffe SL. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2005; 67: 165- 201.
30. Pender MP. CSF testing for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 522- 523.
31. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 58- 65.
32. İdiman F. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. Tunalı G editör. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı. 2004: 197- 202.
33. Schumacher GA, Beebe G, Kubler RF. Problems of experimental trial of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evalution of experimental trial of therapy in multiple sclerosis. *Annals of New York Academy of Science* 1965; 122: 522- 68.
34. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983; 13: 227- 31.
35. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et all. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neur* 2005; 58: 840- 46.
36. Barkhof F, Flippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059- 69.
37. Tintore M, Rovira A, Martinez M et al. Isolated demelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-6.

38. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2004; 25: 350- 355.
39. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GR. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology* 2005; 44: 434-442.
40. Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system--value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 207- 213.
41. Schmutzhard E. Multiple sclerosis and Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 539- 543.
42. Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:159-171.
43. Gomez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et all. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine* 2005;84:225-230.
44. Uccelli A, Pedemonte E, Narciso E, Mancardi G. Biological markers of the inflammatory phase of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003; S: 5271- 4.
45. İrkeç C. Multiple skleroz'da akut atak tedavisi. Tunalı G editör. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 2004: 220- 22.
46. Torkildsen O, Vedeler CA, Ulvestad E, Aarseth JH, Nyland HI, Myhr KM. High dose methylprednisolone induces FcγRI on granulocytes in MS-patients. *J Neuroimmunol* 2005; 167: 138- 142.
47. El-Etr M, Vukusic S, Gignoux L, Durand-Dubief F, Achiti I, Baulieu EE, Confavreux C. Steroid hormones in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005; 233: 49- 54.
48. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 425- 432.
49. Eraksoy M. Multipl skleroz'da immunmodulator tedavi. Tunalı G editör. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 2004: 228- 31.
50. Burks J. Interferon-beta1b for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 153- 164.

51. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 35- 41.
52. Jeffery DR. Use of combination therapy with immunomodulators and immunosuppressants in treating multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: S41-6.
53. Hartung HP, Gonsette L, Konig N. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo- controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018- 25.
54. Tunalı G. Multipl skleroz'da immunsupresyon tedavisi. Tunalı G editör. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl skleroz Özel Sayısı*. 2004: 223- 27.
55. Deecke L, Grozinger B, Kornhuber HH. Voluntary finger movement in man: Cerebral potentials and theory. *Biol Cybern* 1976, 23:99-119
56. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği yayınları No: 2*. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova- İzmir, 1994: 46- 61.
57. Ikeda A, Luders H, Burges R, Shibasaki H. Movement related potentials recorded from supplementary motor area and primary motor area. *Brain* 1992; 115: 1017- 1043
58. Deecke L, Englitz HG, Kornhuber HH, Schmidt G. Cerebral potentials preceding voluntary movement in patients with bilateral or unilateral parkinsonian akinesia. In: Desmedt JE ed. *Progress in Clinical Neurophysiology*. Karger, Basel, 1977; 151- 153.
59. Rektor I, Bares M, Kubova D. Movement related potentials in the basal ganglia: a SEEG readiness potential study. *Clin Neurophysiol* 2001 No;112: 2146-53.
60. Brunia CHM, Voorn FJ. Movement related slow potentials. A contrast between finger and foot movements in left handed subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1985; 60: 135- 45.
61. Satow T, Ikeda A, Yamamoto J, Begum T, Shibasaki H, Nagamine T. Role of primary sensorimotor cortex and supplementary motor area in volitional swallowing: a movement-related cortical potential study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: 459- 70.
62. Shibasaki H, Hallet M. What is the Bereitschaftspotential. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2341- 56.
63. Sarsu S. Parkinson hastalığında harekete ilişkin kortikal potansiyeller (Uzmanlık tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2000.

64. Roland PE, Larsen B, Lassen NA. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 1980; 43: 118- 136.
65. Neshige R, Lüders H, Shibasaki H: recording of movement- related potentials from scalp and cortex in man. *Brain* 1988; 11: 719- 736.
66. Colebatch JG. Bereitschaftspotential and movement- related potentials: origin, significance, and application in disorders of human movement. *Mov Disord* 2007; 22: 601- 10.
67. Simonetta M, Clanet M, Rascol O. Bereitschaftspotential in a simple movement or in a motor sequence starting with the same simple movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 129- 134.
68. Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement- related potentials in normal and Parkinson's disease subject. *Brain* 1995; 118: 913- 33.
69. Dick JPR, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. The Bereitschaftspotential, L- DOPA and Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66: 263- 274.
70. Singh J, Knight RT, Rosenlicht N, Kotun JM, et al. Abnormal premovement brain potentials in schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8: 31-41
71. Yılmaz M. Alzheimer hastalığında harekete ilişkin kortikal potansiyeller (Uzmanlık tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2003.
72. Karaman T, Nuzumlalı D, Özkaynak S ve ark. Şizofrenide devinime ilişkin potansiyel değişimleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1994; 5: 251-256
73. Seren BB. İşitme engellilerde görsel duyarlılığın uyandırılmış ve olaya bağlı uyandırılmış potansiyeller ile incelenmesi (Uzmanlık Tezi). Konya: S.Ü.Meram Tıp Fakültesi, 2008.
74. Magnano I, Aiello I, Piras MR. Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *J Neurol Sci.* 2006; 245: 117- 22.
75. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, et al. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005; 236: 254– 60.

10. TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca eğitimimde katkıları olan ve bu çalışmanın oluşumunda yardımlarını esirgemeyen başta Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Süleyman İLHAN'a, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Zehra AKPINAR'a, Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Dr. Lütfi Saltuk DEMİR'e , diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline, hep yanımda olan anneme ve diğer aile bireylerine saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Aysun Hatice AKÇA