

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

**Akut ve Kronik Optik Nevritli Hastalarda
Görsel Sistemin
Difüzyon Tensor Görüntüleme Tekniği ile
İncelenmesi ve
Diğer İnceleme Yöntemleriyle Uygunluğunun
Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Onur Keskin

İZMİR – 2013

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

**Akut ve Kronik Optik Nevritli Hastalarda
Görsel Sistemin
Difüzyon Tensor Görüntüleme Tekniği ile
İncelenmesi ve
Diğer İnceleme Yöntemleriyle Uygunluğunun
Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Onur Keskin

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fethi İdiman

İZMİR – 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen nöroloji eğitiminin tıp branşının diğer dallarından daha entelektüel ve bilimsel bir dal olduğunu bana hissettiren değerli hocalarım Prof.Dr. Fethi İdiman, Prof.Dr. Egemen İdiman, Prof.Dr. Ahmet Genç, Prof.Dr. Kürşad Kutluk, Prof.Dr. Barış Baklan, Prof.Dr. Raif Çakmur, Prof.Dr. Görsev Yener, Prof.Dr. Vesile Öztürk, Prof.Dr. Gülden Akdal, Prof.Dr. Serkan Özakbaş, Prof .Dr. İhsan Şengün, Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof.Dr. İbrahim Öztura, Doç Dr. Erdem Yaka'ya saygılarımı sunarım.

Tüm asistanlık eğitimim boyunca kardeşçe, dostça beraber çalıştığım, zor zamanlarda yan yana durduğum, sadece iş ortamımı değil yaşıantımı paylaştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında çok önemli ve değerli katkılarını gördüğüm, sadece nörolojiyi değer, bilimsel çalışma prensiplerini ve hekimlik etiğini de öğrendiğim, sevgili hocam Prof. Dr. Fethi İdiman'a ve yardımlarını hiç esirgemeyen Prof. Dr. Egemen İdiman'a katkıları için teşekkür ederim.

Radyoloji A.B.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Emel Ada'ya, Dr. Özkan Alataş'a difüzyon tensor görüntülemelerin yapılabilmesi için harcadıkları emek ve özverileri için teşekkür ederim. Göz Hastalıkları A.B.D. öğretim üyesi Ali Osman Saatçi ve Uzm. Dr. Melih Parlak'a teşekkür ederim.

Tezimin istatiksel analizini yaparken birlikte çalıştığım, tüm bilgi ve özenli yaklaşımıyla bana yardımcı olan Doç.Dr. Ahmet Topuzoğlu'na teşekkür ederim.

Bana her konuda destek olan, birlikte olmaktan keyif ve onur duyduğum sevgili eşim Gülsen Keskin'e teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr.Ahmet Onur Keskin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	4
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	10
I.Optik sinir hastalıklarına yaklaşım	10
II.Optik nevrit	11
III.Optik nevritte tanı yöntemleri.....	14
III.1.Optik nevritte Nörooftalmolojik Değerlendirme	14
III.1.a.Görme keskinliği GK.....	14
III.1.b.Renkli görme (RG).....	14
III.1.c.Görme alanı GA).....	14
III.1.d.Pupillalar ve reaksiyonları.....	14
III.1.e.Göz dibi	14
III.2.Optik nevritte Görsel Uyarılmış Potansiyeller (GUP	15
III.3.Optik nevritte Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	18
III.3.a.Beyin MRG	18
III.3.b.Orbita MRG	18
III.4.Optik nevritte Beyin Omurilik Sıvısı (BOS).....	19
III.5.Optik nevritte Optik Koherans Tomografi (OKT	19
III.5.a.Retina anatomi ve histolojisi	20

III.5.b.Optik koherans tomografi ve temel fizik prensipleri	21
III.6.Difüzyon Tensor Görüntüleme.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM	29
I.ON'li hastaların çalışmaya alınma kriterleri	29
II.ON'li hastaların dışlanma kriterleri.....	30
III.Nörooftalmolojik değerlendirme.....	30
IV.Beyin MRG.....	31
V.Orbita MRG.....	32
VI.Difüzyon tensor MRG.....	32
VII.Görsel uyarılmış potansiyeller.....	32
VIII.Optik Koherans Tomografi	33
IX.İstatistiksel analiz	33
BULGULAR	35
I.Demografik özellikler	35
II.Atak sayısı,ortalama EDSS skoru ve BOS bulguları	36
III.Nörooftalmolojik bulgular	37
IV.Görme keskinliği bulguları.....	38
V.Görsel uyarılmış potansiyeller(GUP) bulguları	38
VI.Optik koherans tomografi bulguları	40
VII.Beyin ve orbita MRG bulguları	42
VIII. Difüzyon tensor görüntüleme bulguları.....	43
VIII.a.Optik sinir DTG bulguları.....	43
VIII.b.Kiyazmal DTG inceleme bulguları	45
VIII.c.Optik traktusların DTG bulguları	46
IX.ON olgularının değişik inceleme verilerinin karşılaştırılması	47
IX.a.Görme keskinliği temelinde yapılan karşılaştırmalar	47

IX.b.Orbital MRG anormallikleri temelinde yapılan karşılaştırmalar	48
X.Korelasyon analizleri.....	49
XI.Sensitivite.....	50
TARTIşMA.....	51
SONUÇLAR.....	71
KAYNAKLAR.....	78
EKLER.....	93

KISALTMALAR

DTG (Difüzyon tensor görüntüleme),
OKT (optik koherans tomografi),
GUP (görsel uyarılmış potansiyeller),
MRG (manyetik rezonans görüntüleme),
GK (görme keskinliği),
Optik nevrit (ON),
Multipl skleroz (MS),
Klinik izole sendrom (KİS),
Nöromyelitis optika (NMO),
Beyin omutilik sıvısı (BOS),
Retinal sinir lifi tabakası (RSLT),
Fraksiyonel anizotropi (FA),
Mean diffüzyon (MD)

ŞEKİL LİSTESİ	Sayfa
Şekil 1 Normal ve etkilenmiş GUP örnekleri	17
Şekil 2 OKT şematik yapısı.....	22
Şekil 3 Sağlıklı kontrolde OKT ile ölçülen RSLT kalınlık analizi sonucu	23
Şekil 4 ON'li olgunun OKT ile ölçülen RSLT kalınlık analizi sonucu	24
Şekil 5 ON'li olgunun OKT ile elde edilen kesitsel anatomik görüntülemesi ..	24
Şekil 6 Difüzyon tensor görüntüleme ile elde edilen görüntüleme örnekleri...	26
Şekil 7 Difüzyon elipsoidi, paralel ve radyal difüzyon.....	27
Şekil 8 Farklı gruplarda P100 latans değerlerinin dağılımı ve ortalamaları	39
Şekil 9 Farklı gruplarda P100 amplitüd değerlerinin dağılımı ve ortalamaları.	40
Şekil 10 Farklı gruplarda RSLT kalınlığı değerlerinin dağılımı ve ortalamaları .	41
Şekil 11 Farklı gruplarda FA değerlerinin dağılımı ve ortalamaları.....	43
Şekil 12 Farklı gruplarda MD değerlerinin dağılımı ve ortalamaları	44
Şekil 13 Optik traktuslardan ölçülen FA ve MD dağılım ve ortalamaları	46

Tablo Listesi	Sayfa
Tablo 1 Demografik bulgular	36
Tablo 2 Atak Sayısı, EDSS Skoru ve BOS Bulguları	36
Tablo 3 Pupiller anormallikler	37
Tablo 4 Göz dibi bulguları	37
Tablo 5 Görme alanı bulguları	37
Tablo 6 Görme keskinliklerinin ortalama değerleri	38
Tablo 7 GUP incelemelerinde elde edilen P100 latans değerleri	39
Tablo 8 GUP incelemelerinde elde edilen P100 amplitüd değerleri	40
Tablo 9 OKT incelemesinde elde edilen ortalama RSLT kalınlığı değerleri ...	41
Tablo 10 Temporal kadrandan elde edilen ortalama RSLT kalınlığı değerleri	42
Tablo 11 Hasta ve sağlam grupta optik sinirlerden ölçülen FA değerleri	43
Tablo 12 Hasta ve sağlam grupta optik sinirlerden ölçülen MD değerleri	44
Tablo 13 Kiyazmal FA değerleri.....	45
Tablo 14 Kiyazmal MD değerleri.....	45
Tablo 15 Optik traktuslardan ölçülen FA değerleri	46
Tablo 16 Optik traktuslardan ölçülen FA değerleri.....	46
Tablo 17 Görme kaybının ciddiyetine göre FA ,MD, RSLT değerlerinin ve P100 latans ve amplitüdlерinin ortalamaları	47
Tablo 18 Orbita MRG'de anormallik saptanan ve saptanmayan gözlere göre FA, MD, P100 latans, P100 amplitüd ve görme keskinlikleri ortalamaları	48
Tablo 19 ON'li hastalarda optik nevrit saptanmış ve etkilenmemiş gözlerde farklı inceleme yöntemlerinin sensitivitesi	50

ÖZET

Akut ve Kronik Optik Nevritli Hastalarda Görsel Sistemin Difüzyon Tensor Görüntüleme Tekniği ile İncelenmesi ve Diğer İnceleme Yöntemleriyle Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Dr.Ahmet Onur Keskin

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Amaç

Son yıllarda yapılan çalışmalarda difüzyon tensor görüntüleme'nin(DTG), optik nevrit(ON) ve multipl skleroz(MS)'un patofizyolojisini daha iyi kavramamızı sağlayabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, akut ve kronik ON'li hastalarda ON tanısında ve takibinde kullanılan farklı yöntemlerle afferent görme yollarının ayrıntılı bir şekilde incelenmesi, gruplar arasında farklı yöntemlerle saptanan bulguların değerlendirilmesi, DTG'nin diğer inceleme yöntemlerine üstünlüğünün ve bu yöntemlerle korelasyonlarının değerlendirilerek klinik pratikte sağlayabileceği yararların ve patofizyolojik sürecin anlaşılmasına yapacağı katkıların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, toplam 26 hasta (17 gözde akut ON, 20 gözde kronik ON, 15 göz sağlam) ve 13 sağlıklı kontrol, farklı inceleme yöntemleri(nörooftalmolojik değerlendirme, görsel uyarılmış potansiyeller/GUP, optik koherans tomografi/OKT, orbital ve beyin MRG, difüzyon tensor görüntüleme/DTG) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Difüzyon tensor görüntüleme incelemelerinde, optik sinirlerden ölçülen fraksiyonel anizotropi(FA) değerlerinde akut ve kronik ON'li hastalarda, kontrollere göre anlamlı olarak azalma($p<0,05$), mean difüzyon(MD) değerlerinde ise artma saptandı($p<0,05$). Hasta ve sağlıklı gruplarda ölçülen optik kiyazma FA değerleri

arasında anlamlı fark saptanmazken($p>0,05$), MD değerleri hasta grupta artmış bulundu($p<0,05$). Optik traktuslardan ölçülen FA değerleri hasta grupta kontrol grubuna göre azalmış($p<0,05$), MD değerleri ise artmış saptanmıştır($p<0,05$). Retinal sinir lifi tabakası(RSLT) kalınlıkları, P100 amplitud ve latansları ve görme keskinlikleri(GK) hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklı saptanmıştır($p<0,01$). Orbita MRG'lerinde ON açısından anlamlı patoloji saptanan grupta, normallere göre FA değerleri ($p<0,05$), RSLT kalınlıkları($p<0,05$), görme keskinlikleri($p<0,01$) ve P100 amplitudlerinde($p<0,05$) azalma, MD değerlerinde artma ($p<0,01$) saptanmıştır.

Akut ON'li grupta FA değerleri, P100 latansında uzama ve RSLT kalınlığındaki azalma ile($p<0,05$), MD değerleri ise, RSLT kalınlığı ve GK'de azalmayla($p<0,05$) korele saptanmıştır. Kronik ON'li grupta FA'daki azalma ile MD artışı ve GK'deki azalma korele($p<0,05$) bulunmuştur. Kronik ON'li grupta ayrıca MD değerleriyle P100 amplitudleri ve GK korele bulunmuştur($p<0,05$). Çalışmamızda klinik olarak ON olduğu gösterilmiş olan gözlerde yapılan GUP incelemesinde %97 OKT incelemesinde %72, DTG incelemesinde %62, orbita MRG'de %48 oranında anormallik saptandı. Hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde anormallik saptanma oranı GUP incelemesinde %46, OKT incelemesinde %13, DTG incelemesinde %26'sında saptanırken orbita MRG'de bu gözlerde anormallik saptanmadı.

Sonuç

Optik nevritle hastalarda optik sinirlerden ölçülen MD ve FA değerlerindeki anormallik, optik kiyazma ve optik traktuslara göre daha belirgin saptanmıştır. Ayrıca demiyelinizasyon ve aksonal kaybın daha fazla olduğu kronik optik nöritli hastalarda MD değerlerindeki artış ve FA değerlerindeki azalma daha belirgindir. Çalışmamızın sonuçları DTG ile yapılan ölçümlerin vizüel dizabilite ve doku hasarı ile korele olduğunu göstermektedir. DTG bulgularının orbital MRG verileri ile uyumluluğu, DTG'nin, sensitivitesi görece düşük ancak spesifitesi yüksek orbital MRG için bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda özellikle kraniyal MRG'de normal olarak izlenen bölgelerde de FA azalması ve MD artışı

gözlenmiştir. Bu bulgu ON'li hastalarda konvansiyonel ve orbita MRG ile gösterilemeyen etkilenmelerin DTG ile gösterebileceğini işaret etmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar DTG'den klinik pratikte yararlanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca DTG'nin hastalıkta patolojik sürecinin anlaşılmasına ve hastalığa bakış açımızın gelişmesine katkılar sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Optik nevrit, multipl skleroz, difüzyon tensor görüntüleme, Optik koherans tomografi, görsel uyarılmış potansiyeller , orbita MRG

ABSTRACT

DIFFUSION TENSOR IMAGING EVALUATIONS OF VISUAL PATHWAYS WITH ACUTE AND CHRONIC OPTIC NEURITIS AND ASSESSMENTS OF SUPERIORITY AND CORRELATIONS WITH THE OTHER EVALUATION TECHNIQUES

Dr.Ahmet Onur Keskin

Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of Neurology

Introduction And Purpose

Assessment of the afferent visual pathway using clinical, imaging and electrophysiological methods provides insights into the pathophysiology of MS. In the present study we aim to investigate diffusion tensor imaging(DTI) evaluations of visual pathways in patients with acute and chronic optic neuritis and assessing to superiority to other evaluation techniques

Subjects and Methods

In the present study, we performed DTI in total 26 patients and 12 healthy control subjects. The patients have acute episode of ON in 17 eyes, chronic ON in 20 eyes and 15 unaffected eyes ,based on clinical features. In addition,visual afferent system was evaluated with neuro-ophthalmological examinations, OCT, VEP, orbital and cranial MRI in all participants in the study . Moreover in the study we investigated the correlation between applied methods.

Results

The mean of the measured values of fractional anisotropy (FA) in optic nerve was found to be significantly lower in the patients with acute optic neuritis ($p<0.05$) and cronic optic neuritis($p<0,05$) The average values of mean diffusivity(MD) in patients with acute and chronic optic neuritis were significantly increased compared to unaffected eyes of patients and healthy controls ($p<0.05$).

Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness(RNFL), P100 amplitude and latency measurements and visual acuity was significantly different between groups($P < 0.01$). The eyes with abnormal orbita MRI findings have statistically significant decrease in FA ($p < 0.05$), increase in MD ($p < 0.01$), prolongation of P100 latency ($p < 0.01$) and decrease P100 amplitude ($p < 0.05$), decrease in RNFLT ($p < 0.05$) and visual acuity ($p < 0.01$) compared to normal eyes. Mean values of FA measured in optic tract was significantly decreased ($p < 0.05$) and MD significantly was increased ($p < 0.05$) between groups.

The mean of the measured values of fractional anisotropy (FA) in optic nerves was correlated with prolongation of P100 latency and decrease in RNFLT. ($p < 0.05$) in the patients with acute optic neuritis. Furthermore mean MD value was correlated with RNFLT, visual acuity ($p < 0.05$) and P100 latency, RNFLT was correlated with visual acuity in the patients with acute optic neuritis. The mean of the measured values of FA was correlated with mean MD value and visual acuity ($p < 0.05$), the mean MD value was correlated with mean P100 amplitude and visual acuity in the patients with chronic optic neuritis. ($p < 0.05$) The mean FA and MD values was found to be correlated in the normal controls. ($p < 0.05$)

Conclusion

Briefly, the most severe abnormalities for MD and FA in DTI have been seen in the optic nerve compared to chiasm and optic tract abnormalities. Furthermore, the eyes of chronic optic neuritis having more demyelination, gliosis and axonal loss have shown more increase MD values and decrease FA values than the others. MD and FA values of DTI, P100 latencies of VEP, RNFLT in OCT, visual acuity and colour vision all of them were very significantly different between the groups. Our results have suggested that DTI derived measurements correlate with visual disability and tissue injury and then it is important from a clinical point of view and understanding of pathological processes.

Key Words: Optic neuritis, multiple sclerosis, diffusion tensor imaging, optical coherence tomography, visual evoked potentials

GİRİŞ VE AMAÇ

Optik sinir, kraniyal sinir çiftlerinden ikincisidir. Santral sinir sisteminin bir parçası gibidir; beyin zarları ve beyin omurilik sıvısı(BOS) ile çevrelenmiştir. Optik sinirin aksonları, retinanın ganglion hücre tabakasındaki nöronların uzantılarıdır. Optik sinir hastalıkları genel olarak "optik nöropatiler" olarak adlandırılır. Optik nöropati ; otoimmün , enfeksiyöz , enflamatuar, vasküler , travmatik , toksik, metabolik , nutrisyonel , herediter/dejeneratif birçok nedenle oluşabilir.

Optik nevrit (ON) sıklıkla postenfeksiyöz gelişen olasılıkla otoimmün bir süreçtir. Optik sinirin enflamasyonu ile ya da daha az sıklıkla optik sinir enfeksiyonu ya da başka bir nedenle etkilenmesi sonucu ortaya çıkan demiyelinizan bir nöropatidir. Otoimmün optik nöropatiler genellikle 15-40 yaş arası genç popülasyonda ortaya çıkar. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha sık gözlenir.

Optik sinir fonksiyonları günümüzde güvenilir bir şekilde klinik ve elektrofizyolojik yöntemlerle incelenebilmektedir. Göz hareketleri ile belirginleşen göz ağrısı ve görme kaybı, tanı için önemli klinik özelliklerdir. Akut ya da subakut başlayabilir. Çoğunlukla unilateral görülmekle birlikte bilateral de ortaya çıkabilir. Optik nevrit tek başına kendisi bir hastalık olabileceği gibi demiyelinizan bir hastalığın göstergesi de olabilir. Multipl sklerozda(MS) ON sık rastlanan klinik tablolardan biridir. ON tanısı sıklıkla klinik olarak konulabilir.

Atipik ON olgularında manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ve BOS incelemeleri önemlidir. ON lezyonları yağ baskılamalı MRG'de gösterilebilmektedir. Subklinik etkilenmelerde ise görsel uyarılmış potansiyel incelemeleri(GUP) ON tanısını koymakta yardımcı olabilir. Görüntümeden elde edilen bilgiler tedaviyi ve MS gelişimi açısından prognozu belirlemekte önemlidir. GUP ile aynı zamanda latans ve amplitüd değerlendirilmeleri sonucu demiyelinizasyon ya da aksonal dejenerasyon konusunda oldukça objektif verilere ulaşılabilir. Görsel yolların en proksimal kısmı olan ve optik siniri oluşturan retinal sinir liflerinin değerlendirilmesi de optik sinirin aksonal bütünlüğü ve yapısı

hakkında bize bilgi verebilir. Son yıllarda özellikle oftalmoloji kliniklerinde uygulanmaya başlayan optik koherans tomografi (OKT); retina ve optik sinirin anatomik komponentlerini görmemizi sağlayan noninvaziv yeni bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknikle retinal sinir lifi tabakası(RSLT) kalınlığı ölçülerek, optik sinirde aksonal kayıp hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Birçok çalışmada azalmış RSLT kalınlığı görme fonksiyondaki azalmayla korele bulunmuştur (1,2,3) . RSLT kalınlığındaki azalma MS'li hastaların asemptomatik gözlerinde de gösterilmiştir (2) . Optik sinir atrofisi ile RSLT kalınlığı ve tüm alan GUP amplitüdüleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Yine son zamanlarda, beyaz cevher traktuslarındaki herhangi bir hasarın veya aksonal membran permeabilitesindeki değişikliğin difüzyon tensör indekslerinde değişikliğe yol açması beklentisinden yola çıkılarak beyaz cevher traktuslarını etkileyen hastalıklarda difüzyon tensor görüntüleme(DTG) uygulanmaya başlamıştır. Optik sinirin anatomik olarak ayrı bir yapı olması ve hemen hemen pür bir beyaz cevher traktusundan oluşması, DTG incelemelerinin yapılması için avantajlı bir yapı olmasına yol açmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme dokulardaki suyun difüzyon özellikleri ile ilişkili olduğu için dokudaki mikro yapısal değişikliklere duyarlıdır. Beyaz cevherde difüzyon sinir traktları boyunca olma eğiliminde olup sinir traktının ana doğrultusuna dik yönde gerçekleşen difüzyon belirgin olarak daha azdır. Difüzyon normal sinir liflerinde bu şekilde sınırlanmışken, demiyelinizasyon gibi patolojik süreçlerde hem difüzyon miktarında artma hem de sinir liflerindeki difüzyonun yön seçiciliğinde(anizotropi) bozulma ortaya çıkar. Aksonal membran permeabilitesini değiştiren herhangi bir patoloji, difüzyon tensor indekslerinde değişikliğe yol açar(85). Sonuç olarak ortalama moleküler hareketin göstergesi olan mean difüzyon(MD) artar ve difüzyonun yön egemenliğinin göstergesi olan fraksiyonel anizotropi(FA) azalır(86) . MS'li hastalarda yapılan çalışmalarda, hastaların MRG'lerinde kronik T-1 hipointens lezyonlar T-1 izointens alanlarla karşılaştırılmış ve hipointens lezyonlarda izointens lezyonlara göre MD'de artmış saptanırken, FA azalmış bulunmuştur(87,88).

Daha önce yapılan bir çalışmada optik nevrit geçirmiş olan hastaların etkilenmiş ve etkilenmemiş gözlerinin optik sinirlerinden ve sağlıklı kontrol grubunun optik sinirlerinden DTG ile FA ve MD değerleri ölçülmüş; hasta grubun etkilenmiş gözlerinde , etkilenmemiş ve normal gözlere göre belirgin mean difüzyon(MD) artışı ve FA azalması saptanmıştır(89).

Ayrıca ON'li hastalarda sadece optik sinirlerde değil görme yollarının diğer kısımlarında da difüzyon değişiklikleri gösterilmiştir. MS'li hastaların optik radyasyonlarından ölçülen FA değerleri retinal hasar ve görsel dizabiliteyle korele bulunmuştur(90). DTG değişiklikleri görsel dizabilitenin öngörücüsü olabilir. FA değerlerinde ve optik sinirlerin volumündeki azalmanın unilateral akut optik nevrit atağı geçirmiş hastaların 4 yıl sonraki görsel dizabilitelerinin öngörücüsü olabileceği gösterilmiştir(91). Bu bulgular DTG'nin aksonal hasarın belirlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde yararlı bir tetkik olduğunu ve günlük klinik pratikte kullanılmasıyla değerli katkılar sağlayabileceğini göstermektedir.

ON hastaların optik sinirlerinden elde edilen difüzyon tensor indekslerindeki değişikliklerin,P100 amplitüd ve RSLT kalınlığı ölçümleri ile korele olduğu gösterilmiştir (92). Klinik izole sendromlu ve nöromyelitis optikalı hastalarda da difüzyon tensor görüntüleme ile difüzyon indekslerinde değişiklikler gösterilmiştir (95,96).

Günümüze dek üretilen bu bilgiler ışığında tasarlanan bu çalışmada ; optik nevrit tanısı alan akut ya da kronik dönemdeki hastalarda ve kontrol grubu olarak sağlıklı genç erişkinlerde değişik inceleme yöntemleri (klinik nörooftalmolojik testler, görsel uyarılmış potansiyeller, orbital MRG, optik koherans tomografi, beyin MRG) ve difüzyon tensor görüntüleme uygulanmıştır. Ayrıca özürülük değerlendirmeleri; Expanded Disability Status Scale (EDSS) kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada, çoğu MS (RRMS,SPMS, klinik izole sendrom formlarında) hastası olan bu olgularda gruplar arasında saptanabilecek farklılıklara göre:

a)Tanı ve ayırıcı tanı açısından özellikle DTG'nin katkısının ve diğer yöntemlere üstünlüğünün olup olmadığının ve korelasyonlarının belirlenmesi,

- b) Akut ve kronik ON'ler arasında saptanabilecek farklılıkların hastalık patoloji, patogenezi ve prognozuna katkısının irdelenmesi,
- c) DTG'nin günlük pratiğe katkısının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I-Optik Sinir ve Hastalıklarına Yaklaşım

Optik sinir(OS) santral sinir sisteminin bir parçası olup retinal ganglion hücre aksonları tarafından oluşturulur ve diğer kraniyal sinirlerden farklı olarak meninkslerle çevrilmiştir. Optik sinir yaklaşık 50mm uzunluğunda olup anatomik olarak; intraoküler, intraorbital, intrakanaliküler ve intrakraniyal olmak üzere dört kısımdan oluşur(4,5). İntraoküler kısım, esas olarak retinal ganglion hücre aksonlarının birleşmesiyle oluşur. Optik sinirin retinadan ayrıldığı bölgedir ve optik sinir başı olarak adlandırılır. Optik sinir lifleri göz küresini skleral kanaldan terk eder. Skleral kanal lamina kribrozanın kollajen ve elastin dokusu tarafından fiziksel, astrositler tarafından da metabolik olarak desteklenen bir alandır. Optik sinir lamina kribrozayı geçince oligodentrositlerin oluşturduğu miyelin kılıfı ile kaplanır. Optik sinir başının fundoskopide gözlemlenen en ön kısmı optik disk olarak adlandırılır ve büyüklüğü ile fotoreseptör hücreler, retinal ganglion hücre aksonları, retina yüzey alanı arasında pozitif korelasyon mevcuttur(6). Orbitadan ayrıldıktan sonra optik sinir optik kanala girer. Optik siniri oluşturan aksonlar lateral genikulat cisimde, pretektumda, superior kollikulusta, aksesuar optik nükleusta ve hipotalamustaki suprakiazmatik nükleusta sinaps yaparlar.

Gözün tüm kan ihtiyacı internal karotid arterden çıkan oftalmik arter tarafından sağlanır. Bu arter daha sonra çok sayıdaki kısa posterior siliyer artere ve santral retinal artere dallanır. Kısa posterior siliyer arterler optik sinir başını ve subretinal karotid kısmını beslerler. Optik sinir başının venöz drenajı, santral retinal venöz sistem tarafından sağlanır.

Optik sinir ve retina hastalıkları, klinik nörolojide afferent görme kayıplarının en sık nedenleridir. Optik nöropatiler; enfeksiyöz/enflamatuvar, vasküler, travmatik, kompresif, infiltratif, herediter, toksik, metabolik ya da nutrisyonel kaynaklı gelişebilir.

Görme kaybı ile karşımıza gelen hastada, öykü ve muayene büyük oranda tanıya ulaşmamızı sağlar. En sık optik sinir enflamatuvar ve iskemik olaylar

sonucu etkilenir. İskemik olaylar çoğunlukla ileri yaşlarda, enflamatuvar olaylar ise gençlerde görme kayıplarına yol açmaktadır. Optik sinir fonksiyonlarının enflamasyon sonucu bozulması “optik nevrit” tablosuna yol açar. En sık optik nevrit nedeni demiyelinizasyon olup, sistemik ya da lokal enflamasyonlar ya da enfeksiyonlarda benzer tabloya yol açabilen diğer nedenlerdir (7).

II- Optik Nevrit

Optik nevrit (ON), özellikle demiyelinizan hastalıkların neden olduğu enflamatuvar optik nöropatiler için kullanılan bir terimdir (8,9,10). ON patofizyolojisinde aktive olmuş periferik T hücrelerinin kan beyin bariyerini migrasyon yoluyla geçtiği ve salgıladıkları sitokin ve enflamatuvar mediatörlerle nöronal hasara ve aksonal dejenerasyona neden oldukları kabul edilmektedir. Aksonal hasarın şiddetli olduğu durumlarda geri dönüşümsüz nörolojik etkilenmeler ortaya çıkmaktadır.

İlk olarak, 1884 yılında Nettleship tarafından “tek göze sınırlı, sıklıkla şakaklarda ve orbitada lokalize, göz hareketleri ile artan ağrı ve görme bozukluğuyla karakterize, kalıcı hasar hatta tam görme kaybının olabildiği, nörooftalmolojik bulguların kısmen saptanabildiği ve bazen tamamen normal olduğu, optik diskin birkaç hafta içinde atrofiye gittiği” klinik sendrom olarak tanımlanmıştır. Nettleship bu klinik tanımda orbital ağrı, görme kaybı ve özellikle santral görme defektini vurgulamıştır(11).

Optik nevrit; izole demiyelinizan bir hastalığın(KİS) ya da MS'in bir komponenti olarak karşımıza çıkabilir. Genç erişkinlerde daha sık görülür; olguların çoğu 15-40 yaş arasında olmakla birlikte hastalık her yaşta görülebilir. Pik insidansı 3. ve 4. dekadadır. Kadınlarda daha sık görülen bu tabloda K:E oranı 3/1'dir(19). Kuzey Avrupa'da yıllık insidansı 6.4/100.000'dir.USA'da çalışmalarda ON insidansı 5/100.000(12,13,14,15,16), prevalansı 115/100.000 olarak saptanmıştır(16). ON insidansı her iki yarıküredeki 40-60 enlemleri arasında yüksektir(17).Beyaz ırkta siyah ırka göre daha yaygın görülür (18). Sonuç olarak, ON enlemlere göre değişen, coğrafi bölgeler ve ırksal farklılıklar gösteren bir hastalıktır. Multipl sklerozlu hastaların % 15-20'sinde optik nevrit MS'in başlangıç

belirtisidir. MS hastalarının % 50'den fazlasında yaşamları boyunca en az bir optik nevrit atağı görülür.

Optik nevritte bulgular, görsel bilginin optik sinir aksonları ile foveal yolla taşındığı papillomaküler demetin hasarına bağlı ortaya çıkan defisitlerle ilişkilidir (8). Klasik triad; görme kaybı, göz çevresinde ağrı ve renkli görme bozukluğu (diskramatopsi)'dur(66). Ağrı enflamasyona ait önemli bir işarettir. Göz hareketleri ile oluşan ağrı, olguların yaklaşık %90'ında görme kaybından önce gelişir(20) ve tipik olarak 3-5 günde sonlanır. Görme kaybı sıklıkla tek gözde, akut ya da subakut olarak ortaya çıkar. Renkli görme ve kontrast duyarlılığın azalması karakteristik bulgularındandır. Demiyelinize aksonların eksitabilitesi sonucu pozitif bir fenomen olan parlak ışık flaşları (fosfenler) spontan olarak ya da göz hareketlerinin ardından ortaya çıkabilir(9).

Görme kaybı günler içinde artarak bir-iki hafta içinde maksimum şiddete ulaşır(20). Her hastaya göre değişmekle birlikte, hastalık haftalar içerisinde remisyona girer, düzelme tipik olarak 1 ay içerisinde başlar. İyileşme süreci aylarca devam edebilir. Görme fonksiyonu, genellikle iki fazda geri döner. Çoğu hasta, birkaç hafta içinde görme keskinliğinde hızlı düzelme gösterir. Bunu birkaç ay boyunca devam eden elektrofizyolojik ve subjektif yavaş düzelme izler. ON'de görme kaybı derecesi değişken olup, ağır görme kaybı nadirdir. Şiddetli görme kayıplarında bile, tam ya da tama yakın düzelme olabilir. Optik nevrit tedavi çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada, ON atağı sonrası görme keskinliğinde düzelmeyen hastaların %79'unda üç hafta, %93'ünde beş hafta içinde başladığı gözlemlenmiştir(21). Optik nevritte prognoz değişkendir, sıklıkla tama yakın düzelme görülür (32,33,34,35,36). Görsel fonksiyonlarda düzelme izole ON'e kıyasla kesin MS tanılı hastalarda daha sekelli olmaktadır. Başlangıçtaki görme keskinliğinin derecesi prognozu etkileyen önemli bir etken gibi görünmektedir (22).

ON'de tutulumun yerine göre; posterior optik nevrit, anterior optik nevrit, perinörit, nöroretinit olmak üzere dört farklı tutuluş paterni tanımlanmıştır. Demiyelinizan ON'de daha çok posterior ON (%65) görülür. Anterior ON (%30-40) oranında saptanır. Posterior ON'de göz dibi normal gözlenirken, anterior ON'de

sıklıkla optik diskte hafif veya ileri düzeyde ödemli bir görünüm vardır. ON'li hastalarda santral skotom ve skotoma eşlik eden konsantrik daralma saptanabilir. Optik sinir hastalıklarının önemli bir göstergesi olan rölatif afferent pupil defekti (RAPD) sıklıkla mevcuttur (22). Optik nevritin klinik profili, tanı koymaya yetecek kadar spesifik ve özelliğlidir. Eğer progresif öykü, eş zamanlı bilateral etkilenme, ağrı yokluğu, izlemde görmenin çok az düzelme göstermesi söz konusuysa demiyelinizan ON tanısı kuşku uyandırmalı ve ayırıcı tanıda diğer optik nöropati nedenleri araştırılmalıdır. Göz dibinde peripapiller hemoraji ya da retinal eksuda gözlenir ise özellikle anterior iskemik optik nöropati ya da nöroretinitis tabloları ön planda düşünölmelidir.

Erişkindekinin aksine çocuklarda ON sıklıkla bilateraldir(%60-70) ve görme kaybı çoğunlukla ileri düzeydedir(24,25,26,27). Çocuklarda ON atağı sonrası MS gelişim riski daha sıktır. Farklı çalışmalarda bu sıklık %5.2-55.5 arasında bildirilmiştir (28,29).

Optik nevrit atağını izleyen dönemde hastalar, zaman zaman olan geçici görsel bozukluklardan yakınabilirler. Tipik olarak egzersiz ya da sıcağa maruz kalma ile kötüleşen, genellikle birkaç dakika ya da saat süren geçici bulanık görme şeklinde ortaya çıkan bu durum "Uhthoff fenomeni" olarak tanımlanır. Uhthoff fenomeni, subklinik demiyelinizasyonun bir göstergesidir(23). ON'de görme parlak ışık olan ortamlarda ya da uzamış fiksasyonla kötüleşebilmektedir. Optik nevrit, aynı ya da diğer gözde 5-10 yıl içinde %28-35 hastada yineleyebilir (30,31). 2008 yılında Optik Nevrit Tedavi Çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada; beyin MRG'de MS için tipik demiyelinizan lezyon veya lezyonların saptanması, genç yaşta başlangıç, kadın cinsiyet, ON tutulumunun retrobulber tipte olması, geçirilmiş ON öyküsü, anormal nörolojik bulgu ve semptomların bulunmasının MS gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır (41). Aynı çalışmada beyin MRG'de lezyon olmayan ON'li hastaların 15 yıl içinde MS gelişim riskinin %25, üç demiyelinizan lezyon saptanan hastalarda dönüşüm riskinin %72 olduğu bulunmuştur (41). Bunlardan başka ON'li hastalarda spinal MRG'de demiyelinizan lezyon saptanması, BOS IgG indeksinde yükseklik ve BOS'ta oligoklonal band (OKB) saptanması MS gelişim riskini artırır. BOS'ta OKB varlığının MS'i öngörme duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %94'tür (66).

Beyin MRG'sinde demiyelinizan lezyon saptanmayan olgularda; erkek cinsiyet, optik diskte ödem saptanması, ağrının olmaması, görme kaybının çok ağır olması, optik nevrit için atipik bulguların saptanmasının düşük MS gelişim riskiyle ilişkili oldukları bulunmuştur (41).

III-Optik nevritte Tanı Yöntemleri

III.1.Optik nevritte Nörooftalmolojik Değerlendirme

III.1.a. Görme Keskinliği (GK) :

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

III.1.b. Renkli Görme (RG) :

Renkler, retinanın değişik dalga boylarındaki ışıkla uyarılması ile algılanır. Bireysel, ırksal ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Ayrıca renk görme, doğumsal ya da edinsel olarak bozuk olabilir. Klinik pratikte RG için en çok kullanılan psödoisokromatik levha testi, Ishihara levhalarıdır. Çoğu hastada mikst, yeşil-kırmızı ve sarı-mavi renk defekti ya da herhangi birisi görülebilir(37). Hemen hemen ON'li tüm hastalarda, kontrast duyarlılığında azalma ve diskramatopsi vardır.

III.1.c. Görme Alanı (GA) :

Görme alanı muayenesi, optik sinir ve projeksiyon yollarının ayrıntılı muayenesini kapsar. GA, nörooftalmoloji pratiğinde, OS'den oksipital kortekse kadar olan görme yollarındaki patolojilerin tanısında ve lokalizasyonuna yardımcı olduğu gibi direkt optik siniri etkileyen iskemik optik nöropati, optik nevrit gibi hastalıkların tanı ve izleminde de yardımcıdır. ON'de görme alanı defektleri hafiften şiddetliye, fokalden yaygına, santral kayıptan periferik konsantrik ya da

sektörel kayba kadar büyük değişkenlik gösterebilir. Hatta bazı hastalarda görme keskinliği normal olmasına rağmen GA defekti görülebilir.

III.1.d. *Pupillalar ve Reaksiyonları* :

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

III.1.e. *Göz dibi* :

Göz dibi muayenesinde; optik disk, damarlar, maküla ve periferik retina değerlendirilir. Optik nevritle optik disk ödemi olguların %30-40'ında görülür ki bu durumda tablo "anterior optik nevrit" ya da "papillit" olarak tanımlanır. Optik disk sınırları hafif ve ileri düzeyler arasında belirsizleşir. Disk ödeminin derecesi ile görme keskinliği ve görme alanı korelasyon göstermez. Çoğunlukla görülen tablo retrobulber nörittir(%65). Akut dönem geçtikten sonra en erken 4-6 hafta içinde görme keskinliği ve diğer parametrelerde iyileşme gerçekleşse bile optik sinir başı ve etrafındaki retinal sinir lifi tabakasının incilmesi ve aksonal kayba bağlı olarak optik diskte solukluk gelişebilir(40). Bu solukluk tüm optik diskte gözlenebilse de, optik diskin temporalinde daha belirgin olma eğilimindedir.

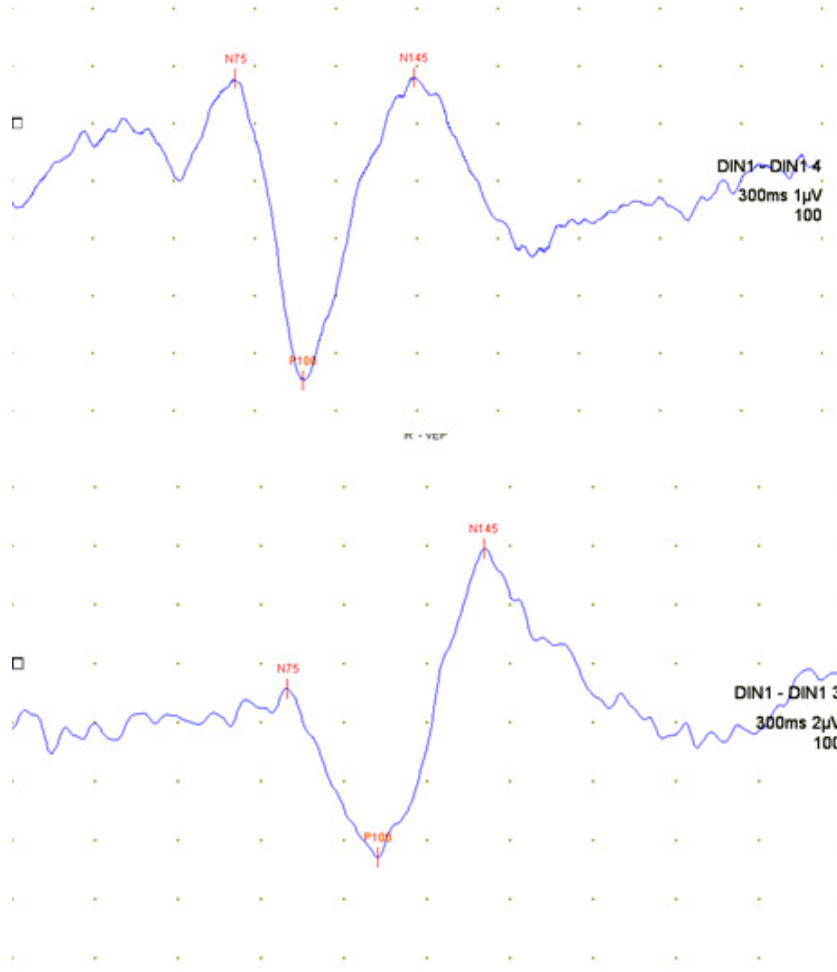
III.2.Optik Nevritte Görsel Uyarılmış Potansiyeller (GUP)

Görsel uyarılmış potansiyel incelemesi retinadan oksipital kortekse kadar görme yollarının fonksiyonunu yansıtmakla birlikte, özellikle ön (prekiyazmatik) görme yollarındaki iletim bozukluğunu göstermede duyarlıdır. Görsel uyaran kaynağı olarak aralıklı parlayan ışık (flaş) ya da patern uyarıcılar kullanılır. Optik nevritle temel defektin santral görmeye olması nedeniyle lezyonların belirlenmesi için patern uyarımları daha çok kullanılır. Patern uyarıcı, genellikle bir video monitör

tarafından hastaya gösterilen siyah beyaz renkte bir dama tahtası şeklindedir. Saniyede 1-2 kez bu şeklin siyah kareleri beyaza, beyazları siyaha döner (patern reversal) ve bu değişimlerle aynı anda hastanın başına yerleştirilen elektrodlardan kaydedilip averajlanmaya gönderilen traselerin başlangıcı tetiklenir. Hasta, varsa refraksiyon kusurları düzeltilmiş olarak, monitörün karşısına 1 m kadar uzağa oturtulur, sıra ile bir gözü örtülüp diğer gözü ile monitörün ortasındaki bir fiksasyon noktasına bakması istenir. Kayıtlamalar genellikle oksipital orta hat (Oz) ve paramedian (O1 ve O2) bölgeden yüzeysel elektrodlarla yapılır. Retrokiyazmatik iletim kusurlarının gösterilebilmesi için bazen daha lateral yerleşimli (T5 ve T6) kayıt elektrodları gerekebilir. Genellikle 100-300 kaydın averajlanması ve bu işlemin 2 kez tekrar edilmesi yeterli olur. Elde edilen kortikal yanıt sıklıkla bir ilk negatif pik (N75), onu izleyen büyük bir pozitif dalga (P100) ve daha sonra negatif bir pik (N145) ten oluşur. GUP latansı P100 dalgasının tepe latansı olarak okunur ve bu değer 60 yaşın altındaki normallerde 115 ms'nin altındadır. Anormal GUP, kortikal yanıtın tamamen kaybı, P100 latansının anormal derecede uzun olması veya gözler arasındaki latans farkının normal değerlerin üzerine çıkması şeklinde belirir (42).

Uygun koşullarda yapılan GUP kayıtlarında, elde edilen potansiyellerden en sabit ve değerlendirilebilir olanı P100 dalgasıdır. Yanıt alınamaması, P100 dalgasının biçimi, latans ve amplitüd değerleri değerlendirme ölçütleridir. Ayrıca, N75-N145 intermik latans, bir başka deyişle P100 dalga süresi de değerlendirme ölçütlerinden biridir.

GUP ön görme yollarındaki etkilenmeyi göstermekte son derece duyarlıdır. Akut optik nevritle birlikte daha önce geçirilmiş ancak hasta tarafından fark edilmemiş bir optik nevrit ve/veya subklinik etkilenmeleri de gösterebilir. GUP' optik sinir lezyonlarını göstermekte MR görüntüleme yöntemine oranla daha duyarlı ve daha ucuzdur. Pratik nöroloji uygulamasında GUP'lar en çok multipl skleroz tanısında, özellikle optik sinir tutulmasına ait klinik belirti ve bulguları olmayan hastalarda böyle bir lezyonun var olup olmadığını göstermek amacıyla başvurulur. Ancak GUP bozukluklarının optik nevrite özgün değildir.



Şekil 1: Üstte normal bir GUP örneği altta, kronik ON'li bir hastanın GUP örneği verilmiştir. Alttaki örnekte P100 latansında uzama izlenmektedir.

Multimodal uyarılmış potansiyeller MS tanı ölçütlerinde önemi olan “mekanda disseminasyon”u, bir başka anlatımla multilokalizasyonda etkilenmeyi ortaya koyma açısından lokalizan tanıya önemli katkı sağlar. MS’li hastalarda görme yollarının en sıklıkla etkilenen parçası prekiyazmatik yollardır. MS’te; görsel uyarılmış potansiyeller (GUP), Halliday ve arkadaşlarının 1972’de yayınladıkları bir makale ile çalışılmaya başlanmıştır(42). MS ya da izole ON hastalarında optik sinirde etkilenmeyi gösteren en sık ve en önemli anormallik GUP’taki P100 dalgasında latans uzaması ve /ya da anormal interoküler P100 latans farkıdır. Kesin MS’li hastalarda %83-97 arası GUP anormalliği saptanırken, olası MS’li hastalarda %20-100 arası değişen GUP anormallikleri bildirilmiştir(46,47).MRG’de

en az iki lezyonun olduğu KİS olgularında anormal GUP %30 düzeyinde bulunmuştur(48). Dama tahtası örneğinde kare değişimi uyarımında da daha küçük kare uyarımları, büyük karelere göre daha yüksek oranda anormallik göstermektedir (43,44,45). Anormallikler; yanıt alamama, P100 dalga latansında uzama ya da amplitüd düşmesi olabildiği gibi, iki göz arasında değerler farkı olarak da görülebilir. Biçimsel fark, temel olarak “çatallı” , “hörgüçlü” form veya “W” formu olarak karşımıza çıkabilir. Demiyelinizan olaylarda konfigürasyon çok fazla etkilenmezken latans belirgin olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans çok etkilenmezken, amplitüdde ciddi düşme olur.

Üst görme alanı GUP yanıtında çok fazla yer almadığı için buradaki defektler sinyale yansımaz. Multifokal GUP'lar bu sınırlılıkları aşan bir yöntem olarak kullanıma girmekle birlikte henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır. ON geçiren olgularda GUP'larda latans anormalliği olanlarda MS'ye dönüş %36.4 saptanırken, GUP incelemesi normal olan olguların hiçbirinin MS'e dönmemiş olması, latans ölçümünde daha duyarlı olan multifokal GUP incelemelerini bu alanda kullanım için daha üstün hale getirmektedir(51,52). Multifokal GUP'un konvansiyonel yöntemeye göre klinik iyileşme ile korelasyonunun daha güçlü olduğu gösterilmiştir(49,50).

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

III.3.a. Beyin MRG :

Optik nevrit öykü, klinik ve muayene bulgularıyla tanı konulabilen bir hastalıktır. Manyetik Rezonans Görüntüleme ON düşünölen hastalarda tanı ve ayırıcı tanıda kullanılabildiği gibi, MS'e dönüşümün öngörölebilmesi için de değerli bilgiler verir(53,54). Monosemptomatik ON atağı geçiren hastaların, yaklaşık %50-70'inde ilk beyin MRG'de periventriköler sessiz beyaz madde lezyonları saptanmış olup bu lezyonların MS gelişim riskini arttırdığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir(55,56,57,58,59,60,61,62). MRG'de 3mm çapındaki geniş, ovoid yapıda keskin beyaz madde lezyonları, MS gelişimi açısından önemlidir(56). Beyin MRG'de lezyon olmayan ON'li hastalarda 15 yıl içinde MS gelişim riski %25 iken üç demiyelinizan lezyon saptanan hastalarda dönüşüm riski %78 saptanmıştır(41).

III.3.b. Orbita MRG :

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

III.4. Optik nevritle Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) :

Multipl sklerozda BOS değerlendirmesi önemli bir inceleme yöntemidir. BOS'da lenfosit egemen bir pleositoz ve hafif bir protein artışı görülebilir. IgG indeksi ve sentez hızı klinik kesin multipl skleroz (KKMS) olgularının %70-90'ında artar. BOS proteinlerinin izoelektrik odaklama yöntemi ile incelenmesi sıklıkla immunglobulinin birbirinden ayrılmış, monoklonal antikordardan oluşan bandlarını ortaya koymakta kullanılır. Oligoklonal band(OKB) bir kez oluştuğunda sürekli ve görünümünü değiştirmez. KKMS hastalarının %85-95'inde OKB saptanmakla birlikte erken dönemlerde belirgin olmayabilirler. ON'de BOS anormalliklerinin prognostik değeri vardır. BOS IgG indeksinde yükseklik ve BOS'ta OKB pozitifliği MS gelişim riskini belirlemede önemlidir. BOS'ta OKB'nin, MS'i öngörme duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %94'tür(66). Farklı çalışmalarda; idiyopatik ON'li hastalarda yapılan BOS analizinde, %22-36 oranında yüksek IgG indeksi, %24-55 oranında da BOS'ta OKB pozitifliği olmak üzere %79 oranında BOS anormalliği saptanmıştır(66,83). İzole ON'li hastalarda yapılan çalışmalarda BOS'da enflamasyon bulgusu olan hastalarda MS gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (67,68,69). MS gelişim riski kadın cinsiyette, tekrarlayan retrobulber tip ON'de, MRG'de beyin ya da spinal demiyelinizan lezyonlar mevcut ise, BOS IgG indeksinde artış saptanmışsa daha fazladır (83, 70,71).

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

Optik koherans tomografi (OKT), retina dokusunun mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitlerini alarak görüntüleyen "optiksel biyopsi"

olarak da adlandırılabilen, retina yapılarının kalınlığı hakkında bilgiler veren, yüksek çözünürlüklü, noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir(72,73,74,75). OKT tekniği ilk olarak, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde (MIT) fizik profesörü Dr. Fujimoto ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (136). Oftalmolojide ilk kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde (NEEC), cihazın bir biomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OKT'nin Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (137). OKT bir dokunun farklı katmanlarının farklı ışık kırınımları sonucunda elde edilen değerler toplamı olduğundan OKT'nin fizik prensiplerini tanımlamadan önce farklı ışık kırınımları gösteren retina anatomisi ve histolojisinden söz etmek uygun olacaktır.

III.5.a. *Retina Anatomi ve Histolojisi :*

Retina, göz küresinin arkasında bir nöronal membran tabakasıdır ve yüzey alanı yaklaşık 2500mm² ve kalınlığı 100 ile 250u (mikron) arasındadır. Dıştan içe doğru; pigment epiteli tabakası, fotoreseptör tabaka, dış sınırlayıcı membran, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, ganglion hücre gövdelerinden oluşan ganglion hücre tabakası, ganglion hücre aksonlarından oluşan retinal sinir lifi tabakası (RSLT) ve iç sınırlayıcı membran olmak üzere histolojik olarak farklı 10 tabakadan oluşmuştur(76).

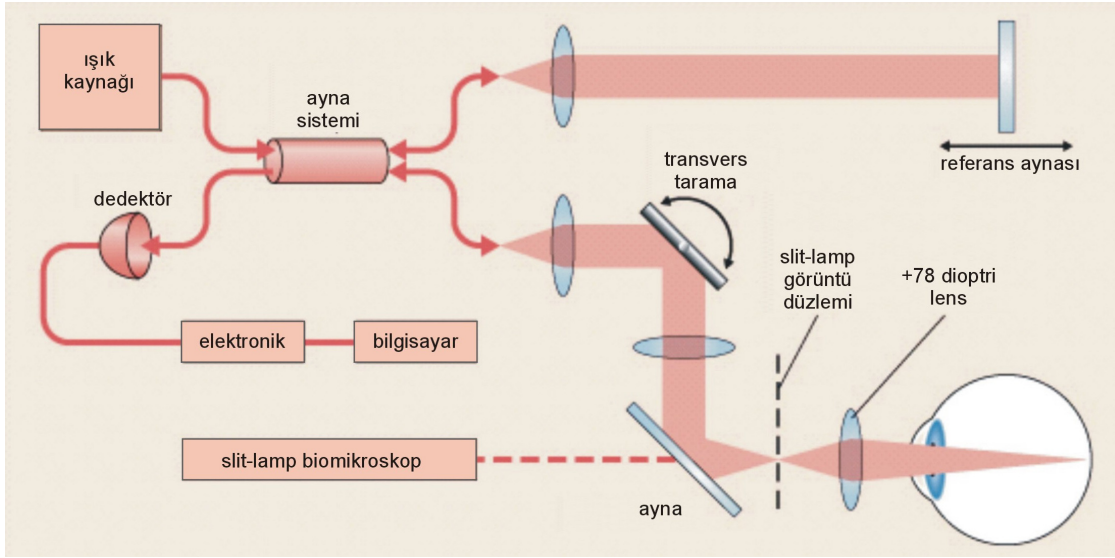
Retinal sinir lifleri (RSL), ganglion hücrelerinin aksonları olup iç retina boyunca seyrederek ve arka kısımda birleşip optik siniri oluştururlar(77). Retinal sinir lifi tabakası (RSLT), retinada iç sınırlayıcı membran ile ganglion hücre tabakası arasında yer alır. Retinal ganglion hücre aksonları, lamina kribrozadan geçinceye kadar miyelin içermezler. Optik diskte, retinal ganglion hücre aksonları skleral açıklıktan gözü terkederler. Ganglion hücrelerinin aksonları, skleral açıklık bölgesinde 90 derecelik bir eğim yaparak gözü terk ederler. Bu aksonların disk kenarından optik çukurluğa kadar kapladıkları bölge, nöroretinal rim'in iç kısmında yer alan ve lamina kribroza seviyesine kadar inen bir çukurluktur. Yani optik çukurluğun tabanını, lamina kribroza meydana getirir (78).

Periferik retinadan gelen uzun aksonlar disk rim'ine yakın ve derin olarak seyrederken, peripapiller kısa aksonlar diskin santraline yakın ve yüzeysel olarak uzanırlar. Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı "çift hörgüç" paterni gösterir ki hörgücü, kalın inferior ve superior kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranlar oluşturmaktadır. RSLT kalınlığının optik diskten uzaklaştıkça incelendiği, superior ve inferior bölgelerde en kalın, temporal ve nazal bölgelerde ise en ince olduğu, foveada ise ganglion hücreleri, RSLT ve iç pleksiform tabakanın bulunmadığı gösterilmiştir(79). RSLT, afferent görme yollarının en proksimal bölgesinde yer aldığından, RSLT kalınlığındaki değişimler optik sinirin aksonal bütünlüğü hakkında bilgi verir.

III.5.b. *Optik Koherans Tomografi ve Temel Fizik Prensipleri :*

Optik koherans tomografi (OKT) ultrasonografi (USG) ile analogdur ancak USG'den farklı olarak akustik yansıtıcılığı değil, optik yansıtıcılığı ölçer. Görüntü almak için ultrasonografide ses kullanılırken, OKT'de ışık kullanılmaktadır. OKT teknolojik olarak bir parsiyel koherens interferometredir. OKT'de kullanılan parsiyel koherent ışık, superluminesent diod laser (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi lazer ışığıdır(çeşitli firmalar tarafından üretilen OKT cihazlarında kullanılan kızılötesi ışığın dalga boyu 800 ile 840 nm arasında değişmektedir). SLD cihazından gönderilen ~800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilirken bu sırada ışık ışın ayırıcı(beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir (138). Referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir, bir yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür.

Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilir. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A scan çizgiler yan yana getirilerek B scan ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir. Yani görüntülemenin fiziksel temeli, çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansıma farklılıklarına dayanmakta olup geri saçılan ya da yansıyan ışığın şiddeti ve gecikme zamanının ölçülmesiyle bilgiler elde edilir (73).



Şekil 2: Optik koherans tomografinin şemantik yapısı (75)

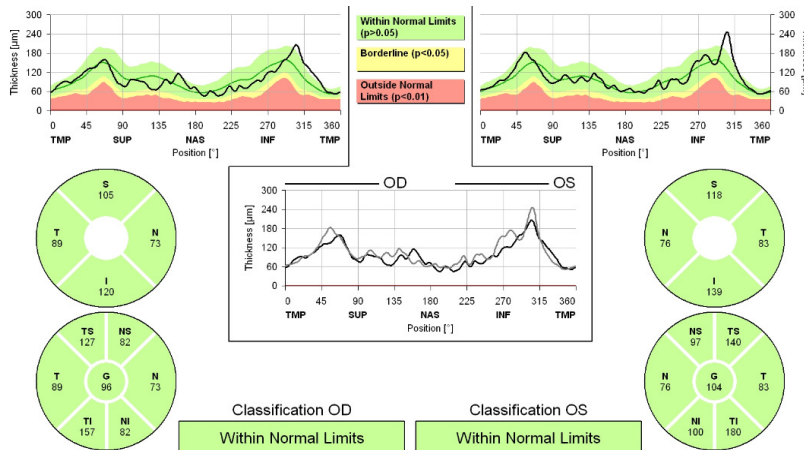
Optik koherans tomografinin aksiyel çözünürlüğü 10-20µm (mikrometre), transvers çözünürlüğü ise 20-50µm civarında olup yüksek çözünürlüklüdür(70). Minimum pupil genişliği 5mm olan hastalarda tatminkar OKT görüntüsü elde edilir. OKT ile peripapiller RSLT kalınlığı ölçümü, optik diskin merkezde bulunduğu çember şeklindeki taramalar üzerinden yapılmaktadır (76). Ölçüm esnasında tarama çemberinin santralizasyonu, RSLT kalınlığının doğru saptanması açısından son derece önemlidir(73).

Ultrasonografide görüntünün ekosundan bahsedilirken, OKT'de reflektivite sözkonusudur. Işığı geriye güçlü bir biçimde yansıtan dokular OKT'de güçlü ışık sinyali verirler ve hiperreflektif olarak değerlendirilirlerken, ışığı geriye yansıtmama özelliği düşük olan vitreus gibi dokular ise hiporeflektif olarak değerlendirilirler. RSLT da hiperreflektiviteye sahip olduğu için OKT'de sınırları ve kalınlığı güvenilir

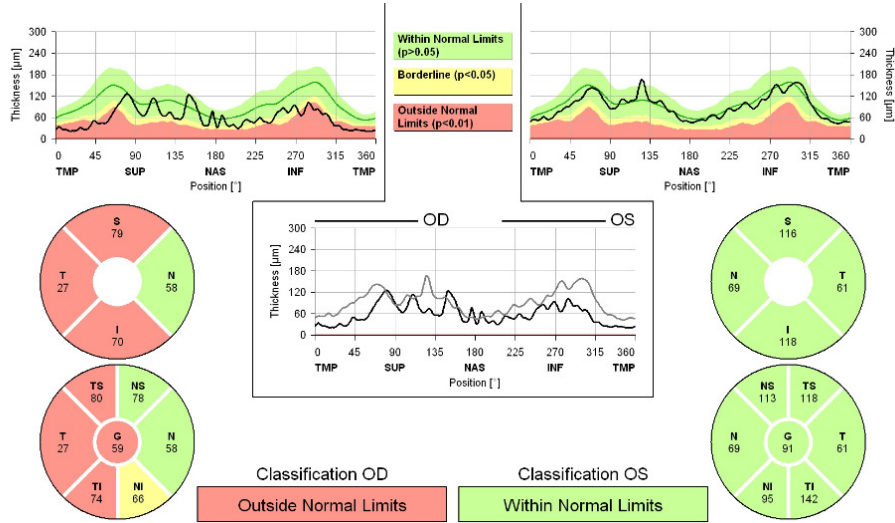
bir şekilde saptanabilir. OKT'de görüntüler B mod ultrasonda olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi bilgisayar programı aracılığıyla renklendirme yapılarak da verilebilir.

Retinanın iç yüzeyindeki yüksek yansıtıcılıkta kırmızı renkli tabaka RSLT'yi temsil eder ve normal anatomi ile uyumlu olarak RSLT kalınlığının optik diske yaklaştıkça arttığı izlenir. OKT'deki normal RSLT kalınlık paterni, optik sinir başının kalın RSLT kısımlarının superior ve inferior kadrantlara denk gelmesi nedeniyle tipik olarak "çift hörgüç" görünümündedir (78,79,80,81,82). Sağlıklı bir makula ve optik sinirden elde edilen OKT görüntüsü incelendiğinde, fovea karakteristik çukurluğu ile kolayca fark edilir. RSLT kalınlığı ölçümüyle superior, inferior, nasal ve temporal kadrantların ayrı ayrı kalınlıkları, bununla birlikte tüm optik diskin ortalama kalınlığı kantitatif olarak saptanır ve grafiksel olarak numerik formatta sunulur. Sonuçlar cihazın veri tabanında bulunan normal değerler ile karşılaştırılabilir ya da sağlıklı populasyondaki kalınlık varyasyonunu içeren normatif veri tabanı ile kıyaslanarak da değerlendirilebilir (77).

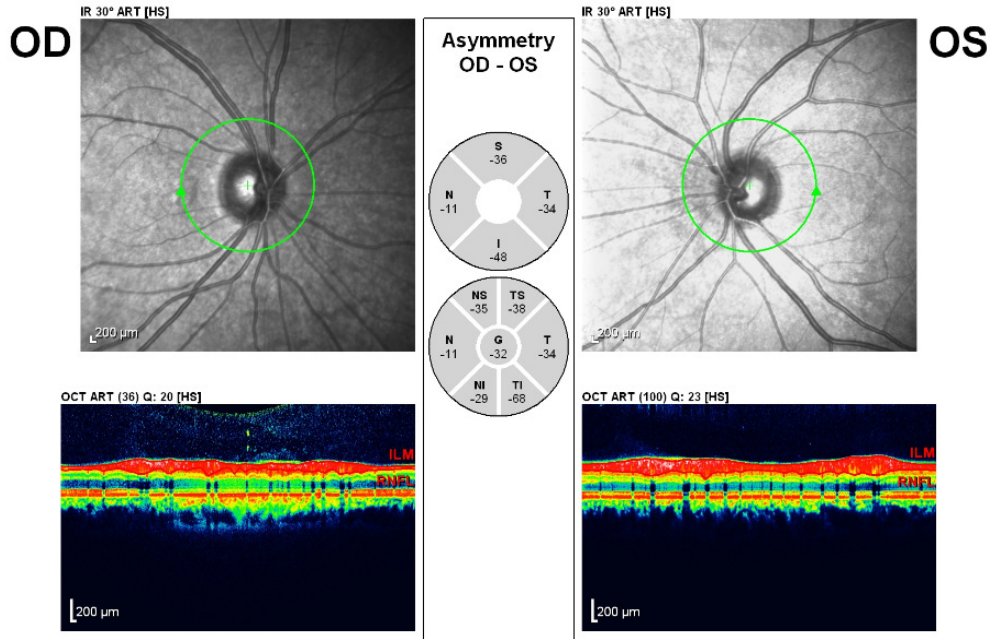
Hastanın yaşına göre normalden ne kadar sapma gösterdiğini renk kodlu grafikler vasıtasıyla sunar. Beyaz ve yeşil bantlar normal, sarı sınırdaki değerleri gösterir. Sağlıklı populasyonun %5'i yeşilin üstündeki beyaz, %90'ı yeşil, %4'ü sarı ve %1'i ise kırmızı bantta yer alır (72,73).



Şekil 3: 30 y, sağlıklı bir olgunun optik koherans tomografi ile ölçülen RSLT kalınlık analizi sonuçları, normal sınırlarda OKT incelemesi



Şekil 4: 34 y MS tanılı kronik ON'li olgunun optik koherans tomografi ile ölçülen RSLT kalınlık analizi sonuçları gösterilmiştir. Hastanın sağ gözünde özellikle temporal bölgede belirgin RSLT kalınlığında incelmeye (kırmızı renkle belirtilmiş) izleniyor.



Şekil 5: 34 y, MS tanılı kronik ON'li olgunun OKT ile optik disk çevresinden elde edilen kesitsel anatomik görüntülemesinde sağ gözde RSLT kalınlığı incelmeye izleniyor.

III.6. Difüzyon Tensor Görüntüleme

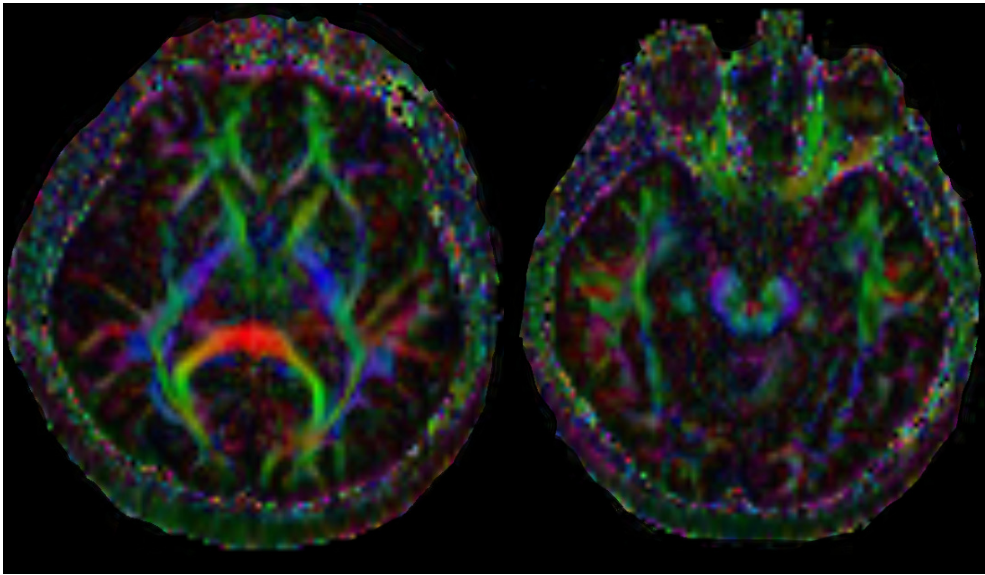
Difüzyon serbest moleküler hareket sonucu oluşan bir olaydır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) su protonlarının serbest hareketlerini belirlemek üzere tasarlanmıştır. Su protonlarını işaretleyen non-invaziv manyetik gradyentler uygulanır. Bu teknikle farklı difüzyon kodlama dereceleri ile bir seri görüntü oluşturulur. Difüzyon kodlama derecesi b-değeri ile gösterilir. Sıfır b-değeri difüzyon kodlamanın olmadığı, BOS sinyalinin yüksek olduğu konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntüye denk düşer. Farklı b-değerlerinde sinyal intensitesindeki değişiklik hızında bulunan farklılıklar su difüzyonunun sayısal ölçümünü veren apparent diffusion coefficient (ADC) değerinin hesaplanmasını sağlar. Difüzyon görüntüleri üç ortogonal düzlemde(x,y,z) difüzyon gradiyentinin uygulamasıyla elde edilir. Difüzyon gradiyentlerinin üç ortogonal düzeyde uygulamasından elde edilen görüntüler toplanır ve hesaplanan ADC görüntüleri ve DAG'ın her ikisi içinde ortalama bir görüntü şeklinde gösterilir (Neurology in clinical practice, s:525-526, 2012).

Difüzyon tensor görüntüleme(DTG) beyaz cevher yolaklarının in vivo görüntülenmesini sağlamıştır. Beyaz cevher traktusları aynı yönde uzanan akson demetlerinden oluşur. Difüzyon aksonda her yönde doğru olabilmekle birlikte özellikle akson çevresindeki hücre membranları, miyelin kılıf ve mikro yapılar difüzyona karşı bariyer oluşturur ve suyun difüzyonunu kısıtlar (97). Difüzyon tensör görüntülemenin temelinde yatan varsayım, farklı dokulardaki serbest su protonlarının Brownian hareketlerinin, beyin dokusundaki miyelince zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanmasıdır. Serbest protonlar hareket yönüne dik akson ve liflerin arasından geçerken yavaşlar. Böylece beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki difüzyon en fazla olurken, onlara dik yönde olan difüzyon en az olur. Serbest su protonlarının uygulanan difüzyon gradyanı boyunca yaptığı hareket ADC ile ölçülebilir. Difüzyondaki bu yön egemenliği anizotropi olarak isimlendirilir ve beyaz cevher yapılarının yapısal bütünlüğüne bağlıdır.

Difüzyon tensor bir yöndeki çapı o yöndeki difüzyonu belirleyen ve major aksı maksimum difüzyon yönünde bulunan bir elips olarak düşünülebilir. Üç

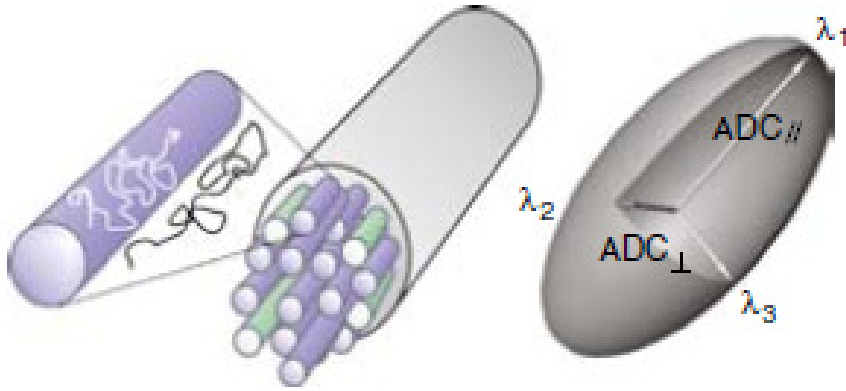
boyutlu elipsin büyüklüğü ve oryantasyonunu tam olarak tanımlamak için en az altı uzaysal yön boyunca difüzyon sabitlerinin ölçülmesi gereklidir. Gerekli altı parametre elipsin şeklini belirleyen üç “eigendeğer” ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) ve elipsin oryantasyonunu belirleyen üç eigenvektördür. Böylece her imaj pikselinde difüzyon elipsoidinin görüntü ve oryantasyonu belirlenerek farklı uzaysal yönlerde difüzyon ölçülmüş olur. Bu incelemeler sonrası gerekli hesaplamaların yapılmasıyla görüntüler elde edilir.

DTG’de beyaz cevher gri cevherden daha parlak yani daha anizotropik görülür. Aksonal dansite, miyelinizasyon ve aksonal bütünlük difüzyon anizotropisinin derecesini etkiler. Renkli haritada fraksiyonel anizotropi ile belirlenen her bir ortogonal akstaki(sol-sağ, antero-posterior ve kraniyokaudal) primer eigenvektörün projeksiyonu farklı renkler ile kodlanabilir. En yaygın kabul gören yön belirleme şemasında sol-sağ yön kırmızı, anterior posterior yön yeşil ve kraniyokaudal yön mavi olarak işaretlenir. (Neurology in clinical practice,s:528, 2012) Aksonal membran permeabilitesini değiştiren herhangi bir patoloji difüzyon tensor indekslerinde değişikliğe yol açar(98). Sonuç olarak ortalama moleküler hareketin göstergesi olan mean diffüzyon(MD) artışı ve difüzyonun yön egemenliğinin göstergesi olan fraksiyonel anizotropi(FA) azalması ortaya çıkar (85).



Şekil 6: Difüzyon tensor görüntüleme ile elde edilen görüntüler, anteroposterior yönde seyreden optik sinir yeşil renkte izleniyor.

Bundan başka DTG ile aksiyal difüzyon (λ_{\parallel}) ve radyal difüzyon λ_{\perp} da ölçülebilir. Aksiyal difüzyon paralel difüzyon olarak, radyal difüzyon perpendicular(dik) difüzyon olarak da isimlendirilebilmektedir. Aksiyal difüzyon aksona paralel olarak gerçekleşen suyun difüzyonunu gösterirken, radyal difüzyon aksona dik olarak gerçekleşen difüzyonu tanımlamak için kullanılır. Sağlam aksonda aksiyal difüzyon, radyal difüzyona göre daha fazladır ve böylece sinir lifi boyunca difüzyonun yön egemenliği yani fraksiyonel anizotropi ortaya çıkar. Akson boyunca difüzyonun yön egemenliğinde aksonal transport, miyelin kılıfın bütünlüğü, nöronun matur veya immatur oluşu etkili olmakla birlikte esas olarak yön egemenliğini aksonal membranın bütünlüğü belirlemektedir. Aksonal membranın bütünlüğünün bozulduğu durumlarda radyal difüzyon artmakta, aksiyal difüzyon azalmakta ve böylece fraksiyonel anizotropi de azalma meydana gelmektedir.



Şekil 7: Sağda bir difüzyon elipsoidi izlenmektedir.

Paralel difüzyon (λ_{\parallel}) λ_1 radyal difüzyon (λ_{\perp}) $\lambda_{2,3}$ ile gösterilmiştir (129)

MS'li hastalarda yapılan çalışmalarda kronik T-1 hipointens lezyonlar T-1 izointens alanlarla karşılaştırılmış ve lezyonlarda MD artmış saptanırken FA azalmış bulunmuştur.(87,88)

Optik sinirin anatomik olarak ayrı bir yapı olmaları ve hemen hemen pür bir beyaz cevher traktusundan oluşmaları DTG incelemelerinin yapılması için avantajlı bir yapı olmasına yol açmaktadır. Optik sinir fonksiyonları günümüzde güvenilir bir

şekilde klinik ve elektrofizyolojik yöntemlerle incelenebilmektedir. Ayrıca ON lezyonları yağ baskılı MRG'de gösterilebilmektedir.

Optik sinirlerin BOS ve orbital yağ dokusu ile çevrili küçük, mobil yapılar olmaları difüzyon tensor görüntülemeye bir takım zorluklara yol açmaktadır. Difüzyon görüntüleme su moleküllerinin mikroskopik hareketlerine duyarlı olduğu gibi göz hareketiyle ortaya çıkan makroskopik hareketlerden de etkilenmektedir(99). Bu nedenle optik sinir gibi küçük yapıların değerlendirilmesinde yüksek çözünürlük daha iyi sonuçlar vermektedir. (92)

Daha önce yapılan bir çalışmada optik nevrit geçirmiş olan hastaların etkilenmiş gözlerinin optik sinirlerinden yapılan ölçümlerde etkilenmemiş ve sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin mean difüzyon (MD) artışı, FA azalması saptanmıştır. MD artışı ve FA azalması GUP'ta ölçülen amplitüd azalmasıyla korele bulunmuş ve aksonal hasarla ilişkilendirilmiştir.(89)

Ayrıca ON'li hastalarda sadece optik sinirlerde değil görme yollarının diğer kısımlarında da difüzyon değişiklikleri gösterilmiştir. MS'li hastaların optik radyasyonlarından ölçülen FA değerleri retinal hasar ve görsel dizabiliteyle korele bulunmuştur(90). Ayrıca DTG değişiklikleri görsel dizabilitenin öngörücüsü olabilir. FA değerlerinde ve optik sinirlerin volumündeki azalmanın unilateral akut optik nevrit atağı geçirmiş hastaların 4 yıl sonraki görsel dizabilitelerinin öngörücüsü olabileceği belirtilmiştir(93). Klinik izole sendromlu ve nöromyelitis optikalı hastalarda da difüzyon tensor görüntüleme ile difüzyon indekslerinde değişiklikler gösterilmiştir (95,96).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, amaçlarına uygun yaklaşımlar için DEÜTF Nöroloji, Radyoloji ve Göz Hastalıkları Anabilim Dallarının işbirliği ile multidisipliner olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmada, akut ve kronik optik nevritle hastaların ve sağlıklı kontrollerin ayrıntılı klinik nörooftalmolojik incelemeleri (Görme keskinliği, renkli görme, görme alanları, göz dibi görünümü, göz hareketleri hareketleri) DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Nörooftalmoloji biriminde yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki yer alan her olguda görsel uyarılmış potansiyeller (GUP) DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı bağlı Nörosensöriyel-Nörofizyoloji laboratuvarlarında, OKT DEÜTF Göz hastalıkları polikliniğinde, beyin MRG ve difüzyon tensor görüntüleme DEÜTF Radyodiagnostik A.Dalında yapıldı ve OKT ile RSLT kalınlığı, GUP ile P100 latansı ve amplitüdü ölçüldü, Hasta grupta ayrıca kontrastlı orbita MRG incelemeleri yapıldı. DTG incelemelerinde her iki optik sinirden, optik kiyazmadan ve optik traktlardan MD ve FA ölçümleri elde edildi.

Hasta popülasyonu MS polikliniğinde ve nörosensöriyel inceleme biriminde düzenli takipleri yapılan hasta popülasyonundan seçildi. Çalışmaya alınan 26 hastanın 52 gözünün 17'sinde akut ON, 20 gözünde kronik ON söz konusuydu. 15 gözde hastalık öyküsü yoktu. Çalışmaya alınan hastalar seçilirken belirlenmiş olan çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri göz önünde bulunduruldu.

I.ON'li hastaların çalışmaya alınma kriterleri

MS tanısı almış hastalar için 18-55 yaşları arasında olma,

MS olduğu bilinmeyen hastalar için 40 yaşından küçük olma ve serebrovasküler olaya yatkınlık açısından risk faktörü bulunmaması,

Akut ON tanısı için atağın başlangıcından itibaren en fazla 21 gün geçmiş olması ve atak tedavisi başlanmamış olması,

Kronik ON tanısı için etkilenen göz için optik nevrit atağının üzerinden en az 2 ay geçmiş olması olarak belirlendi.

II. ON'li hastaların dışlanma kriterleri;

17 yaşından küçük, 55 yaşından büyük olma,

Glokom veya başka bilinen retinal hastalığı olması ya da başka bir göz hastalığı olması

Yüz boşluklarını etkileyen enflamatuar hastalığa bağlı ON geçiriyor olma,

İskemik ya da herediter/dejeneratif optik sinir hastalığı olma,

Serebral hastalık için risk faktörü oluşturan sistemik hastalığın olması (DM,HT)

Nörodejeneratif hastalık olması,

Araştırmaya uyum gösterememe, olarak belirlendi.

Kontrol grubu, bireyleri hastalar ile benzer yaş grubu içinde, nörolojik ya da sistemik hastalığı olmayan yapılan nörolojik ve nörooftalmolojik muayeneleri normal saptanan sağlıklı gönüllülerden seçildi. 13 sağlıklı kontrol bireyi çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bireylerin herbirine difüzyon tensor görüntüleme, OKT, kranial MRG, GUP incelemeleri ve ayrıntılı nörooftalmolojik muayene yapıldı. Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda değerlendirmeler yapılmadan önce tüm olgulara yapılacak incelemelerle ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve onamları alındı.

III.Nörooftalmolojik değerlendirme

ON'li hastaların ayrıntılı nörolojik ve nörooftalmolojik muayeneleri DEÜTF Nörooftalmoloji Biriminde yapıldı. Muayenelerin tümü aynı ortamda ve aynı koşullarda yürütüldü. Görme keskinliği(GK) 1/10'lik Snellen eşeli ile değerlendirildi. Gerekli durumlarda pinholl kullanılarak refraksiyon kusurlarının düzeltilmesi sağlandı. Olguların görme keskinlikleri 10/10 olanlar normal, 9/10 olanlar hafif, 5-8/10 olanlar orta, 4/10 ve altı değerler için ağır görme yitimi olarak değerlendirildi. Renkli görme İshihara testi kullanılarak yapıldı. Hastaların 21 İshihara levhasından, okuyabildikleri rakam sayısı renkli görme ölçüm sonucu olarak kaydedildi. Standart ışık koşullarında karanlık odada pupiller izokori ve pupil feneri ile direk ve

indirek pupil ışık reaksiyonları değerlendirildi. Pupillalar ve reaksiyonlarının değerlendirilmesi loş bir odada karanlık adaptasyonu için bir dakika bekledikten sonra yapıldı. Pupil feneri ile ışık 10 cm mesafeden her bir göze 3 sn olacak şekilde uygulandı ve olabildiğince hızlı bir şekilde diğer göze geçildi. Görme alanı muayenesi nörooftalmoloji biriminde kampimetrik olarak yapıldı. Görme alanı normal, alan defektleri skotom, konsantrik daralma, altitudinal defekt, hemianopi, sektörel defekt ve total kayıp olarak kaydedildi. Direkt oftalmoskopi ile göz dibi her bir göz için ayrı değerlendirildi, pupil dilatasyonu yapılmadı, muayene yapılan ortam karartılarak maksimum pupil dilatasyonu sağlandı. Optik disk, periferik retina ve makula ayrıntılı değerlendirildi. Özellikle optik diskte, papillit ile uyumlu ya da optik atrofiyi işaret eden görünüm olup olmadığı belirlendi. Ayrıca, görme bozukluğunun oküler motor bozukluktan kaynaklanmadığını belirlemek üzere rutin nörooftalmolojik bakının bir parçası olarak primer pozisyon ve ekzantrik bakışlarda (horizontal ve vertikal planda) konjuge bakış hareketleri ve tek göz hareketleri, istemsiz göz hareketleri, çift görme, oküler dismetri, göz küresi ve göz kapaklarının durumu değerlendirilerek oküler motor sistem hakkında bilgi edinildi.

IV.Beyin MRG:

Multiple skleroz polikliniği ve nörooftalmoloji laboratuvarı tarafından izlenen hastaların ve kontrollerin MRG'lerinin tümü 1.5 Tesla cihaz kullanılarak elde edildi. Her hastaya beyin MRG ve orbita MRG ve DTG incelemeleri yapıldı. Kontrol grubunun ise bir kez aksiyal T1, aksiyal T2 , aksiyal FLAIR sekanslarını ve DTG incelemelerini içeren beyin MRG incelemesi alındı. Hastaların MRG'leri pre ve postkontrast olarak iki kez değerlendirildi. MRG incelemelerinde teknolojik olarak aşağıdaki sıra ile kesitler elde edildi.

1- Aksiyal Turbo Spin Eko (TSE) dual eko: TR/TE:2200/20 ms; 2200/200 ms. Kesit kalınlığı 3 mm, FOV: 230 mm, kesit kalınlığı 4 mm, NSA 2.

2- Sagittal FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)

TR/TE:6000/120 ms, IT 2000 ms; Kesit kalınlığı 3 mm, FOV: 250 mm, kesit kalınlığı 3 mm, NSA 2.

3- Pre ve post-kontrast (intra-venöz 0.1 mmol/kg gadolinium-DTPA)

TR/TE:596/15 ms; Kesit kalınlığı 5 mm, FOV: 230 mm, kesit kalınlığı 5 mm, NSA2

4- Post kontrast manyetizasyon transfer kontrastlı aksiyal T1

TR/TE:500/15 ms; Kesit kalınlığı 5 mm, FOV: 230 mm, NSA 2.

5- Post kontrast aksiyal planda 3 boyutlu gradient eko T1

TR/TE:25/6.2 ms; yatış açısı 30°, Kesit kalınlığı 1 mm, FOV: 230 mm, NSA 1.

V.Orbita MRG:

Transvers T1

Transvers T2

Koronal yağ baskılamalı T2

Post kontrast yağ baskılamalı transvers T1

Post kontrast yağ baskılamalı koronal T1

VI. Difüzyon Tensor Görüntüleme

Aksial planda TE:90 ms matriks:112 rekonstrüksiyon:128 FOV:230 mm 5 mm kesit kalınlığında 24 kesit, b değerleri 0 ve 1000 alınarak MR ünitesindeki DTG protokolüne göre görüntüler elde edildi. Elde edilen görüntüler üzerinden anizotropik imajlarda FA ve DTG traktografi modülleri ile görüntüler elde edildi. Hastaların ve kontrol grubunun hepsinin bir kez DTG protokolüne uygun MRG'leri yapıldı.

VII.Görsel Uyarılmış Potansiyeller

Olgularda görsel uyarılmış potansiyel incelemeleri (GUP), karanlık ve sessiz bir odada yapıldı. Ege Nöroimmunoloji Derneği'ne ait "MEB-9204T" marka EMG-EP cihazı kullanıldı. Cihazın GUP için normal değerleri $105,43 \pm 6.27$ msn idi. Tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubuna GUP incelemesi yapıldı. İşlem sırasında hastalara yaklaşık 100 cm uzaklıktan 16, 32, 60 sn görsel açılı siyah-beyaz dama

taşı paternlerinin değişimi ile görsel uyarı verildi. Biyoelektriksel sinyaller hazırlanmış programa uygun olarak 25.000 keze kadar büyütüldü, sinyal filtreleri 1-100Hz'e ayarlanmıştı ve gürültü otomatik olarak dışlanıyordu. Görsel stimulus olarak kullanılan dama taşı değişim paterninin stimulus frekansı 1.9Hz idi. Kayıt için gümüş kaplı disk elektrotlar kullanıldı. İnter elektrot sinyalleri direnci 3kW'ın altında tutuldu. Kayıt elektrotları uluslararası 10-20 EEG elektrot yerleştirme sistemine göre Oz'ye yapıştırıldı. Kayıtlama için oksipital korteks üzerindeki aktif elektrot (Oz) ile, frontal bölgedeki referans elektrot (Fpz) tarafından yapıldı. Uyarım sonrası elde edilen potansiyellerin değerlendirilmesi için 300 msn süpürme zamanı kullanıldı. Elde edilen traseden P100 dalgası belirlenerek tepe latans ve P100 amplitüdü ölçüldü. Değerlendirmeye P100 latansı ve amplitüd değerleri alındı.

VIII.Optik Koherans Tomografi

Hasta ve sağlıklı gruba, oftalmoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan "Stratus Optical Coherence Tomography version 6.0.2 (Carl Zeiss Méditee)" marka optik koherans tomografi (OKT) cihazı ile retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizi yapıldı. Bu ölçüm için "Fast RNFL thickness " protokolü kullanıldı. Protokole uygun olarak optik disk çevresinde çapı 3.4 mm olan, diski merkez alan 360 dairesel tarama yapıldı. Bu analiz yöntemi ile bütün gözler için hem ortalama hem de dört kadrana (superior, nazal, inferior, temporal) ait sinir lifi kalınlıkları mikrometre (μm) değerinde otomatik olarak hesaplandı. Ölçüm süresince video monitöründen izlenerek, gerektiğinde çekim tekrarlanarak, hastanın fiksasyon noktasının işaret noktasında sabit kalması sağlandı. Hastalara ve sağlıklı gruba tek ölçüm yapıldı.

IX.İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlendirme için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı tabloları ortalama, standart sapma, niteliksel değişkenlerin tanımlayıcı verileri sayı ve yüzdesi olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-wilk ve Kolmogrow-Smirnov testleriyle değerlendirildi. Farklı tetkikler sonucu elde edilen verilerin korelasyonlarının

incelenmesinde normal dağılım koşulunu sağlanmayanlar Spearman korelasyon analizi ile, sağlayanlar Pearson korelasyon analiziyle değerlendirildi. Normal dağılmayan değişkenlerin ikiden çok bağımsız grup için farklarının karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıp alfa anlamlılık seviyesi Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Normal dağılım sergileyen ikiden çok bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında varyanslar homojen dağılıyor ise ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesi için post-hoc Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız ikili grupların değerlendirmesi için t testi kullanıldı. Levene testi ile varyansların eşitliği incelendi ve uygun p değeri seçildi.

BULGULAR

Bu çalışmada akut ve kronik optik nevritle hastaların ve sağlıklı kontrollerin ayrıntılı klinik nörooftalmolojik incelemeleri yapıldı. Görme keskinliği, renkli görme, görme alanları, göz dibi görünümü, göz hareketleri hareketleri incelendi. Hastaların ayrıntılı nörolojik değerlendirmeleri yapılarak EDSS skorları hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunda yer alan her olguya görsel uyarılmış potansiyeller (GUP), OKT, beyin MRG ve difüzyon tensor görüntüleme ve OKT ile RSLT kalınlığı, GUP ile P100 latansı ve amplitüdü ölçüldü, Hasta grupta ayrıca orbita MRG incelemeleri yapıldı. Hastaların MRG'leri pre ve postkontrast olarak iki kez değerlendirildi. Çalışmanın özünü oluşturan DTG incelemeleri her iki optik sinirden, optik kiyazmadan ve optik traktlardan MD ve FA ölçümleri elde edildi. Çalışmada, çoğu MS (RRMS, SPMS) ve klinik izole sendrom formlarında olan bu olgularda gruplar arasında saptanabilecek farklılıklara göre (a) tanı ve ayırıcı tanı açısından özellikle DTG'nin katkısının ve diğer yöntemlere üstünlüğünün olup olmadığının belirlenmesi (b) akut ve kronik ON'ler arasında saptanabilecek farklılıkların hastalık patoloji, patogenez ve prognozuna katkısının irdelenmesi ve (c) DTG'nin günlük pratiğe katkısının irdelenmesi amaçlandı.

I. Demografik Özellikler

Akut optik nevritle grubun yaş ortalaması $34\pm 8,67$, kronik optik nevritle grubun yaş ortalaması $32\pm 8,82$, kontrol grubunda $29\pm 5,44$ olarak bulundu. Akut ON'li hastaların %86,7'si, kadın %13,3'ü erkek, kronik ON'li hastaların %76,5 kadın, %24,5'i erkek, sağlıklı kontrollerin %53,8'i kadın, %46,2'si erkek olarak belirlendi.

Akut ON'li hastaların %29,4'ü klinik izole sendrom, %52,9'u RRMS, %17,6'sı nöromyelitis optika (NMO) iken, kronik ON'li hastaların %15'i klinik izole sendrom, %70'i RRMS, %5'i sekonder progresif MS, %10'u NMO tanısı ile izleniyordu.

Akut ON'li hastaların çalışmaya alınma sürelerinin ortalaması $11,70\pm 5,34$ gün, kronik ON hastalarının semptomlarının başlamasından çalışmaya alınana kadar geçen süre minimum 2,5 ay olmak üzere ortalama $28,73\pm 28,27$ ay saptandı. Akut ON'li hastaların ilk demiyelinizan atak semptomlarının başlamasından itibaren geçen süre $34,7\pm 47,5$ ay, kronik ON'li hastaların $41,11\pm 35,5$ ay bulundu.

Tablo 1 Demografik Özellikler

	Akut ON	Kronik ON	Kontrol Grubu
YAŞ	34±8,67	32±8,82	29±5,44
CINSİYET	%86,7 KADIN %13,3 ERKEK	%76,5 KADIN %24,5 ERKEK	%63,8 KADIN %36,2 ERKEK

II. Atak sayısı, ortalama EDSS skoru ve BOS bulguları

Akut ON'li grupta MS'li hastalar için ortalama atak sayısı 2,64±1,93, kronik ON'li grupta 3,52±2,58 olarak saptandı. EDSS skoru ortalaması akut ON'li grupta 2,35± 1,29, kronik ON'li grupta 2,63 ±1,57 bulundu. Akut ON'li grubun %64,7'sinde OKB pozitif, kronik ON'li grubun %61,1' inde OKB pozitif saptandı.

Tablo 2. Atak Sayısı, EDSS Skoru ve BOS Bulguları

	Geçirilen ataklarının sayısı	EDSS skoru	Oligoklonal bant pozitifliği
Akut ON	2,64±1,93	2,35± 1,29	%64,7
Kronik ON	3,52±2,58	2,63 ±1,57	%61,1

III. Nörooftalmolojik Bulgular

Pupiller anormallikler anizokori ve afferent pupil reaksiyon defekti(unilateral RAPD ya da bilateral APD olarak görüldü. Pupiller anizokori hasta grupta %38,46 saptandı. Anizokori akut ON'li hastalarda % 35,2, kronik ON'li hastalarda %50 olarak belirlendi. Akut ON'li hastalarda RAPD %70,6, bilateral APD %29,4 saptandı. Kronik ON'li hastaların RAPD %55, bilateral APD %40 saptandı.

Tablo 3. Pupiller Anormallikler

	Anizokori	RAPD	Bilateral APD
Akut ON	% 35,2	% 70,6	% 29,4
Kronik ON	% 50	% 55	% 40

Göz dibi incelemesinde akut ON'li hastaların %17,8'inde optik atrofi, %38,8'unda temporal solukluk, %11,2'sinde papilödem saptanırken %27,8'i normal olarak değerlendirildi. Kronik ON'li hastaların %30'unda optik atrofi, %40'ında temporal solukluk saptanırken %30'unun göz dibi incelemesi normal olarak değerlendirildi.

Tablo 4. Göz Dibi Bulguları

	Optik Atrofi	Temporal Solukluk	Papilödem	Normal
Akut ON	%17,8	%38,8	%11,2	%27,8
Kronik ON	%30	%40	%0	%30

Görme alanı incelemelerinde akut ON hastaların %23,5'inde konsantrik daralma, %23,5'unda santral skotom, %5'inde sentroçekal skotom saptanırken, %53'ü normal olarak bulundu. Kronik ON hastaların %15'inde konsantrik daralma, %5'inde santral skotom, %5'inde sentroçekal skotom genişlemesi saptandı.

Tablo 5. Görme Alanı Bulguları

	Konsantrik Daralma	Santral Skotom	Sentroçekal skotom	Normal
Akut ON	%23,5	%23,5	%5	%53
Kronik ON	%15	%5	%5	%75

Hastaların 21 İshihara levhasından, okuyabildikleri rakam sayısı renkli görme ölçüm sonucu olarak kaydedildi. Renkli görme akut ON'li hastalarda $12,7 \pm 9,8$ kronik ON'li hastalarda $19,0 \pm 4,1$ saptandı.

IV.Görme keskinliği bulguları

Tablo VI'dan anlaşılacağı üzere en düşük GK değerleri akut optik nevit olgularındadır. Akut ve kronik ON'li gözlerde görme keskinliği, sağlıklı kontrol grubunun ve hasta grubun klinik olarak etkilenmemiş gözlerine göre anlamlı azalmış saptanmıştır ($p<0,01$).

Tablo 6. Görme keskinliklerinin ortalama değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
GK hasta	38	,00	1,00	,6605	,36431
GK akut ON	17	,00	1,00	,5294	,41498
GK kronik ON	20	,20	1,00	,7600	,29092
GK normal optik sinir	26	1,00	1,00	1,0000	,00000
GK hasta etkilenmemiş optik sinir	15	,80	1,00	,9733	,05936

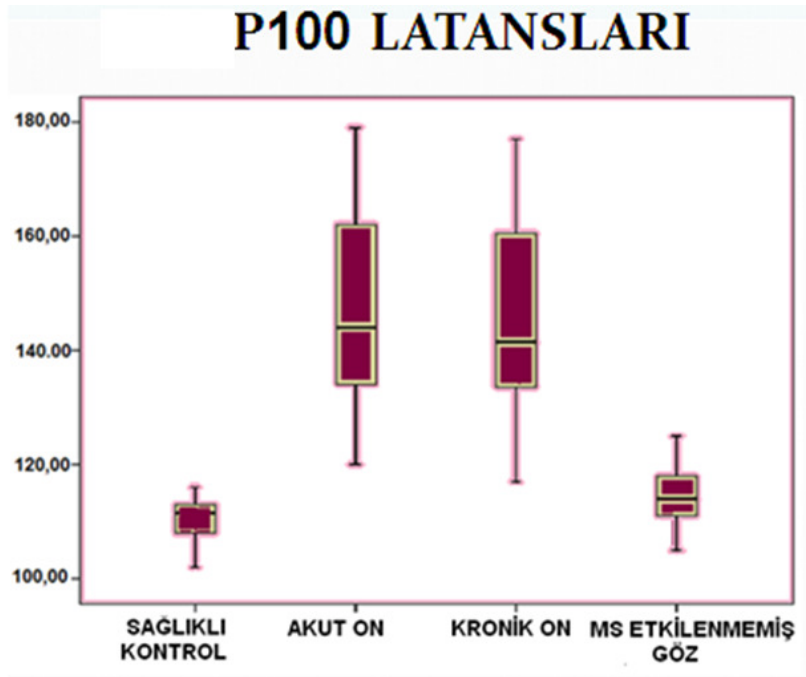
GK: görme keskinliği

V.Görsel Uyarılmış Potansiyel (GUP) bulguları

Tablo IV ve V'den anlaşılacağı üzere GUP P100 amplitüd ve latans ölçümleri ve görme keskinlikleri hasta ve sağlam grup arasında anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0,01$).

Tablo 7. GUP incelemelerinde elde edilen P100 latans değerleri

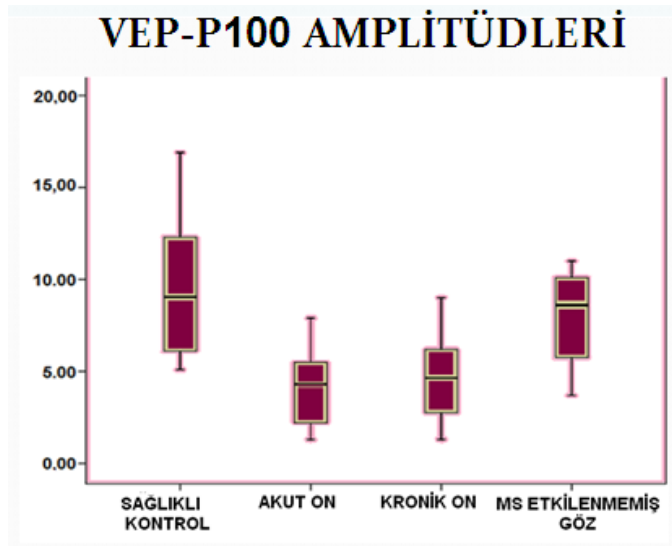
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
P100 latans hasta	37	117,00	179,00	146,5405	17,82
P100 latans akut ON	17	120,00	179,00	148,5294	19,00
P100 latans kronik ON	20	117,00	177,00	144,8500	17,07
P100 latans normal optik sinir	26	102,00	116,00	110,6154	3,919
P100 latans hasta etkilenmemiş optik sinir	16	105,00	132,00	115,1875	6,482



Şekil 8: Farklı gruplarda P100 latans değerlerinin dağılımı ve ortalamaları

Tablo 8. GUP incelemelerinde elde edilen P100 amplitüd değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
P100 amplitüd hasta	37	1,30	11,50	4,4162	2,33089
P100 amplitüd akut ON	17	1,30	11,50	4,3647	2,67604
P100 amplitüd kronik ON	20	1,30	9,00	4,4600	2,06382
P100 amplitüd normal optik sinir	26	5,10	16,90	9,1923	3,26765
P100 amplitüd hasta etkilenmemiş optik sinir	16	3,70	11,00	7,8438	2,47412



Şekil 9: Farklı gruplarda P100 amplitüd değerlerinin dağılımı ve ortalamaları

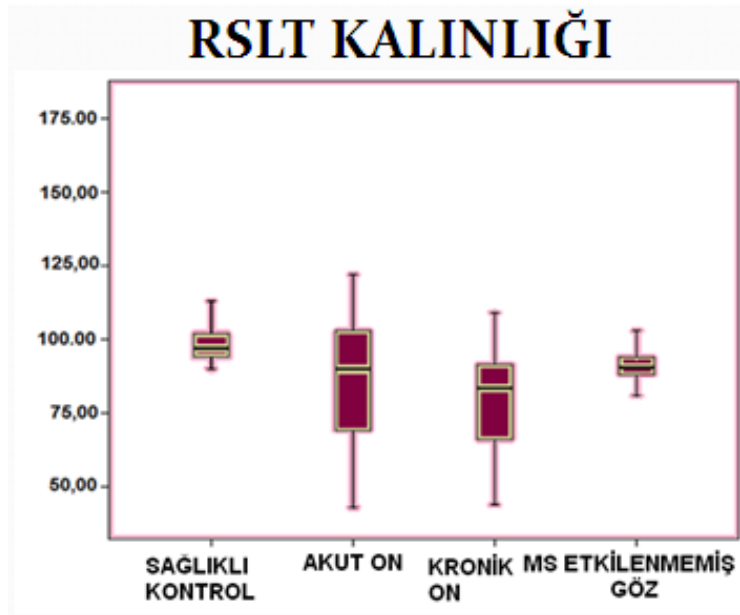
VI. Optik Koherans Tomografi Bulguları

Retinal sinir lifi tabakası kalınlığı hasta grupta, kontrol grubuna göre özellikle kronik optik nevritli grupta daha belirgin olmak üzere anlamlı azalmış saptanmıştır. ($p < 0,05$). Akut ON'li iki hastada anterior ON saptanmıştır. Bu hastalarda ödem nedeni ile RSLT kalınlığında artış saptanmış olup bu iki hastanın RSLT kalınlıkları

sırasıyla 167 μm ve 122 μm ölçülmüştür. Bu iki hastanın verileri hesaplamaya katılmadığı takdirde geriye kalan akut ON'li gözlerin RSLT kalınlığı ortalamaları 82,7 μm saptanmıştır. Tablo VI da tüm kadranlardan ölçülen RSLT kalınlıklarının ortalama değerleri görülmektedir

Tablo 9. OKT incelemesinde elde edilen ortalama RSLT kalınlığı değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
RSLT kalınlığı hasta	38	43,00	167,00	89,7059	29,01888
RSLT kalınlığı akut ON	17	43,00	167,00	90,5000	30,38624
RSLT kalınlığı kronik ON	20	44,00	109,00	78,9000	17,59456
RSLT kalınlığı hasta etkilenmemiş optik sinir	16	81,00	103,00	92,6250	5,73730
RSLT kalınlığı normal optik sinir	26	90,00	122,00	100,1670	8,23566



Şekil 10: Farklı gruplarda RSLT kalınlığı değerlerinin dağılımı ve ortalamaları

RSLT kalınlığı temporal kadrandaki hasta grubunda kontrol grubuna göre çok belirgin olarak azalmış saptandı ($p < 0,01$).

Tablo 10. OKT incelemesinde temporal kadrandan elde edilen ortalama RSLT kalınlığı değerleri

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma
Temporal RSLT hasta	38	22,00	98,00	50,4865	16,90763
Temporal RSLT kalınlığı akut ON	18	30,00	71,00	51,0000	13,29003
Temporal RSLT kalınlığı kronik ON	20	22,00	98,00	50,0500	19,81088
Temporal RSLT kalınlığı normal optik sinir	26	57,00	101,00	78,9583	11,41501
Temporal RSLT kalınlığı hasta etkilenmemiş optik sinir	16	36,00	89,00	66,4375	15,14802

VII. Beyin ve orbita MRG bulguları

Akut ON'li hastaların %82,4 ünde, kronik ON'li hastaların 88,9'unda beyin MRG'de supratentorial ventriküle dik ovoid T2 hiperintens lezyonlar gözlemlendi. Akut ON'li hastaların %58,8'inde, kronik ON'li hastaların %66,7'sinde infratentorial T2 hiperintens lezyonlar, akut ON'li hastaların %41,2, kronik ON'li hastaların %66,5'inde korpus kallozumda T2 hiperintens lezyonlar görüldü .

Akut ON'li hastaların orbita MRG'lerinin %43,4'ünde hiperintens lezyonlar, %11,1'inde atrofi, %22,3'ünde kontrast tutulumu, %16,7'sinde ödem saptanırken, %44,4'ü normal olarak değerlendirildi. Kronik ON'li hastaların orbita MRG'de optik sinirde%20'sinde hiperintens lezyonlar, %20'sinde atrofi gözlenirken, %60'ı normal olarak değerlendirildi. Bir başka anlatımla akut ON olgularında orbital MRG anormalliği daha yüksek oranda saptandı.

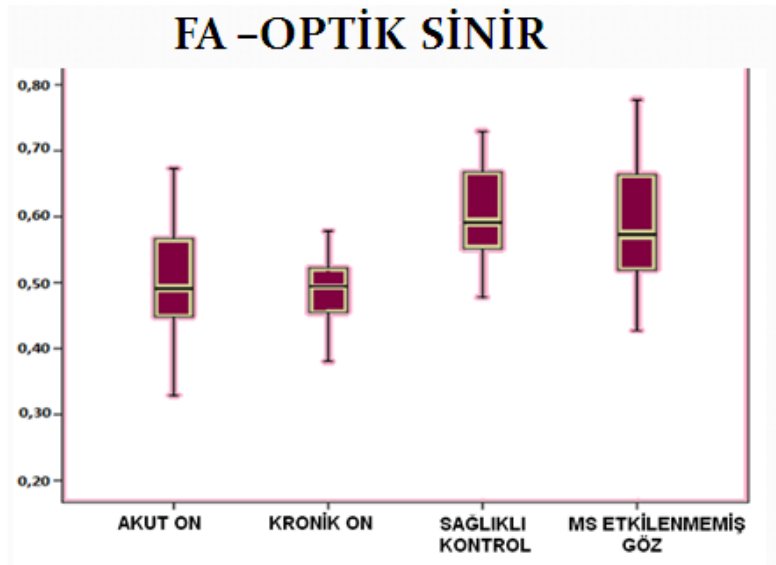
VIII. Diffüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları

VIII. a. Optik Sinir Difüzyon Tensor Götüntüleme Bulguları

Tablo 1'den anlaşılacağı üzere; Akut ve kronik optik nevritli hastalarda ölçülen fraksiyonel anizotropi(FA) değerlerinin ortalaması, bu hastaların etkilenmemiş gözlerinden ve sağlıklı kontrollerden ölçülen FA değerlerinin ortalamalarına göre anlamlı olarak azalmış bulundu($p<0,05$). Akut optik nevritli hastaların FA değerlerinin ortalaması kronik optik nevritli hastalara göre azalmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 11. Hasta ve sağlam grupta optik sinirlerden ölçülen FA değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
FA hasta	37	,22	,69	,4909	,09362
FA akut ON	17	,33	,67	,5017	,09894
FA kronik ON	20	,22	,58	,4766	,08045
FA normal optik sinir	26	,478	,729	,60158	,076352
FA hasta etkilenmemiş optik sinir	15	,43	,78	,5977	,11200

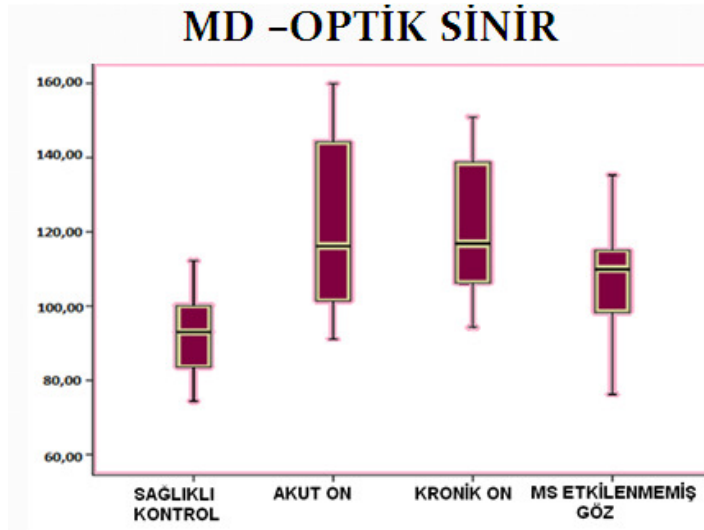


Şekil 11: Farklı gruplarda FA değerlerinin dağılımı ve ortalamaları

Tablo 2' den anlaşılacağı üzere; akut ve kronik optik nevritli hastalarda ölçülen MD değerlerinin ortalaması, bu hastaların etkilenmemiş gözlerinden ve sağlıklı kontrollerden ölçülen mean difüzyon (MD) değerlerinin ortalamalarına (p:0,01) göre anlamlı olarak artmış olarak bulundu.

Tablo 12 Hasta ve sağlam grupta optik sinirlerden ölçülen MD değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
MD hasta ON	37	91,09	159,91	121,2975	20,994
MD hasta akut ON	17	91,09	159,91	121,4539	23,822
MD hasta kronik ON	20	94,36	150,88	120,9790	18,609
MD normal optik sinir	26	74,40	112,21	92,5570	11,687
MD hasta etkilenmemiş optik sinir	15	76,20	135,25	108,4638	16,311



Şekil 12: Farklı gruplarda MD değerlerinin dağılımı ve ortalamaları

VIII. b.Kiyazmal inceleme bulguları

Kiyazmalardan ölçülen FA değerlerinin ortalamaları hasta ve sağlıklı kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken(p:0,140), MD değerleri hasta grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak artmış saptandı. (p:0,011)

Tablo 13. Kiyazmal FA değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
FA kiyazma hasta	26	,20	,65	,3668	,09882
FA kiyazma akut ON	17	,20	,65	,3578	,11516
FA kiyazma kronik ON	9	,26	,45	,3839	,05856
FA kiyazma sağlam	13	,27	,62	,4200	,11566

Tablo 14 Kiyazmal MD değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
MD kiyazma hasta	26	81,33	253,10	154,9176	42,61815
MD kiyazma akut ON	17	81,33	253,10	161,6718	47,11237
MD kiyazma kronik ON	9	94,50	182,50	142,1587	30,93085
MD kiyazma sağlam	13	83,71	155,00	115,4485	24,48585

VIII. c. Optik traktusların difüzyon tensor görüntüleme bulguları

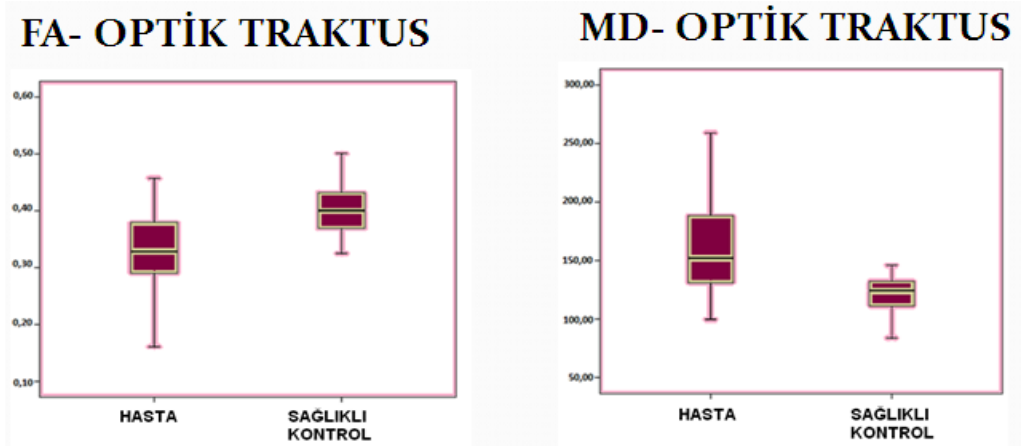
Optik traktlardan yapılan ölçümlerde hasta grupta FA değerlerinin ortalaması sağlıklı kontrollere göre azalmış (p<0,05), MD değerleri ise artmış olarak bulundu.(p:0,01).

Tablo 15. Optik traktuslardan ölçülen FA değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
FA optik traktus hasta	52	,16	,58	,3359	,08521
FA optik traktus sağlam	26	,33	,50	,4020	,05437

Tablo 16. Optik traktuslardan ölçülen MD değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
MD optik traktus sağlam	26	83,75	146,00	121,2353	14,85424
MD optik traktus hasta	52	99,66	259,00	159,5718	35,43133



Şekil 13: Farklı gruplarda optik traktuslardan ölçülen FA ve MD dağılım ve ortalamaları

IX. Optik nevrit olgularının değişik inceleme verilerinin karşılaştırılması

IX.a. Görme keskinliği temelinde yapılan karşılaştırmalar

Görme kaybının ciddiyetine göre ağır, orta, hafif etkilenme ve tam görme olarak gruplandırıldığında gruplar arasında MD, FA, RSLT, P100 latans ve amplitüdüleri açısından belirgin anlamlı istatistiksel fark saptandı. ($p < 0,01$)

Tablo 17. Görme kaybının ciddiyetine göre FA ,MD, RSLT Değerlerinin ve P100 latans ve amplitüdlerinin ortalamaları

Görme Keskinliği		N	Ortalama	Std. Sapma
Tam	FA	47	,5943	,08503
	MD	47	99,3193	12,27731
	P100latans	47	112,5208	11,77988
	P100 amplitüd	47	7,9062	3,27456
	RSLT kalınlığı hasta	47	96,7826	15,00061
Hafif	FA	9	,5191	,09796
	MD	9	115,1960	13,15718
	P100latans	9	136,3333	11,98958
	P100 amplitüd	9	4,8778	2,83319
	RSLT kalınlığı hasta	9	81,8889	19,61150
Orta	FA	9	,4697	,05203
	MD	9	124,2557	16,00366
	P100latans	9	140,8889	17,51031
	P100 amplitüd	9	6,3222	3,19052
	RSLT kalınlığı hasta	9	85,4444	21,82952
Ağır	FA	13	,4377	,10485
	MD	13	133,2543	24,71460
	P100latans	13	160,5833	9,68089
	P100 amplitüd	13	3,4083	1,97459
	RSLT kalınlığı hasta	13	78,0833	20,82594

IX.b. Orbital MRG anormallikleri temelinde yapılan karşılaştırmalar

Tablo 18 Orbital MRG’de anormallik saptanan ve saptanmayan gözlere göre FA, MD, P100 latans, P100 amplitüd ve görme keskinlikleri ortalamaları

Orbital MRG’de anormallik			FA	MD	P100 latans	P100 amplitüd	RSLT kalınlığı	GK
Akut ON	Negatif	N	7	7	7	7	7	7
		Ortalama	,4924	114,554	144,714	4,2571	93,5714	,5714
		Std. Sapma	,05938	26,0662	18,0805	1,77375	13,58746	,40297
	Pozitif	N	10	10	10	10	10	10
		Ortalama	,4782	129,6548	153,200	4,2400	87,0000	,4900
		Std. Sapma	,10695	21,79475	11,0232	3,23392	36,79976	,43063
Kronik ON	Negatif	N	12	12	12	12	12	12
		Ortalama	,5056	117,3189	141,416	5,0000	84,4167	,7667
		Std. Sapma	,07633	18,49134	13,5140	2,01088	13,62123	,24246
	Pozitif	N	8	8	8	8	8	8
		Ortalama	,4720	121,4691	146,250	4,1500	70,6250	,7625
		Std. Sapma	,11542	14,75357	20,2184	2,11458	20,45160	,35431
Sağlıklı	Negatif	N	26	26	26	26	26	26
		Mean	,6016	92,9417	110,615	9,1923	100,1670	1,0000
		Std. Deviation	,07614	10,80048	3,65598	3,26765	8,23566	,00000
Hasta diğer Göz	Negatif	N	15	15	15	15	15	15
		Mean	,5977	108,4635	115,133	7,7867	92,8000	,9800
		Std. Deviation	,11796	10,05935	6,59942	2,66749	5,89431	,05606

Tablo 8'in incelenmesinden anlaşılacağı üzere orbital MRG anormalliği olan ON olguları ile diğer incelemelerde elde edile veriler karşılaştırıldığında: Orbita MRG'lerinde anormallik saptanan gözlerde ve saptanmayan gözlere göre istatistiksel olarak anlamlı FA azalması ($p:0,04$), MD artışı ($p<0,01$), P100 latansında uzama ($p<0,01$) ve amplitüd düşmesi ($p:0,01$) ile RSLT kalınlığında azalma($p:0,02$) ve saptandı

X. Korelasyon Analizleri

Korelasyon analizlerinde akut optik nevritle hastalarda etkilenmiş optik sinirlerinden yapılan ölçümlerde FA değerleri, P100 latans ($p:0,21$) ve RSLT kalınlığı değerleri($p:0,47$) ile korele bulundu. MD değerleri, P100 amplitüdüleri ($p:0,16$), RSLT kalınlığı ölçümleri($p:0,017$) ve görme keskinlikleri($p:0,046$) ile korele bulundu. Ayrıca P100 latansları($p:0,06$) ve RSLT kalınlığı ölçümleri görme keskinlikleriyle($0,049$) korele saptandı.

Kronik ON'li hastalarda etkilenmiş optik sinirlerden yapılan ölçümlerde FA değerleri, MD($p:0,020$) ve görme keskinliği($p:0,012$) ile korele bulundu. MD değerleri, P100 amplitüdüleri($p:0,026$) ve görme keskinlikleri($p:0,014$) ile korele bulundu.

Sağlıklı kontrollerde MD ve FA değerleri korele bulundu($p:0,019$). ON'li hastaların etkilenmemiş gözlerinden yapılan ölçümlerde FA değerleri, MD, P100 latans($p:0,012$) ve amplitüdüleri ($p:0,029$) ve ayrıca görme keskinlikleri ($p:0,039$) ile korele bulundu. P100 latansları görme keskinlikleri ile korele bulundu($p<0,05$). Kiyazma ve optik traktlardan yapılan ölçümlerde hasta ve sağlıklı gruplarda MD ve FA değerleri korele olarak saptanırken, hastalık süresi ile ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

XI. Sensivite

Çalışmamızda klinik olarak ON tanısı olan gözlerde yapılan GUP incelemesinde %97 oranında anormallik saptandı. Hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde bu oran %46 bulundu. OKT sensitivitesi ON'li gözlerde %72, hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde %13 olarak saptandı.

Orbita MRG'nin sensitivitesi ON'li gözlerde %48,4 saptandı. Orbita MRG'de hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde patoloji saptanmadı.

Optik sinirlerin DTG'nin ON'li gözlerde anormalliği belirleme açısından sensitivitesi FA değerleri için %51, MD değerleri için %59 saptandı. ON'li gözlerin %62'sinde DTG anormalliği (FA azalması ve/veya MD artışı) saptandı. Hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde FA azalması %13, MD artışı %26 oranında saptandı.

Tablo 19. ON'li hastalarda optik nevrit saptanmış ve etkilenmemiş gözlerde farklı inceleme yöntemlerinin sensitivitesi

	ON Tanısı olan gözler	Hasta grup etkilenmemiş gözler
GUP	%97	%46
OKT	%72	%13
Orbita MRG	%48	%0
DTG	%62	%26

TARTIŞMA

Optik nevrit (ON), optik sinirin sıklıkla postenfeksiyöz olasılıkla otoimmün bir süreç olarak ya da daha az sıklıkla optik sinirin enfeksiyon ya da başka bir nedenle etkilenmesi sonucu ortaya çıkan enflamatuvar, demiyelinizan bir nöropatidir. İzole bir optik nöropati olarak ya da sıklıkla multipl sklerozun bir gösterisi biçiminde karşımıza çıkabilir. Multipl sklerozun gösterilerinden biri olarak, hastalığın başlangıcında bazen tek belirti olarak ya da hastalığın seyri sırasında belirtilerden biri şeklinde görülebilir. Ayrıca, özellikle aksonal dejenerasyonla ya da yine MS deki gibi demiyelinizasyon ve/ ya da aksonal dejenerasyonla giden nöromiyelitis optika'(NMO) nın bir komponenti olarak da görülebilir. Optik nevrit tanısı genellikle klinik nörooftalmolojik değerlendirme ile belirlenir. Ancak her zaman kolaylıkla optik nevrit tanısı konamayabilir. Ayrıca izole bir optik nevritin izole bir hastalık mı yoksa bir hastalığın (MS, NMO) komponenti mi olduğu konusunda karar vermek gerekebilir. Optik nevritin MS'e ya da NMO'ya dönüşüm riskinin değerlendirmesi istenebilir. Ayrıca adı geçen hastalıkların etiyolojileri ve patofizyolojilerinin aydınlatılmasında optik sinir tutuluşunun/optik nevritin incelenmesinin katkıları olabilir. Başka bir açıdan optik nevritin tedaviye yanıtının değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi gerekebilir. Bu durumlarda elektrofizyolojik yöntemler (görsel uyarılmış potansiyeller/GUP, elektroretinografi/ERG), nörogörüntüleme yöntemleri (kraniyal manyetik rezonans görüntüleme/MRG, orbital MRG, fonksiyonel MRG), beyin omurilik sıvısı(BOS) incelemeleri) ve son yıllarda optik koherans tomografi(OKT) gibi yardımcı inceleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Ancak bu güne dek bu incelemelerle tüm soruları yanıtlamaya ve gereklilikleri karşılamaya yönelik birçok çalışma yapılmasına ve birçok bilgi kazanımına karşın henüz soruların yanıtları yeterince verilmemiş ve gereksinimlerin hepsi karşılanmamıştır.

Difüzyon Tensor Görüntüleme(DTG) son yıllarda OKT'den de daha yeni bir inceleme yöntemi olarak araştırmalara konu olan, optik sinir ve diğer nöronal traktuslar gibi optik traktusu da değerlendirmeye yönelik ve gelecekte daha da yararlı olabilecek bir nöroradyolojik görüntüleme yöntemidir. Temelde

dokulardaki su moleküllerinin dokunun mikroyapısına göre değişen difüzyonunun özelliklerine duyarlı bir tekniktir. Bir araya gelmiş, adeta paketlenmiş sinir liflerinden oluşan traktus ve/ya da tüm beyaz cevher yapılarında sinir lifleri boyunca sinir liflerine paralel olarak gerçekleşen su moleküllerinin difüzyonu kolay ve hızlıdır. Ancak, lif demetinin ana eksenine dikey yönde difüzyon daha zor ve yavaştır. Doku bütünlüğünün değişik türde bozulması difüzyonda da değişikliklere yol açar. Demiyelinasyon ve aksonal dejenerasyonda da farklı difüzyon değişiklikleri olabilir. Bu düşünceden yola çıkarak temelde birincil ya da ikincil olarak etkilenen optik sinir ve/ya da traktuslarındaki difüzyon değişikliklerinin tanınmasının, patolojik sürecin ve patofizyolojinin anlaşılmasında yararlı olabileceği açıkça anlaşılabilir.

Bu çalışmada akut ve kronik optik nevritli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde DTG ile her iki optik sinirden, optik kiyazmadan ve optik traktlardan MD ve FA ölçümleri hesaplandı. Orbita MRG'leri çekildi, OKT ile RSLT kalınlığı, GUP ile P100 latansı ve amplitüdü ölçüldü, ayrıntılı klinik nörooftalmolojik incelemeleri yapıldı. Hastaların ayrıntılı nörolojik değerlendirmeleri yapılarak EDSS skorları hesaplandı. Çalışmada, çoğu MS (RRMS, SPMS) ve klinik izole sendrom (KİS) olgularında gruplar arasında saptanabilecek farklılıklara göre (a) tanı ve ayırıcı tanı açısından özellikle DTG'nin katkısının ve diğer yöntemlere üstünlüğünün olup olmadığının belirlenmesi (b) akut ve kronik ON'ler arasında saptanabilecek farklılıkların hastalık patoloji, patogenez ve prognozuna katkısının irdelenmesi ve (c) DTG'nin günlük pratiğe katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda akut optik nevritli grubun yaş ortalaması $34\pm 8,67$, kronik optik nevritli grubun yaş ortalaması $32\pm 8,82$, kontrol grubunda $29\pm 5,44$ olarak hesaplanmıştır. Akut ON'li hastaların %86,7'si, kadın %13,3'ü erkek, kronik ON'li hastaların %76,5 kadın, %24,5'i erkek, sağlıklı kontrollerin %53,8'i kadın, %46,2'si erkeklerden oluşmaktaydı. Genç erişkin çağın hastalığı olan ON'de olguların çoğu 15-40 yaş arasında olduğu, kadınlarda daha sık görülen bu tabloda K:E oranı 3:1 olduğu düşünürse çalışmamızdaki hasta populasyonu literatürle uyumlu olarak genç ve daha büyük oranda kadın hastalardan oluşmaktadır. (19)

Çalışmamızda akut ON'li hastaların çalışmaya alınma sürelerinin ortalaması $11,70 \pm 5,34$ gündür. ON'de semptomların başlamasından sonra görme kaybı günler içinde artarak 7-10 gün içinde maksimum şiddete ulaştığı(20) ve ON atağı sonrası görme keskinliğinde düzelmelerin hastaların %79'unda üç hafta, %93'ünde beş hafta içinde başladığı düşünülürse hasta popülasyonun çalışmaya alınma zamanı akut ON'de görülen bulguları değerlendirmek için en uygun zaman dilimidir(21).

Çalışmamızda hasta grupta zengin nörooftalmolojik muayene bulguları saptanmıştır. En düşük görme keskinliği(GK), akut ON'li grupta saptanmıştır. Akut ve kronik ON'li gözlerde görme keskinliği, sağlıklı kontrol grubunun ve hasta grubun klinik olarak etkilenmemiş gözlerine göre anlamlı azalmış saptanmıştır. Demiyelinizan optik nöropatili 448 hastanın başvuru semptomlarının bildirildiği Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) 1991 sonuçlarına göre; görme keskinliği 20/15'den ışık algılaması kaybına kadar değişebilen derecede bozulur. Orantısal olarak olguların %35'inde 20/40 ya da daha iyi görme keskinliği %29'unda 20/50 ile 20/190 arasında %36'sında da 20/200'den ışık persepsiyonu kaybına değin değişen görme keskinliği kayıpları bildirilmiştir (20). Çalışmamızda olguların görme keskinlikleri 10/10 olanlar normal, 9/10 olanlar hafif, 5-8/10 olanlar orta, 4/10 ve altı değerler için ağır görme yitimi olarak değerlendirildi. Akut ON'li grupta görme keskinliği olguların %23'ünde tam saptanırken, olguların %23'ünde hafif, %6'sında orta, %47'sinde ağır görme yitimi saptandı. Çalışmada elde ettiğimiz veriler ONTT 1991 verileriyle karşılaştırıldığında akut ON'li grupta görme keskinlikleri bu çalışmada belirlenen değerlerle uygunluk göstermiştir. ON'li hastalarda yapılan bir takip çalışmasında, on yıl sonraki klinik değerlendirmelerinde olguların %74'ünde görme keskinliği 20/20, %90'ında ise 20/40'dan daha iyi saptanmıştır (30). Çalışmamızda kronik ON'li gözlerin %35'inde görme keskinliği tam saptanırken, %35'inde hafif, %10'unda orta ve %20'sinde ağır görme yitimi saptandı. Bu veriler, çalışmamızda incelediğimiz kronik ON'li hastaların literatürde bildirilen hastalara göre daha ağır derecede etkilendiğini işaret etmektedir.

Renkli görme İshihara testi kullanılarak yapılmış ve hastaların 21 İshihara levhasından, okuyabildikleri rakam sayısı renkli görme ölçüm sonucu olarak

kaydedilmiştir. Renkli görme akut ON'li hastalarda $12,7 \pm 9,8$, kronik ON'li hastalarda $19,0 \pm 4,1$ ve hastaların klinik olarak etkilenmemiş gözlerinden yapılan ölçümlerde $20,8 \pm 0,4$ saptanmıştır. Akut ON'li olguların %64'ünde diskromatopsi belirlenmiştir. Optik nevritle genellikle erken dönemde renkli görme bozulmuştur. Diskromatopsi ya da anormal renk algılaması olan hastalarda renkler donuktur ve net ayırt edilemez. ONTT 1991 sonuçlarına göre demiyelinizan ON'de diskromatopsi %88-94 oranında belirlenmiştir (20). Çalışmamızda belirlenen renk algılama bozukluğu oranları ONTT sonuçlarına göre daha düşük oranda saptanmıştır.

ON'li hastalarda düşük kontrastlarda görme keskinliği daha fazla etkilenmektedir. Görme yitimini belirlemek için kullanılan ölçme yöntemlerinden biri olan Sloan letter kartlarının kullanımı ile kontrast duyarlık ölçümü, Snellen ölçeği kullanılarak hesaplanan görme keskinliğine göre daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir (106). Ayrıca literatürde bu kartlar kullanılarak yapılan kontrast duyarlık ölçümü ile saptanan dizabilitenin, EDSS skoru(106) ve MRG'deki lezyon yüküyle de korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (125). Çalışmamızda, olguların tümünde bu kartlar kullanılmadığı için test sonuçları genel değerlendirmeye alınmamıştır. Bununla birlikte kullanılan olgularda testin yüksek sensitivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu kartlarla kontrast duyarlık testi uygulanan yedi olgunun tümünde kontrast duyarlık etkilenmiş gözlerde etkilenmemiş gözlerle göre düşük bulunmuştur. Gerçekten ilgili literatür bilgileri, kontrast duyarlık testi kullanılarak yapılan değerlendirmelerle optik sinirlerdeki etkilenmelerin daha yüksek oranda gösterilebildiğini ve görsel özürülük değerlendirmelerinin istatistik korelasyonlarında daha duyarlı sonuçlar elde edilebildiğini ortaya koymaktadır (106, 149).

Pupiller anormallikler, anizokori ve afferent pupil reaksiyon defekti (unilateral RAPD ya da bilateral APD) olarak görülmüştür. Anizokori akut ON'li hastaların % 35,2'inde, kronik ON'li hastalarda %50'sinde saptanmıştır. Akut ON'li hastalarda RAPD %70,6, bilateral APD %29,4, kronik ON'li hastalarda RAPD %55, bilateral APD %40 oranında görülmüştür. Anlaşılabileceği üzere akut optik nevrit grubunda %100, kronik optik nevrit grubunda % 95 oranında pupil reaksiyon

defekti saptanmıştır. İlgili literatürde de afferent defektlerin akut ON'li gözlerde %96, kronik ON'li gözlerde %91 oranlarında olduğu belirtilmektedir(148). Anizokori ile ilgili net bir bilgi söz konusu değildir. Ancak çalışmamızda alışlagelenin dışında hatırı sayılır oranda (%43) anizokori saptanmıştır.

Görme alanı incelemelerinde akut ON hastaların %23,5'inde konsantrik daralma, %23,5'unda santral skotom, %5'inde sentroçekal skotoma saptanmıştır. Olguların %53'ünde de görme alanları normal olarak değerlendirilmiştir. Kronik ON hastaların %15'inde konsantrik daralma, %5'inde santral skotom, %5'inde sentroçekal skotoma saptanmıştır. Literatür bilgilerimize göre muayenede sıklıkla santral skotoma ile eşlik eden konsantrik daralma şeklinde görme alanı defektleri (22). ONTT 1991 sonuçlarına göre demiyelinizan ON'li hastaların büyük bir çoğunluğunda görme alanı defekti olduğu bildirilmiştir. Etkilenmiş gözlerin %45'inde konsantrik daralma, %29'unda altitudinal defekt, %14'ünde üç kadran defekti, %12'sinde bir kadran defekti, %9'unda sentroçekal skotoma %8'inde hemianopik defekt, %7'sinde periferik rim, %7'sinde arkuat defekt ve %7'sinde santral skotoma söz konusudur. Anlaşılabileceği üzere olgularımızın yarısına yakınında (%47) görme alanı defektleri saptanmış olup ONTT'de bildirildiği gibi değişik tipte görme alanı defektleriyle karşılaşmıştır. En sık rastlanan görme alanı defektleri santral görme alanı etkilenmesi (%28,5) ve periferik konsantrik daralma(%23,5) şeklindedir.

ON'te lezyon retrobulber olup göz dibi muayenesi sıklıkla akut fazda normaldir (% 60). Optik disk başı etkilenmişse disk ödemi görülebilir (% 30-40). Bu durumda klinik tabloya anterior optik nevrit denir. Çalışmamızda olguların büyük bölümü posterior optik nevrit olarak değerlendirilmiştir. Akut dönem geçtikten sonra en erken 4-6 hafta içinde, optik sinir başı ve etrafındaki retinal sinir lifi tabakasının incilmesi ve aksonal kayba bağlı olarak göz dibinde solukluk gelişebilir(40). Çalışmamızda göz dibi incelemesinde akut ON'li hastaların %17,8'inde optik atrofi, %38,8'unda temporal solukluk, %11,2'sinde papilödem saptanırken, %27,8'i normal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda akut ON'li hastalarda anterior optik nevrit literatüre göre daha düşük oranda saptanmıştır. Ayrıca akut ON'li hastaların önemli bir kısmında(%17,8) optik atrofi

gözlemlenmiştir. Akut ON'li olgularda papil ödeminin azlığı ve optik atrofinin fazlalığı aynı gözde daha önce optik nevrit geçirildiğini düşündürmüştür. Bir başka deyişle bu hastaların önemli bir kısmında rekürren optik nevrit söz konusu olabilir.

Kronik ON'li hastaların %30'unda optik atrofi, %40'ında temporal solukluk saptanırken, %30'unun göz dibi incelemesi normal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kronik optik nöritli hastalarda literatüre göre yüksek bir oranda solukluk saptanmış olup bu kronik optik nevritli hastaların literatüre göre daha ağır etkilenmiş hastalardan oluştuğu şeklinde yorumlanmıştır.

Orbita MRG ON tanısında rutin olarak uygulanan bir yöntem olmamakla birlikte özellikle atipik vakalarda ayırıcı tanı açısından önemlidir. Optik sinirin küçük ve mobil bir yapı olması, yağ ve BOS ile çevrili olması, optik kanal ve nazal kavitenin etrafında kemik yapılar bulunması nedeniyle optik sinirin MRG ile görüntülenmesinde güçlükler ortaya çıkmaktadır. Bu zorlukları yenmek amacıyla yağ baskılama yöntemi kullanılmakta, daha hızlı sekansların alınması ve daha yüksek teslali cihazların kullanılmasıyla daha iyi bir görüntü elde edilmeye çalışılmaktadır. Çalışmamızda yağ baskılı MRG kullanıldı. Çalışmamızda akut ON'li hastalarda ise orbita MRG'lerinin %43,4'ünde hiperintensite, %11,1'inde atrofi, %22,3'ünde kontrast tutulumu, %16,7'sinde ödem saptanmış, %44,4'ü de normal olarak değerlendirilmiştir. Kronik ON'li hastaların %20'sinde orbita MRG'de optik sinirde hiperintensite, %20'sinde atrofi gözlenmiş, %60'ı da normal olarak değerlendirilmiştir. Kronik optik nevritli hastalarda atrofi daha sık saptanırken, kontrast tutan lezyon sadece akut optik nevritli hastalarda saptanmıştır Orbita MRG'de kontrast tutulumu kan beyin bariyerinin yıkılması ile ilişkilendirilmiş olup bu bulgu ON'nin akut fazında gözlenir ve kronik dönemde kaybolur.(107)

Orbita MRG'de anormallik saptanan ve saptanmayan gözlere göre diğer inceleme verileri irdelenmiştir. Orbita MRG'lerinde anormallik saptanan gözlerde, anlamlı FA azalması, MD artışı, P100 dalga latansı uzaması ve amplitüd düşmesi yanında RSLT kalınlığında incelme ve görme keskinliğinde azalma saptanmıştır. Literatürde orbita MRG'sinde optik sinir anormallikleri saptanan hastaları diğer inceleme yöntemleri ile birlikte değerlendiren bu denli ayrıntılı bir çalışma

bulunmamaktadır. Bununla birlikte, Youl ve ark.nın 1991 yılında yaptığı bir çalışmada orbita MRG incelemesinde, optik sinirlerde kontrast tutulumunun görme keskinliği ve renkli görmeye azalma, RAPD pozitifliği ve P100 amplitüd ve latanslarındaki düşmeyle korele olduğu gösterilmiştir.(108)

Görsel uyarılmış potansiyeller (GUP), optik sinirin işlevselliğini değerlendirir ve özellikle iletim özellikleri hakkında bilgi sağlar. Ayrıca sürecin demiyelinizan ya da aksonal dejenerasyonla giden türde olup olmadığı konusunda da ipuçları verebilir. GUP incelemesi ON'de sensitivitesi yüksek bir inceleme yöntemidir. Demiyelinizan ON'li hastalarda tipik olarak latans uzaması gözlenir. P100 amplitüdü normal olabilmekle birlikte özellikle hastalığın akut evresinde daha yüksek oranda azalmış bulunabilir (42). P100 latansındaki gecikme hastalığın akut dönemi geçtikten sonra da devam edebilir (109). Ek olarak, özellikle MS'li hastalarda etkilenmemiş gözlerde de latans gecikmesi saptanabilir (109). Çalışmamızda akut ve kronik ON'li hastalarda GUP incelemesinde akut ON'li grupta daha belirgin olmak üzere anlamlı latans uzaması ve amplitüd azalması saptanmıştır. Ayrıca hasta grubun klinik olarak etkilenmemiş gözlerinden yapılan ölçümlerde de kontrollere göre ılımlı bir latans uzaması ve amplitüd azalması saptanmıştır. Bu bulgu klinik yakınma olmasa da subklinik etkilenmelerin olduğunu ve GUP incelemelerinin yüksek duyarlılığını bir kez daha göstermektedir. Ayrıca tutuluş özellikleri demiyelinizasyon ve Wallerian dejenerasyonun birlikteliğini işaret etmektedir. GUP incelemelerinde elde edilen bu bulgular literatürde yer alan ve kliniğimizde grubumuzun daha önce yaptığı bir başka çalışma sonuçları ile benzer bulunmuştur (101,102)

Naismith ve ark. 2009 yılında yaptığı bir çalışmada klinik olarak ON olduğu gösterilmiş vakalarda GUP incelemesinin sensitivitesi %81, OKT ile RSLT kalınlığının ölçümünün sensitivitesi %60 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların etkilenmemiş gözlerinde yapılan değerlendirmelerde klinik olarak bu gözlerin %32'sinde subklinik ON saptanmıştır. GUP ile bu gözlerin %75'inde latans uzaması gösterilmiş, OKT ile ise bu gözlerin %20'sinden azında RSLT kalınlığında anormallik gösterilmiştir. Bu veriler GUP incelemesinin sensitivitesinin, OKT ile RSLT kalınlığı ölçümüne göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (110).

Çalışmamızda klinik olarak ON olduğu tanımlanan gözlerden elde edilen GUP'larda %97 oranında anormallik saptanmıştır. Hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde de bu oran %46 bulunmuştur. Çalışmamızda OKT anormalliği ON'li gözlerde %78, hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde %12 saptanmıştır. Çalışmamızdaki olgularda daha yüksek oranda GUP etkilenmesi saptanmasının olgularımızın optik sinir tutuluşlarının daha ağır olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Literatürle benzer bir şekilde çalışmamızda da GUP incelemesinin anormalliği belirlemedeki sensitivitesi OKT sensitivitesine göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca GUP'ların diğer parametrelerle korelasyonunu araştırdığımızda akut ON'li hastalarda P100 latansları (p:0,06) ve RSLT kalınlığı ölçümleri görme keskinlikleriyle (0,049) korele saptanmıştır. Buna karşın P100 amplitüdü ile RSLT kalınlıkları arasında korelasyon gözlenmemiştir. Yine kronik ON'li hastalarda RSLT kalınlığı ile P100 latans ve amplitüdü arasında korelasyon bulunmamıştır. Bir başka anlatımla akut ON'li olgularda GUP anormallikleri ile OKT anormallikleri bağdaşır nitelikte olmasına karşın kronik ON'li hastalarda anormallikler tam olarak örtüşmemektedir. Bu anormallikler, ayrı ayrı çok belirgin olmasına karşın korelasyon saptanmaması, olgu sayısının bu değerlendirmeler için görece az olması ya da GUP incelemesinin multifokal olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Multifokal GUP (mfGUP)'un akut ON atağı sonrası RSLT ölçümleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada etkilenen tarafta RSLT kalınlığında incelmeye, GUP amplitüdünde belirgin düşüklük ve latanslarda uzama saptanmıştır. Aynı çalışmada etkilenmeyen gözlerde de mfGUP amplitüdüde düşme, latansta uzama saptanmasına rağmen, RSLT'de kayıp gösterilememiştir. Sonuç olarak RSLT kalınlığının amplitüdle korelasyonunun iyi olduğu, aksonal kayıpla mfGUP amplitüdüleri arasında güçlü bağlantı olduğu bildirilmiştir(111,143). Multifokal GUP incelemesi konvansiyonel GUP incelemesine göre lokalize, küçük görme defektlerini saptamakta daha başarılıdır (112). Bu bağlamda mfGUP incelemesinin kullanılması ile görme alanının sadece belli bir bölgesine lokalize olan etkilenmenin, yine bu etkilenen bölgenin RSLT kalınlığı ile karşılaştırılması ile daha yüksek oranda korelasyon saptanabilir. Blanco ve ark.'nın 2013'de yaptığı bir çalışmada mfGUP incelemesinde optik nevrit geçirmiş MS'li hastalarda mfGUP amplitüdüleri ile RSLT kalınlıkları ve EDSS skorları arasında hem ON gözlerde hem

de ON atağı geçirmemiş gözlerde korele olduğu gösterilmiştir. Multifokal GUP incelemesinde gösterilen amplitüd azalmasının aksonal kaybın fonksiyonel bir biomarkerı olabileceği dşnlmştir (143).

Retinanın sinir lifi tabakası (RSLT) retinal ganglion hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur. Optik sinirler, retinadaki ganglion hücrelerinin aksonlarının beyine bir uzantısıdır. Retinadaki ganglion hücrelerinin aksonları retina içindeki seyirleri boyunca miyelinsiz olup retinadan çıktıktan sonra oligodendrositlerin oluşturduğu bir miyelin kılıf ile kaplanırlar. Retinal sinir lifleri, görsel ileti yollarının en proksimal kısmı olup miyelinsiz olan RSLT 'nın volümü bize optik sinirin saf aksonal etkilenmesi hakkında bilgi verir. MS'li hastalarda retinal sinir lifi dejenerasyonuna yönelik ilk çalışmalar uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. İlk kez Voght 1913'de ON yks olan hastalarda direkt oftalmoskopi ile yeşil filtre kullanarak yaptığı bir incelemede RSLT'de belirgin kayıp olduğunu bildirmiştir (113). Son yıllarda özellikle OKT'nin geliştirilmesiyle bu yönde yapılan çalışmalar giderek artmıştır.

Retinal sinir lifi tabakasındaki kantitatif değişiklikler, MS hastalarında 1974 yılında Frisen ve Hoyt tarafından tanımlanmıştır (40). Retinal sinir lifi tabakasındaki kantitatif değişiklikler ise ilk 1999 yılında Parisi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (104). Noninvaziv doku biyopsisi olarak da tanımlan OKT, RSLT'nin kantitatif ölümünü sağlayan yeni ve pratik bir yöntemdir. OKT, retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında, retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar. OKT görüntülemesi ile retinanın kantitatif ölümleri elde edildiğinden, hastalıkların tanı ve izleminde önemli ipuçları sağlamaktadır.

OKT yöntemiyle llen RSLT kalınlık değerlerinin, aksonal dejenerasyonu göstermede iyi bir belirteç olması nedeniyle özellikle MS'te yapılacak nörobiyolojik çalışmalar için iyi bir model oluşturacağı fikrini vermektedir. Yapılan çalışmalarda retinal sinir lifi tabakası kalınlığının, yaşla birlikte gösterdiği azalma yılda % 0.17 olması nedeniyle OKT stabil ve ideal bir teknik olarak sunulmaktadır (97). Parisi ve ark. (1999) tarafından yapılan optik koherans tomografi çalışmasına ON atağı geçiren 14 MS hastası alınmıştır. Bu hastalarda ataktan bir yıl sonra RSLT kalınlık

ölçümü yapılmış ve sonuçlar 14 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna ait gözlerde ortalama RSLT kalınlığını $111.11 \pm 11.42 \mu\text{m}$, etkilenmeyen gözde $82.73 \pm 10.73 \mu\text{m}$, etkilenen gözde ise $59.79 \pm 10.80 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Optik nevrit atağı geçiren gözde RSLT kalınlığı, kontrol grubuna ait gözler ve etkilenmeyen gözlerle göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Kadranlar arasındaki farklar incelendiğinde, temporal kadranda RSLT incelmesinin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Etkilenmeyen göz RSLT kalınlığının ortalama değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre incelendiği ancak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür (114). Kliniğimizde yapılan başka bir OKT çalışmasında çalışmaya akut ON atağı ile başvuran 17 MS (n=34 göz), 6 klinik izole sendrom (n=12 göz) ve 15 sağlıklı kontrol (n=30 göz) alınmıştır. Etkilenen, etkilenmeyen ve kontrol gözlerin RSLT ölçümleri birbiri ile, 1 yıl sonraki kontrolde, diğer incelemelerle ve özellikle beyin volüm değişimleri ile karşılaştırılmıştır. Etkilenen gözlerde RSLT kalınlığı 83 ± 20.7 , etkilenmeyen gözlerde 95 ± 9.8 ; sağlıklı kontrol gözlerde $104 \pm 10.4 \mu\text{m}$ saptanmıştır. 1 yıl sonraki değişime bakıldığında etkilenen MS gözleri ve etkilenen KİS gözlerinde RSLT kalınlığında incelmeye belirgin anlamlı saptanmıştır ($p=0.001$; $p=0.046$). Kadranlar arası değişime bakıldığında en belirgin incelmeye temporal kadranda olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Bir yıl içinde OKT ile ölçülen RSLT kalınlık değişimi MRG'deki 1 yıllık volüm değişimi ile korele bulunmuştur. Bu bulgu RSLT kalınlık değişiminin MS'de nörodegenerasyonun izlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır (101). Ayrıca başka bir çalışmada RSLT kalınlıkları NMO hastalarında ve uzun segment transvers myelit atağı geçirmiş olan hastalarda da azalmış saptanmıştır (144).

Çalışmamızda akut optik nevritli hastalarda RSLT kalınlığı $90,5 \pm 30,38 \mu\text{m}$, kronik optik nevritte $78,90 \pm 17,59 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $100,16 \pm 8,2 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri hasta ve sağlam grup arasında anlamlı olarak farklı saptanmıştır ($p<0,01$). Anlaşılacağı üzere bu bulgular literatürde yer alan diğer çalışma sonuçları ile uyumludur (101,102, 114, 115, 116).

Çalışmamızda ortalama RSLT kalınlığı akut ON'li hastalarda kronik ON'li hastalara göre daha yüksek görünmektedir. Olaya geleneksel bir yaklaşım

gösterdiğimizde kronik ON'li hastaların ortalama RSLT kalınlığını daha düşük olması beklenir. Gerçekten sonuçlarımız bu yaklaşımla uygunluk göstermektedir. Akut ON'li olgularımızdan ikisinin anterior ON olması çoğunlukla posterior yerleşimli olan ON'lerde ortalama RSLT kalınlığının bu iki olgudan ne denli etkilendiğini düşündürmüştür. Saf akut posterior ON'li hastalarımızda ortalama RSLT kalınlığı ile kronik olguların ortalama RSLT kalınlığının farklı olup olmadığı araştırılmıştır. İki akut anterior ON'li hastada RSLT kalınlıkları sırasıyla 167 ve 122 μm ölçülmüştür. Bu hastalarda papillite bağlı optik disk şişmesi olduğu için RSLT kalınlığında artış saptanmıştır. Gerçekten daha önceki bir çalışmada da papillit görülen olgularda RSLT kalınlığının arttığı bildirilmiştir (129). Çalışmamızda bu iki anterior ON'li hastanın verileri hesaplama katılmadığı takdirde geriye kalan akut ON'li gözlerin ortalama RSLT kalınlığının düştüğü ($82,7\pm 17,59 \mu\text{m}$) görülmüştür. Buna karşın akut ON'li hasta grubunda RSLT kalınlığının kronik ON'li gruba göre biraz daha fazla bulunmasının nedeninin bu grupta iki anterior ON'li hasta olması ve optik atrofinin daha az saptanmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kronik ON'li hastalarda daha belirgin olmak üzere RSLT kalınlığındaki azalmanın aksonal dejenerasyon ve optik atrofinin daha ağır olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Temporal bölge atak sonrası en sık RSLT kalınlığındaki incelmeyi gördüğü kadrandır. RSLT kalınlığı ataktan ancak 7-12 ay sonra stabilize olmaktadır (117). Çalışmamızda temporal kadrandan yapılan ölçümlerde akut ON'li hastalarda RSLT kalınlığı $51\pm 13,20 \mu\text{m}$, kronik ON'li hastalarda $50,05\pm 19,8 \mu\text{m}$, normal optik sinirde $78,95\pm 11,43 \mu\text{m}$, hastaların etkilenmemiş gözlerinde $66,4\pm 15,14 \mu\text{m}$ saptandı. Literatürle uyumlu bir şekilde ON'li hastalarda en belirgin etkilenmenin temporal kadranda olduğu gözlemlendi (101,102,104). Yine literatürle uyumlu olarak hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde, kontrol grubuna göre temporal kadranda RSLT kalınlığında istatistiksel olarak da anlamlı azalma belirlenmiştir (115,116).

Çalışmamızda akut ON'li hastalarda RSLT kalınlığı ölçümleri FA, MD değerleri, P100 latansları ve görme keskinlikleri ile korele bulunmuştur. Aynı korelasyon kronik ON'li hastalarda saptanmamıştır. Trip ve ark.'nın (2005) yaptığı bir çalışmada sadece bir kez ON atağı geçirme öyküsü olan hastalarda, OKT ile

ON'li gözlerden ölçülen RSLT kalınlıkları ile görme keskinliği, renkli görme ve GUP amplitüdüleri arasında korelasyon saptanmıştır GUP latansları ile ortalama RSLT kalınlığı arasında korelasyon bulunmamıştır (115). Daha önce kliniğimizde ON'li hastalarda yapılan bir olgu kontrol çalışmasında, akut ON'li hastaların GUP ile P100 latansları ve amplitüdüleri, OKT ile RSLT kalınlıkları ölçülmüş ve bu hastaların 1 yıl sonra bu incelemeleri yinelenmiştir. Birinci ve ikinci değerlendirmeler arasında P100 latans ve amplitüdündeki değişimler ile OKT ölçümlerinde, temporal kadranslardaki ve bir göze ilişkin tüm kadransların ortalama toplam RSLT kalınlığı değişimleri anlamlı bir ilişki içinde olduğu görülmüştür.(101) Henderson ve ark. (2008) tarafından progressif MS'li olgularda yapılan bir çalışmada ; 23 PPMS, 27 SPMS ve 20 sağlıklı kontrolde RSLT kalınlığı ve makuler volüm ölçülmüştür. RSLT kaybının çoğunlukla temporal kadranda olduğu saptanmış, GK ve renkli görmede azalma, GA defektleri ile RSLT incelenmesi ve makuler volüm arasında önemli korelasyonlar bulunmuştur. Retinal sinir lifi tabakası(RSLT) incelenmesinin, demiyelinizan ON sonrası % 94 oranında olduğu gösterilmiştir.(118) Çalışmamızda akut ON'li hastalarda RSLT kalınlığı ile görme keskinliği arasında korelasyon görülmemesine karşın kronik ON'li hastalarda bu korelasyonun saptanmamış olması açıklanmaya değer bir durumdur. Düşüncemize göre, akut dönemde ağırlıklı olarak demiyelinizasyona ve birlikte aksonal etkilenmeye bağlı görme bozulması retinal sinir lifi tabakasında incelenme ile koşutluk ve uygunluk göstermektedir. Oysa kronik optik nevritli bazı gözlerde demiyelinizasyona bağlı görme keskinliği belirgin olarak düzelme gösterirken, bazılarında olasılıkla demiyelinizasyon olmadığı ve aksonal bozulma ilerlediği için düzelme olmamaktadır. Olasılıkla bu heterojenite özellikle MS'le ilişkili kronik optik nevritte gözlemlenen ilerleyici aksonal hasara bağlı RSLT kalınlığının azalması ile korelasyonu bozmaktadır. Ayrıca olgu sayısının az olması da korelasyonların belirlenememesinde etkili olmuş olabilir. Literatürde RSLT kalınlığı incelenmesinin nörodejeneratif sürecin bir göstergesi olabileceği yönünde yayınlar bulunmaktadır (127,128). Ayrıca MS hastalarının farklı subgrupları ile yapılan çalışmalarda RSLT kalınlığının sekonder progresif MS grubunda relapsing remitting MS grubuna göre daha fazla incelenmiş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (145,146). Bu bulgular RSLT kalınlığının nörodejenerasyonla ilişkisini gösteren bir veri olarak

değerlendirilebilir. Garcia-Martin ve ark.'nın 2011 yılında yaptığı bir çalışmada ON geçiren hastalarda ON'li gözlerde ve etkilenmemiş gözlerde RSLT kalınlığı incelenmiş; ON'li grupta daha belirgin olmakla birlikte her iki grupta da RSLT kalınlığı azalmış saptanmıştır. Bununla birlikte takip boyunca RSLT kalınlıklarındaki azalmanın derecesi gruplar arasında farklılık göstermemiştir ve bu bulgu her iki grupta da kronik süreçte RSLT kalınlıklarının azalmasının esas belirleyicisinin nörodejeneratif süreç olduğunu düşündürmüştür (147).

Bu çalışmanın temel amacı son yıllarda büyük ilgi uyandıran, dokuya ve aksonal bütünlüğe ilişkin bilgiler veren difüzyon tensor incelemesinin diğer inceleme yöntemlerine göre üstünlüğünün ve diğer inceleme yöntemleriyle korelasyonlarının belirlenmesidir. Difüzyon tensor görüntüleme(DTG) beyaz cevher yolaklarının in vivo görüntülenmesini sağlamıştır. Biraz daha ayrıntıya girecek olunursa, beyaz cevher traktusları aynı yönde uzanan akson demetlerinden oluşur. Difüzyon aksonda her yönde doğru olabilmekle birlikte özellikle akson çevresindeki hücre membranlarının ve mikro yapıların difüzyona karşı bariyer oluşturması nedeniyle aksona paralel olma eğilimindedir (97). DTG ile aksiyal difüzyon (λ_{\parallel}) ve radyal difüzyon λ_{\perp} da ölçülebilir. Aksiyal difüzyon paralel difüzyon olarak, radyal difüzyon “perpendicular” dikey difüzyon olarak da isimlendirilmektedir. Aksiyal difüzyon aksona paralel olarak gerçekleşen suyun difüzyonunu gösterirken, radyal difüzyon aksona dik olarak gerçekleşen difüzyonu tanımlamak için kullanılır. Sağlam aksonda aksiyal difüzyon, radyal difüzyona göre daha fazladır ve böylece sinir lifi boyunca difüzyonun yön egemenliği yani fraksiyonel anizotropi ortaya çıkar. Akson boyunca difüzyonun yön egemenliğinde; aksonun çapı, aksonal transport, miyelin kılıfın bütünlüğü, nöronun matur veya immatur oluşu etkili olmakla birlikte esas olarak yön egemenliğini aksonal membranın bütünlüğü belirlemektedir (129). Aksonal membran permeabilitesini değiştiren herhangi bir patoloji difüzyon tensor indekslerinde değişikliğe yol açar (98). Yapılan çalışmalarda ortalama moleküler hareketin göstergesi olan mean difüzyon (MD) artışı saptanmıştır.(85) Aksonal membranın bütünlüğünün bozulduğu durumlarda radyal difüzyon artmakta, aksiyal difüzyon azalmakta ve böylece fraksiyonel anizotropi de azalma meydana gelmektedir. Böylece DTG ile saptanabilen difüzyon değişiklikleri sayesinde hücre düzeyinde saptanabilecek

mikro yapısal değişiklikler ve de özellikle aksonal hasar in vivo olarak gösterebilmektedir. DTG ile ON'li ve MS'li hastalarda, konvansiyonel MRG'de normal olarak görünen beyin dokusunda da difüzyon anormallikleri saptanabileceği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (119, 121). DTG ile beyaz cevher traktuslarının yapısal bütünlüğü hakkında ayrıntılı elde edilebilir ve tümör gibi yer kaplayan lezyonlar nedeniyle beyaz cevher traktuslarının ne kadar etkilendiği araştırılabilir. Yapılan çalışmalarda beyin tümörlü hastalarda cerrahiye karar verme açısından DTG'nin yol gösterici olabileceği belirtilmektedir (141, 142).

Optik sinirlerin difüzyon tensor görüntülemeleri sırasında sıklıkla optik sinileri çevreleyen BOS, yağ dokusu, oküler hareketlerden kaynaklanan artefaktlar oluşabilmektedir. MRG tekniğinin gelişmesiyle artefakt sorunu azaltılabilmektedir. Wheeler-Kigshott ve ark.'nın ilk kez 2002 yılında yaptıkları çalışmada optik sinirleri çevreleyen yağ ve BOS'un yarattığı yüksek sinyal artefaktını azaltan oblique multislice echoplanar (ZOOM-EPI) tekniğini uygulamışlardır (139).

Sağlıklı gönüllülerde görme yollarının DTG ile incelendiği bir çalışmada görme yollarının farklı kısımlarında farklı FA değerleri elde edilmiştir. Optik sinirlerde FA değerleri en yüksek saptanırken, sırasıyla optik traktuslarda ve optik radyasyonlarda FA değerleri daha düşük saptanmıştır(140). Çalışmamızda da sağlıklı kontrollerde FA değerleri optik sinirlerde optik kiyazmada ve optik traktuslarda ölçülen değerlere göre daha yüksek saptanmıştır.

Trip ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı bir çalışmada ON geçirmiş olan hastalarda, etkilenmiş gözlerinin optik sinirlerinden yapılan ölçümlerde, ON'li hastaların etkilenmemiş gözlerinden ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin optik sinirlerinden yapılan ölçümlerde göre belirgin mean difüzyon(MD) artışı, FA azalması saptanmıştır (89).

Smith ve ark.'nın 2011 yılında yaptığı 66 MS'li hasta ve 38 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada katılımcıların DTG ile FA, MD, radyal ve aksiyal difüzyonları, OKT ile RSLT kalınlığı ve kontrast duyarlılık (Sloan letter) kartları ile görme keskinlikleri ölçülmüştür. En belirgin sekonder progresif MS'li hastalarda olmak üzere, ON atağı geçirmiş hastalarda FA azalması ve MD ve radyal difüzyon artışı saptanmıştır. En belirgin FA değerinde olmak üzere DTG ile

ölçülen difüzyon parametrelerinin her biri ile RSLT kalınlığı ve görme keskinliklerindeki azalma arasında korelasyon saptanmıştır(103). Çalışmamızda gözler, görme kaybının ciddiyetine göre ağır, orta, hafif etkilenme ve tam görme olarak gruplandırıldığında gruplar arasında MD, FA, RSLT, P100 latans ve amplitüdüleri açısından belirgin anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. Görme keskinliğinde azalmayla DTG ile saptanan difüzyon değişiklikleri ve RSLT kalınlığında azalma arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları DTG ile yapılan ölçümlerin vizüel dizabilite ve doku hasarı ile korele olduğunu göstermektedir.

DTG ile ölçülen aksiyal difüzyonun hastalığın 6 ay sonraki prognozunun bir öngörücüsü olup olmadığının araştırıldığı 25 akut optik nevritli olguyla yapılan bir çalışmada, olguların 1. , 3. , 6. ve 12. aylarda görme keskinliği, renkli görme, GUP ve RSLT kalınlığı ölçümü incelemeleri yapılmıştır. Çalışma başlangıcında aksiyal difüzyon değerlerindeki düşüklük inkomplet iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Başlangıçtaki aksiyal difüzyondaki düşüklük ile 6 ay sonraki görme keskinliği ve kontrast duyarlılık azalmasının, GUP latansında uzama ve amplitüdünde düşüklükle ve RSLT kalınlığındaki incelmeye korele olduğu bulunmuştur(123). Çalışmamızda DTG ile MD ve FA değerleri incelenmiştir. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada ON'li hastalarda DTG ile radyal difüzyon(RD) değişiklikleri incelenmiş ve RD'deki değişikliklerin RSLT, GUP, görme keskinliği ve kontrast duyarlılığı ile korele olduğu gösterilmiştir(104). Teknik nedenlerden dolayı çalışmamızda radyal ve aksiyal difüzyon değerlendirilememiştir. Radyal ve aksiyal difüzyon incelemelerinin diğer inceleme yöntemleriyle yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle daha sonra yapacağımız DTG çalışmalarında radyal ve aksiyal difüzyonunda değerlendirilmesi planlanmıştır.

Çalışmamızda bu konudaki literatürle benzer bir şekilde akut ve kronik optik nevritli hastalarda ölçülen MD değerlerinin ortalaması, bu hastaların etkilenmemiş gözlerinden ve sağlıklı kontrollerden ölçülen MD değerlerinin ortalamalarına ($p:0,01$) göre anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur. FA değerlerinin ortalamaları ise hastaların etkilenmemiş gözlerinden ve sağlıklı

kontrollerin optik sinirlerinden ölçülen FA değerlerine göre anlamlı olarak azalmış saptanmıştır (p:0,01).

Korelasyon analizleri irdelendiğinde bazı parametreler yukarıda ilgili bölümlerde ele alınsa da DTG ile ilgili olanların kısaca özetlenmesi yararlı olacaktır. Akut optik nevritle hastaların optik sinirlerinden yapılan ölçümlerde FA değerleri ile P100 latans (p:0,21) ve RSLT kalınlığı değerleri (0,47), MD değerleri ile P100 latans (p:0,16), RSLT kalınlığı ölçümleri (0,017) ve görme keskinlikleri (p:0,46) korele bulunmuştur. Kronik optik nevritle hastalarda etkilenmiş optik sinirlerden yapılan ölçümlerde FA değerleri ile MD (p:0,020) ve görme keskinliği korele (p:0,012) bulunmuştur. MD değerleri ile P100 amplitüdlere (p:0,026) ve görme keskinlikleri korele (p:0,014) saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerde MD ve FA değerleri korele bulunmuştur (p:0,019). MS'li hastaların etkilenmemiş gözlerinden yapılan ölçümlerde FA değerleri MD, P100 latans (p:0,012) ve amplitüdlere (p:0,029) ve görme keskinlikleri (p:0,039) ile korele bulunmuştur. Bu veriler yorumlanmaya çalışılırsa, genel olarak FA ve MD değerlerinin birbirleriyle korele olduğu göz önüne alındığında, akut ON'li olgularda DTG bulgularının hem görme azalması ve iletim yavaşlaması gibi işlevsel-iletimsel anormalliklerle (olasılıkla demiyelinizasyon), hem de anatomik dejenerasyonla (aksonal kayıp) ilişkili olabileceği sonucuna varılabilir.

Frohman ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı bir çalışmada, ON öyküsü olan ve olmayan MS'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde RSLT kalınlığı, "Sloan letter" kartlarıyla kontrast duyarlılık, magnetizasyon transfer görüntüleme ve DTG incelemeleri yapılmıştır (124). DTG yöntemiyle saptanan yönelimsel difüzyon anormalliklerinin düşük kontrastta ölçülen görme keskinlikleri ve RSLT kalınlığı ile korele olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda kronik ON'li hastalarda RSLT kalınlıkları ile MD ve FA değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda uyumluluk saptanmamasının nedeni, bu çalışmada hasta sayısının görece az olması ya da iki çalışma arasında hasta gruplarının farklılığıyla ilişkili olabilir.

Kiyazmalardan ölçülen FA değerlerinin ortalamaları hasta ve sağlıklı kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p:0,140). Ancak MD

değerleri hasta grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur ($p < 0,05$). Literatürde ON'li hastalarda optik kiyazmadan DTG ile MD ve FA değerlerinin çalışıldığı benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Optik kiyazmanın bu bölgede çapraz yapan lifler nedeniyle DTG ile net olarak görüntülenmesi zordur ve optik kiyazmanın daha iyi görüntülenebilmesi için yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (140). Kiyazma ve optik traktardan yapılan ölçümlerde hasta ve sağlıklı gruplarda MD ve FA değerleri korele olarak saptanmıştır ($p = 0,027$, $p = 0,034$) hastalık süresi ile ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Literatürde DTG ile optik traktusların değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Son dönemde yapılan çalışmalarda ON'li hastaların optik traktuslarından yapılan ölçümlerde de difüzyon anormallikleri gösterilmiştir. 104 MS'li hasta ve 15 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada optik traktuslardan yapılan ölçümlerde FA azalması, MD artışı ve radyal difüzyon (λ_{\perp}) artışı saptanmıştır. FA değerlerindeki azalma ile RSLT kalınlığındaki incelmeye ($r = 0,51$, $p = 0,003$) ve total maküler volüm kaybı ($r = 0,59$, $p = 0,002$) korele saptanmıştır (91). Çalışmamızda değerlendirilmemiş olmakla birlikte ON'li hastalarda yapılan DTG çalışmalarında optik radyasyonlardan yapılan ölçümlerde de difüzyon indekslerinde değişiklikler saptanmıştır. 33 ON'li hasta ve 33 yaşça eşleştirilmiş sağlıklı kontrolün alındığı bir çalışmada optik sinir ve optik radyasyonlardan DTG ile MD, FA, radyal ve aksiyal difüzyon ölçülmüştür. Akut ON'li hastalarda radyal difüzyonda artma ve FA'da azalma saptanırken, subakut ON'li hastalarda FA'da azalma MD, radyal ve aksiyal difüzyonda artma gözlenmiştir. Optik radyasyondan yapılan ölçümlerde hastalık süresi bir yıldan az olanlarda sağlıklı kontrollere göre DTG incelemesi ile anlamlı bir difüzyon değişikliği saptanmazken, hastalık süresi bir yıldan uzun olanlarda kontrollere göre FA'da azalma ve radyal difüzyonda artma saptanmıştır. Bu farklılığın hastalık süresinin artmasıyla, nörodejeneratif sürece ikincil aksonal hasarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (122). Reich ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 90 MS hastası ve 29 sağlıklı gönüllüde optik traktuslarda DTG ile MD, FA, radyal ve aksiyal difüzyon ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca bu hastalarda "Sloan letter" testiyle kontrast duyarlılık ve OKT ile RSLT ölçümleri yapılmıştır. Hasta grupta MD artışı, FA azalması, radyal ve aksiyal difüzyon artışı saptanmış olup ortalama RSLT kalınlığı ile FA arasında anlamlı korelasyon

bulunmuştur ($r=0.55$; $P<0,01$). Ayrıca çalışmada optik traktuslarda konvansiyonel MRG ile demiyelinizan lezyon saptanan ve saptanmayan bölgelerden yapılan ölçümlerde, lezyon saptanan bölgelerde MD, FA, radyal ve aksiyal difüzyon ölçümlerinde lezyon olmayan bölgelere göre daha belirgin anormallik saptanırken, hasta grupta normal görünen beyaz cevherde yapılan ölçümlerde de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı MD, FA, radyal ve aksiyal difüzyon anormalliği saptanmıştır(119). Kolbe ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları bir başka çalışmada ON öyküsü olan 15 hasta ve 9 sağlıklı kontrolde MD, FA, radyal ve aksiyal difüzyon ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca hasta grupta multifokal GUP incelemesi ile görme alanlarının sağ ve sol yarısından ölçülen amplitüd ve latans değerleri ile kontralateral optik radyasyondan DTG parametreleri ölçülmüştür. Yapılan korelasyon analizinde optik radyasyonların gövdesinden ölçülen radyal difüzyonla multifokal GUP amplitüdları arasında korelasyon saptanmıştır. Optik radyasyonlarda bilateral FA azalması ve radyal difüzyon artışı saptanmış, bu parametrelerdeki değişimle GUP incelemesinde ölçülen latans ve amplitüd değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır(120).

Çalışmamızda optik traktlardan yapılan ölçümlerde literatürle uyumlu olarak hasta grupta FA değerlerinin ortalaması sağlıklı kontrollere göre azalmış ($p<0,05$), MD değerleri ise artmış olarak bulunmuştur ($p:0,01$).

DTG ile konvansiyonel MRG'de normal görünen beyin dokusunda ON'li ve MS'li hastalarda difüzyon anormallikleri daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (119, 121). Bu durum DTG ile ölçülen difüzyon parametrelerinin hücre düzeyinde saptanabilecek mikro yapısal değişiklikleri ve özellikle aksonal hasarı in vivo olarak gösterebilmesiyle ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda MS hastalarında optik traktuslardan difüzyon ölçümleri ile konvansiyonel MRG'nin birlikte değerlendirilmesi ve normal görünen beyin dokusunda DTG'de saptanan difüzyon değişimlerinin karşılaştırılması başka bir çalışmamızın konusu olacaktır.

Çalışmamızda DTG ile MD ve FA değerleri incelenmiştir. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada ON'li hastalarda DTG ile radyal difüzyon(RD) değişiklikleri incelenmiş ve RD'deki değişikliklerin RSLT, GUP, görme keskinliği ve kontrast duyarlılık ile korele olduğu gösterilmiştir.(104) Radyal difüzyonun diğer inceleme

yöntemlerinin tümü ile daha yüksek korelasyon gösterdiği dikkati çektiği için yapılacak DTG çalışmalarında RD'nin de değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Literatürde ON'li hastalarda görme yollarının DTG, OKT, GUP, orbita MRG ve ayrıntılı nörooftalmolojik değerlendirme ile incelenip DTG'nin diğer yöntemlere olan üstünlüğünün ve korelasyonlarının incelendiği bu denli kapsamlı benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu konuda yapılan az sayıdaki çalışmada da bulgularımızla uyumlu bir şekilde DTG ile ON'li hastalarda FA azalması ve MD artışı gösterilmiştir. Çalışmamızda hem akut hem kronik dönemdeki optik nevrit hastalarında görsel dizabilite artışı ile FA değerlerindeki azalma ve MD artışının korele olduğu gösterilmiştir. Anlaşılacağı üzere klinik nörooftalmolojik testlerle saptanan görsel işlev bozukluğu ile DTG bulgularının uyumluluğu söz konusudur. Bu özellik, incelemenin klinikte güvenilirliğini ve gerekli durumlarda klinik pratikte kullanılabilirliğini işaret etmektedir.

Akut optik nevrit hastalarında GUP incelemelerinde P100 latans ve amplitüdüleri ile DTG bulgularının korelasyonu görsel işlev bozukluğu ile DTG'nin uyumu yanında bu hastalarda hem demiyelinizasyon hem de Wallerian dejenerasyonun birlikte olabileceğini işaret etmektedir (130).

Bu bulgu akut ON ile başvuran klinik izole sendrom(KİS) olgularında büyük değer taşıyacaktır. Çalışmamızda toplam 8 KİS olgusu değerlendirilmiştir. KİS'li olguların 5'inde akut ON saptanmıştır. Bizim akut ON olgularımızın çoğu MS olgularıdır. Bu hastaların bazılarında subklinik kronik optik nevrit sözkonusu olabilir ve bu nedenle hem demiyelinizasyon hem de aksonal dejenerasyon bir arada bulunması daha doğal karşılanabilir. Ancak optik nevritli çok sayıda KİS olgusunda bu değerlendirmeler yapılır ve benzer bulgular elde edilirse o zaman son yıllarda daha çok ilgi ve destek gören MS'te başlangıçtan itibaren nörodejenerasyon olduğu görüşüne kesin destek sağlanmış olur.

Kronik optik nevrit olgularında GUP incelemelerinde P100 dalgasının yalnızca amplitüd değerleri ile DTG değerlerinin korelasyonu, bu olgularda

remiyelinizasyonla latansların görece kısalmasına karşın yalnızca aksonal dejenerasyonun devam ettiğinin kanıtı olarak yorumlanabilir.

RSLT kalınlığının akut optik nevritle DTG değerleri ile korele olması, bu dönemde sürecin başlangıç safhada olması ve/ya da ödem-enflamasyon nedeni ile açıklanmıştır. Kronik olgularda ortalama değerlerin uyumlu görünmesine karşın analizlerde korelasyon saptanmaması olgu grubunun seyir açısından homojen olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

DTG bulgularının orbital MRG verileri ile uyumluluğu, DTG'nin sensitivitesi görece düşük ancak spesifitesi yüksek orbital MRG için bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür. Çünkü orbital MRG'nin spesifitesi yüksek olmasına karşın sensitivitesi %48 saptanmıştır. DTG'nin sensitivitesi ise % 62 bulunmuştur. Bu nedenle bir görüntüleme yöntemi olarak DTG orbital MRG için bir seçenek olarak görünmektedir. Diğer yandan çalışmamızda özellikle beyin MRG'de normal olarak izlenen bölgelerde de FA azalması ve MD artışı gözlenmiştir. Bu bulgu ON'li hastalarda konvansiyonel ve orbita MRG ile gösterilemeyen etkilenmelerin DTG ile gösterebileceğini işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel MRG ile normal olarak izlenen bölgelerden yapılan DTG incelemelerinde de difüzyon tensor indekslerinde değişiklikler saptanmıştır (119, 121, 131, 132, 133). Ayrıca yapılan az sayıdaki çalışmada (134,135), DTG indekslerindeki değişikliklerin hastalığın prognozuyla korele olduğunun gösterilmiş olduğu düşünülürse bu bulgunun önemi daha iyi kavranabilir. DTG'nin hastalığın prognozu, tedavinin etkinliği ve hatta erken tanı açısından değerli bilgiler verebileceğini göstermektedir. Bu bilgiler ışığında, OKT ile benzer bir şekilde hastalığın progresyonu hakkında önemli bilgiler verebilir. Tedavinin izlenmesinde ve DTG tekniğinin ilerlemesiyle özellikle MS'li olgularda erken tanı için kullanılabilir.

Sonuç olarak, DTG, optik nevrit ve multipl skleroz inceleme ve araştırmalarında bu güne dek kullanılmakta olan incelemelerin bazıları ile benzer ve uyumlu bazılarından da amaca yönelik üstün nitelikte katkılar sağlayan bir görüntüleme tekniğidir. Bu günkü olanaklarla farklı özellikte seçilen hasta grupları ve tasarımlarla yapılacak DTG çalışmaları yoluyla optik nevrit ve MS patogenezi,

hastalığın tanısı, tedavi ve prognozu hakkında çok daha önemli bilgiler elde edilebilir. Teknolojik gelişmelerle bu katkıların daha da artacağı anlaşılmaktadır.

SONUÇLAR

- 1) Nörooftalmolojik bulgular;
 - a. Pupiller anormallikler anizokori ve afferent pupil reaksiyon defekti (unilateral RAPD ya da bilateral APD) olarak görüldü. Pupiller anizokori hasta grupta %38,46 saptandı. Anizokori akut ON'li hastalarda % 35,2, kronik ON'li hastalarda %50 olarak belirlendi. Akut ON'li hastalarda RAPD %70,6, bilateral APD %29,4 saptandı. Kronik ON'li hastaların RAPD %60, bilateral APD %40 saptandı.
 - b. Göz dibi incelemesinde akut ON'li hastaların %17,8'inde optik atrofi, %38,8'unda temporal solukluk, %11,2'sinde papilödem saptanırken %27,8'i normal olarak değerlendirildi. Kronik ON'li hastaların %30'unda optik atrofi, %40'ında temporal solukluk saptanırken %30'unun göz dibi incelemesi normal olarak değerlendirildi.
 - c. Görme alanı incelemelerinde akut ON hastaların %23,5'inde konsantrik daralma, %23,5'unda santral skotom saptanırken %52,9'u normal olarak bulundu. Kronik ON hastaların %15'inde konsantrik daralma, %5'inde santral skotom, %5'inde santroçekal skotom saptandı.
 - d. En düşük GK değerleri akut ON'li grupta saptandı. Kronik optik nevitilli grupta da GK, akut ON lerde olduğu gibi, etkilenmemiş ve normal kontrol grubun gözlerine göre anlamlı ölçüde düşük bulundu.
 - e. Renkli görme akut ON'li hastalarda $12,7 \pm 9,8$ kronik ON'li hastalarda $19,0 \pm 4,1$ hastaların klinik olarak etkilenmemiş gözlerinden yapılan ölçümlerde $20,8 \pm 0,4$ saptandı.
- 2) Görsel uyaranılmış potansiyeller (GUP) incelemeleri;
 - a. P100 latansları hem akut ON hem de kronik ON'li grupta sağlıklı kontrollere göre uzamış saptandı.

- b. P100 ampitüdleri hem akut ON hem de kronik ON'li grupta sağlıklı kontrollere göre azalmış saptandı.
- c. Hem P100 latansları hem de P100 amplitüdleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu.

3) Optik koherans tomografi incelemesi bulguları;

- a. Retinal sinir lifi tabakası kalınlığı hasta grupta, kontrol grubuna göre özellikle kronik optik nevritli grupta daha belirgin olmak üzere anlamlı olarak azalmış saptandı.
- b. Akut ON'li iki hastada anterior ON saptandı. Bu hastalarda ödem nedeni ile RSLT kalınlığında artış saptanmış olup bu iki hastanın RSLT kalınlıkları sırasıyla 167 µm ve 122 µm ölçüldü. Bu iki anterior ON'li hastanın verileri hesaplama katılmadığı takdirde geriye kalan akut ON'li gözlerin RSLT kalınlığı ortalamaları 82,7 µm bulundu. Akut ON'li grupta RSLT kalınlığı azalmasının daha az saptanması bu iki hastanın değerlerinin sonucu etkilemesiyle ve akut ON'li grupta optik atrofinin daha az olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Kronik ON'li hastalarda daha belirgin olmak üzere hasta grupta RSLT kalınlığındaki azalmanın optik atrofi ve aksonal dejenerasyonla ilişkili olduğu düşünüldü.
- c. Temporal bölgeden ölçülen RSLT kalınlıkları hem akut ON'li hem de kronik ON'li grupta sağlıklı kontrollere göre belirgin azalmış saptandı.

4) Beyin MRG incelemesi bulguları;

- a. Akut ON'li hastaların %82,4 ünde, kronik ON'li hastaların 88,9'unda Beyin MRG'de supratentorial T2 hiperintens plak tarzı lezyonlar gözlemlendi.
- b. Akut ON'li hastaların %58,8'inde, kronik ON'li hastaların %66,7'sinde infratentorial T2 hiperintens plak tarzı lezyonlar saptandı.
- c. Akut ON'li hastaların %41,2, kronik ON'li hastaların %66,5'inde korpus kallozumda T2 hiperintens, ventriküle dik plak tarzı lezyonlar gözlemlendi.

- 5) Difüzyon tensor görüntüleme sonuçları;
- a. DTG incelemelerinde, optik sinirlerden ölçülen fraksiyonel anizotropi(FA) değerleri akut ve kronik ON'li hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak azalmış, mean difüzyon(MD) değerleri ise artmış saptandı
 - b. Hasta ve sağlıklı gruplarda optik kiyazmalardan ölçülen FA değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. MD değerleri hasta grupta artmış bulundu.
 - c. Optik traktuslardan ölçülen FA değerleri hasta grupta kontrol grubuna göre azalmış, MD değerleri artmış saptandı.
- 6) Optik nevrit olgularında görme kaybının ciddiyetine göre yapılan karşılaştırmalar sonucunda;
- a. Görme kaybının ciddiyetine göre ağır, orta, hafif etkilenme ve tam tam görme olarak gruplandırıldığında gruplar arasında MD, FA, RSLT kalınlığı, P100 latans ve amplitüdü açısından belirgin anlamlı istatistiksel fark saptandı.
 - b. Görme kaybı en ağır olan grupta FA en fazla azalmış, MD en fazla artmış, RSLT kalınlığı en fazla azalmış, P100 latansı en fazla uzamış ve P100 amplitüdü en fazla azalmış saptandı.
- 7) Orbita MRG bulguları ve orbita MRG'de anormallik saptanan ve saptanmayan gözlere göre yapılan karşılaştırmalar sonucunda;
- a. Akut ON'li hastaların orbita MRG'lerinin %43,4'ünde T2 hiperintens lezyon, %11,1'inde atrofi, %22,3'ünde lezyonlarda kontrast tutulumu, %16,7'sinde ödem saptandı. %44,4'ü normal değerlendirildi. Kronik ON'li hastaların %20'sinde orbita MRG'de optik sinirde T2 hiperintens lezyon,%20'sinde atrofi gözlendi. %60'ı normal olarak değerlendirildi.
 - b. Orbita MRG'lerinde ON açısından anlamlı patoloji saptanan grupta, normallere göre FA değerleri, RSLT kalınlıkları, P100 amplitüdüleri azalmış, MD değerleri artmış saptandı.

9) İnceleme Yöntemlerinin Korelasyon Analizleri;

- a. Akut optik nevritle hastalarda etkilenmiş optik sinirlerinden yapılan ölçümlerde FA değerleri, P100 latans (p:0,21) ve RSLT kalınlığı değerleri(p:0,47) ile korele bulundu. MD değerleri, P100 amplitüdlere (p:0,16), RSLT kalınlığı ölçümleri (p:0,017) ve görme keskinlikleri(p:0,046) ile korele bulundu. Ayrıca P100 latansları (p:0,06) ve RSLT kalınlığı ölçümleri görme keskinlikleriyle (0,049) korele saptandı.
- b. Kronik ON'li hastalarda etkilenmiş optik sinirlerden yapılan ölçümlerde FA değerleri, MD artışı (p:0,020) ve GK'deki azalma (p:0,012) ile korele bulundu. MD değerleri, P100 amplitüdlere (p:0,026) ve görme keskinlikleri (p:0,014) ile korele bulundu.
- c. Sağlıklı kontrollerde MD ve FA değerleri korele bulundu(p:0,019). ON'li hastaların etkilenmemiş gözlerinden yapılan ölçümlerde FA değerleri, MD, P100 latans(p:0,012) ve amplitüdlere (p:0,029) ve ayrıca görme keskinlikleri (p:0,039) ile korele bulundu. P100 latansları görme keskinlikleri ile korele bulundu(p<0,05).
- d. Kiyazma ve optik traktlardan yapılan ölçümlerde hasta ve sağlıklı gruplarda MD ve FA değerleri korele olarak saptanırken, hastalık süresi ile ilişki saptanmadı.

10) İnceleme yöntemlerinin sensitivitesi;

- a. Çalışmamızda klinik olarak ON olduğu gösterilmiş olan gözlerde yapılan GUP incelemesinde %97 oranında anormallik saptandı. Hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde bu oran %46 bulundu.
- b. Çalışmamızda OKT sensitivitesi ON'li gözlerde %72, hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde %13 olarak saptandı.
- c. Orbita MRG'nin sensitivitesi ON'li gözlerde %48,4 saptandı. Orbita MRG'de hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde patoloji saptanmadı.

- d. Optik sinirlerin DTG'nin ON'li gözlerde anormalliği belirleme açısından sensitivitesi FA değerleri için %51, MD değerleri için %59 saptandı. ON'li gözlerin %62'sinde DTG anormalliği (FA azalması ve/veya MD artışı) saptandı. Hasta grubun etkilenmemiş gözlerinde FA azalması %13, MD artışı %26 oranında saptandı.

ÇALIŞMANIN GETİRİLERİ

- Literatürde ON'li hastalarda görme yollarının DTG, OKT, GUP, orbita MRG ve ayrıntılı nörooftalmolojik değerlendirme ile incelenip DTG'nin diğer yöntemlere olan üstünlüğünün ve korelasyonlarının incelendiği bu denli kapsamlı benzer bir çalışma bulunmamaktadır.
- Bu çalışma ON'li hastalarda optik kiyazmada DTG incelemesi ile MD artışının gösterildiği ilk çalışmadır.
- Çalışmamız ON'de orbita MRG ile DTG'nin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. DTG bulgularının orbital MRG verileri ile uyumluluğu, DTG nin sensitivitesi görece düşük ancak spesifitesi yüksek orbital MRG için bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür.
- Çalışmamızda özellikle beyin MRG'de normal olarak izlenen bölgelerde de FA azalması ve MD artışı gözlenmiştir. Bu bulgu ON'li hastalarda konvansiyonel ve orbita MRG ile gösterilemeyen etkilenmelerin DTG ile gösterebileceğini işaret etmektedir.
- Çalışmamızda akut optik nörit hastalarında GUP incelemelerinde P100 latans ve amplitüdüleri ile DTG bulgularının korelasyonu hem görsel işlev bozukluğu ile DTG'nin uyumunu hem de bu hastalarda hem demiyelinizasyon hem de Wallerian dejenerasyonun birlikte olabileceğini işaret etmektedir.

ÇALIŞMANIN SINIRLIKLARI

- Çalışmamızda toplam 26 hasta ve 12 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta sayısı öncü çalışmalar için yeterli olsa da örneğin NMO ve KİS gibi alt grup değerlendirmeleri için görece az görülebilir.
- Çalışmamızda 1,5 tesla MRG kullanılmıştır. Teknolojik olarak daha yüksek teslalı cihazlarla daha iyi görüntüler elde edilebilir.
- DTG'de ölçülebilen bir değer olan radyal difüzyon çalışmamızda yazılım programının sınırlılığı nedeni ile ölçülememiştir. Yeni çalışmalarda yeni bir yazılımla bu ölçüm de eklenebilir.
- Görme yitimini belirlemek için kendi içinde bazı sakıncaları taşımakla birlikte kontrast duyarlılık testleri en duyarlı ölçme yöntemleridir. Çalışmamızda, test materyalinin geç temini nedeni ile "Sloan Letter" kartları olguların tümünde kullanılamamıştır. Bu nedenle test sonuçları genel istatistik değerlendirmelere alınmamıştır. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda kontrast duyarlılık testlerinin de kullanılması daha yararlı olabilecektir.

ÖNERİLER

- Çalışmamızda konvansiyonel GUP incelemesi kullanılmıştır. Multifokal GUP incelemesi konvansiyonel GUP incelemesine göre lokalize, küçük görme defektlerini saptamakta daha başarılıdır. Bu bağlamda mfGUP incelemesinin kullanılması ile görme alanının sadece belli bir bölgesine lokalize olan etkilenmenin, yine bu etkilenen bölgenin RSLT kalınlığı ile karşılaştırılması ile daha yüksek oranda korelasyon saptanabilir.
- Çalışmamızda 1,5 tesla MRG kullanılmıştır. Literatürde yüksek teslalı cihazlarla daha iyi difüzyon tensor görüntülerinin elde edilebileceği belirtilmektedir. Bu nedenle DTG incelemelerinin yüksek teslalı MRG'ler kullanılarak yapılması önerilmektedir.
- Literatürde, DTG ile ölçülen radyal difüzyondaki artışın aksonal dejenerasyonla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Radyal difüzyonun ölçülmesiyle aksonal dejenerasyon hakkında daha fazla bilgi edinilebilir. Radyal ve aksiyal difüzyon incelemelerinin diğer inceleme yöntemleriyle yüksek korelasyon göstermesi ve hastalığın progresyonu hakkında değerli bilgiler sağlaması nedeniyle daha sonra yapılacak DTG çalışmalarında MD ve FA incelemeleriyle birlikte radyal ve aksiyal difüzyonunda değerlendirilmesi önerilir.
- Görme yitimini belirlemek için kullanılan ölçme yöntemlerinden biri olan "Sloan letter" kartlarının kullanımı ile kontrast duyarlık ölçümü, Snellen ölçeği kullanılarak hesaplanan görme keskinliğine göre daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle, konu ile ilgili yapılacak yeni çalışmalarda tüm olgularda kontrast duyarlılığın ölçülmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1) Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH(2006) Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 59:963–969
- 2) Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ (2006) Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 113:324–332
3. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH (2008) An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 131:277–287
- 4) Sadun AA. Anatomy and Physiology of the Optic Nerve. In: Miller NR and Newman NJ. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Fifth edition. Baltimore, Maryland, USA: Williams and Wilkins, 1998;57-83
- 5) Aydın P. Görme Alanı El Kitabı. İstanbul: Aksu Yayıncılık 2005;145-162
- 6) Miller NR, Newman NJ, Biousse V et al. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Sixth Edition. Philadelphia, Pennsylvania, Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 7) Acaroğlu G. Optik nevit. Türkiye klinikleri J Med Sci 2006;14:20-24
- 8) Jacobson D. Optic neuritis. In: Rolak LA, Harati Y (eds). Neuro-immunology for the Clinician. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997;133-154
- 9) McDonald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis 1. Abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:747-752
- 10) Newman NJ. Optic neuropathy. *Neurology* 1996;46:315-322

- 11) Nettleship E. On cases of retro-ocular neuritis. *Trans Ophthal Soc UK* 1884;4:186-226
- 12) Percy AK, Norbrega FT, Kurland LT. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1972;87:135-139
- 13) Wikström J. The Epidemiology of optic neuritis in Finland. *Acta Neurol Scand* 1975;52(3):196-206
- 14) Wikström J, Kahana E, Alter M et al. Optic Neuritis in Relation to Multiple Sclerosis. *J Neurol* 1976;213:87-95
- 15) 1) McDonald WI, Comston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127
- 16) Rodriguez M, Siva A, Cross SA et al. Optic neuritis: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1995;45:244-50
- 17) Kurtzke JF. Optic neuritis or multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985; 42:704-710
- 18) Philips PH, Newman NJ, LynnMJ. Optic neuritis in African Americans. *Arch Neurol* 1998; 55:186-192
- 19) Balcer IJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006;354:1273-1280
- 20) Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1673
- 21) Beck RW, Cleary PA, Backlund JC and the Optic Neuritis Study Group. The course of recovery after optic neuritis. The experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1994;101:1771–1778
- 22) Beck RW, Cleary PA and Optic Neuritis Study Group. Optic Neuritis Treatment Trial: one-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):773

- 23) Scholl GB, Song H-S, Wray SH. Uhthoff's symptom in optic neuritis: Relationship to magnetic resonance imaging and development of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;30:180-184
- 24) Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. *Semin Oph* 2003;18:174-180
- 25) Optic neuritis in children: clinical features and visual outcome. *J AAPOS* 1999;3:98-103
- 26) Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW et al. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:254-259
- 27) Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997; 49:1413-1418
- 28) Kennedy C, Carroll F. Optic neuritis in children. *Arch Ophthalmol* 1960;63:747-755
- 29) Riikonen R, Donner M, Erkkilä H. Optic neuritis in children and its relationship to multiple sclerosis: a clinical study of 21 children. *Developmental medicine & Child Neurology* 1988;30:349-359
- 30) Beck RW, Gal RL, Bhatti MT et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2004;137:77-83
- 31) Optic Neuritis Study Group. High-Dose corticosteroid regimen retards development of multiple sclerosis in Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1994;112(1):35-36
- 32) Beck RW : Optic neuritis. In : Miller NR and Newman NJ .Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. Fifth edition. Baltimore : Williams & Wilkins 1998;599-647

- 33) Liu GT, Volpe NS, Galeta SL. Neuro-ophthalmology Diagnosis and Management. First Edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2001
- 34) Aydın P, Kansu T, Torun N. Nörooftalmoloji El Kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri 2008; 43-49
- 35) Shams PN, Plant GT. Optic Neuritis: A Review. The International MS Journal 2009;16:82-89
- 36) Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology 2008;115:1079-1082
- 37) Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:2278-89
- 38) Van Diemen H A M , Van Dongen M, Nauta J et al. Pupillary light reflex latency in patients with multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992;82:213-219
- 39) de Seze J, Arndt C, Stojkovic T et al, Pupillary disturbances in multiple sclerosis: correlation with MRI findings. J Neurol Sci 2001; 188:37-41
- 40) Frisen L, Hoyt WF,. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints. Arch Ophthalmol 1974;92:91-97
- 41) The Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch Neurol 2008; 65: 727–732.
- 42) Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed VEP in optic neuritis. Lancet 1972;1:982-985
- 43) Misulis KE and Head TC. Essentials of Clinical Neurophysiology. Third Edition. Butterworth Heinemann, 2003

- 44) Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Forth Edition. Churchill Livingstone, 1999
- 45) Fischer C, Andre-Obadia N, Mauguiere F. Diagnosis criteria of multiple sclerosis: electrophysiological criteria. *rev Neurol* 2001;157(8-9):974-80
- 46) Sanchez-Calderon M, de Santest Martin S, Angulat CJ et al. Multiple sclerosis in childhood our experience and review of literature. *Rev Neurol* 1998;27(156):237-41
- 47) Uğur H. *Multipl sklerozda pattern uyarılmış görsel potansiyeller*. Uzmanlık Tezi-EÜTF Nöroloji Anabilim Dalı 1983
- 48) Rot U, Ledinek AH, Jazbek SS. Clinical , magnetic resonance imaging , cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(3):233-38
- 49) Faser CL, Klistorner A, Graham SL et al. Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis. *Ophthalmology* 2006;113:315-323
- 50) Hood DC, Odel JG, Zhang X. Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: a multifocal VEP study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(12):4032-38
- 51) Fraser C, Klistorner A, Graham S et al. Multifocal visual evoked potential latency analysis. predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63:847-850
- 52) Hood DC, Odel JG, Winn BJ. The multifocal visual evoked potential. *J Neuroophthalmol* 2003;23(4):279-289
- 53) Rocca MA, Hickman SJ, Bo L et al. Imaging the optic nerve in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:537-41

- 54) Beck RW, Trobe JD, Moke PS et al. High and low-risk profiles for the development of MS within 10 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-949
- 55) Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993;116:135-46
- 56) Beck RW, Arrington J, Murtagh FR et al. Brain MRI in acute optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Study Group. *Arch Neurol* 1993; 8: 841-46
- 57) Jacobs L, Munschauer FE, Kaba SE. Clinical and magnetic resonance imaging in optic neuritis. *Neurology* 1991;41:15-19
- 58) Dalton CM, Brex PA, Miszkeil KA et al. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1577-80
- 59) Optic Neuritis Study Group. High risk and low risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-49
- 60) Zivadinov R, Bakshi R. Role of MRI in multiple sclerosis : Inflammation and lesions. *Front Biosci* 2004;1;9:665-683
- 61) Frederiksen JL, Larsson HBW, Olesen J et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1989;80:512-517
- 62) Jacobs L, Kinkel P R, Kinkel W R. Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis. *Arch Neurol* 1986;43:452-55
- 63) Frohman EM, Goodin D, Calabresi P et al. The utility of MRI in suspected MS. The Therapeutics and Technology assessment Committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:602-11

- 64) Revol A, Vighetto A, Confavreux C et al. Oculo-palatal Myoclonus and multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146:518-21
- 65) Barton JJ, Cox TA, Digre KB. Acquired convergence-evoked pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neuro-ophthalmol* 1999;19:34-38
- 66) Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49:1404-1413
- 67) Stendhal-Brodin MD, Link H. Optic neuritis: oligoclonal bands increase the risk of multiple sclerosis. *Acta Neurol scand* 1983
- 68) Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM et al. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* 2008;256:305-319
- 69) Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* 2009;72(6):542-550
- 70) Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346(3):158-64
- 71) Bonhomme GR, Waldman AT, Balcer LJ et al. Pediatric optic neuritis: brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72(10):881-885
- 72) Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995;1:970-972
- 73) Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *Br J Radiol* 2005;78:976-988
- 74) Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA et al. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2000;2(1-2):9-25
- 75) Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical Coherence tomography. *Scien* 1991;254(5035):1178-1181

- 76) Duane TD, Jaeger EA (eds): Clinical Ophthalmology. Hagerstown, MD, Harper and Row Publishers, 1984, cilt 3, bölüm 1, pp 1-18
- 77) Regillo C, Chang TS, Johnson MW et al Retina and Vitreus. Basic and Clinical Science Cour Am Acad Ophthalmol 2005-2006;(12):7-17
- 78) Kanski JJ.The Glaucomas.In:Rolak LA, Harati Y (eds).Clinical Ophthalmology. Bittenworth Heinemann. Internationale Edition. Oxford 1994;233-284
- 79) Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol 1995;119:627-636
- 80) Yanoff M , Duker JS. The Glaucoma: Retinal nerve fibre layer analysis. Section 12 . Choplin NT. Second Edition. Mosby 2004;1465. Fig.217-1
- 81) Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head . Surv Ophthalmol 1999;43(4):293-320
- 82) Frohman EM, Costello F, Zivadinov R et al. Optical Coherence Tomography in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2006; 5:853-63
- 83) Lin YC,Yen MY,Hsu WM et al.Low conversion rate to multiple sclerosis in idiopathic optic neuritis patients in Taiwan.Jpn J Ophthalmol 2006;50:170-175
- 84) S. Anand Trip,a,b, Patricio G. Schlottmann,c Stephen J. Jones,d Wai-Yung Li,e David F. Garway-Heath,c Alan J. Thompson,a Gordon T. Plant,b and David H. Miller Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: Evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy
- 85)Madhan Kolappan,Andrew P. D. Henderson. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis J Neurol (2009)
- 86)Hickman SJ, Wheeler-Kingshott CA, Jones SJ, Miskiel KA, Barker GJ, PlantGT, Miller DH (2005) Optic nerve diffusion measurement from diffusion-weighted imaging in optic neuritis. AJNR Am J Neuroradiol 26:951–956

- 87) Barkhof F, Karas GB, van Walderveen MA. T1 hypointensities and axonal loss. *Neuroimaging Clin N Am*. 2000 Nov;10(4):739-52 ,ix. Review)
- 88) Flippi, M., Inglese, M., 2001 overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis . *J. Neurol Sci* . 186 (Suppl. 1) , S37-S43
- 89) Trip SA, Wheeler-Kingshott C, Jones SJ, Li WY, Barker GJ, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH (2006) Optic nerve diffusion tensor imaging in optic neuritis. *Neuroimage* 30
- 90) Daniel S. Reich, MD, PhD; Seth A. Smith, PhD; Eliza M. Gordon-Lipkin, BS; Arzu Ozturk, MD; Brian S. Caffo, PhD; Laura J. Balcer, MD; Peter A. Calabresi, MD; Damage to the Optic Radiation in Multiple Sclerosis Is Associated With Retinal Injury and Visual Disability *Arch Neurol*. 2009;66(8):998-1006
- 91) Diffusion Tensor Imaging of the Optic Nerve in Multiple Sclerosis: Association with Retinal Damage and Visual Disability S.A. Smith Z.R. Williams J.N. Ratchford S.D. Newsome *AJNR* Oct 2011
- 92) S. Anand Trip,a,b, Claudia Wheeler-Kingshott,a Stephen J. Jones,c Wai-Yung Li,d Gareth J. Barker,e Alan J. Thompson,a Gordon T. Plant,b and David H. Miller a (neuroimage 2006)
- 93) Kolbe S, Chapman C, Nguyen T, Bajraszewski C Optic nerve diffusion changes and atrophy jointly predict visual dysfunction after optic neuritis *Neuroimage* 2009
- 94) Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, Lancia S, Trinkaus K, Song SK, Cross AH. *Arch Neurol*. 2012 Jan;69(1):65-71. Epub 2011 Sep 12. Diffusion tensor imaging in acute optic neuropathies: predictor of clinical outcomes.
- 95) Jack H. Simon, Song Zang, David H. Laidlaw Identification of fibers at risk for degeneration by diffusion tractography in patients at high risk for MS after a clinically isolated syndrome *Journal of MRI* (2006)
- 96) Fernanda C. Rueda Lopes, Thomas Doring, Christianne Martins The role of demyelination in neuromyelitis optica damage *Radiology* 2012

- 97) Takahashi, M., Ono, J., Harada, K., Maeda, M., Hackney, D.B., 2000. Diffusional anisotropy in cranial nerves with maturation: quantitative evaluation with diffusion MR imaging in rats. *Radiology* 216 (3),881– 885 (Sep).
- 98)Horsfield, M.A., Jones, D.K., 2002. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases—A review. *NMR Biomed.* 15 (78), 570– 577.
- 99)Barker, G.J., 2001. Diffusion-weighted imaging of the spinal cord and optic nerve. *J. Neurol. Sci.* 186 (Suppl. 1), S45–S49
- 100)Kanamori A, Escano MF, Eno A et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography . *Ophthalmologica* 2003;217:273-278
- 101) Serap K. Optik nevit'te Retinal Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Optik Koherans Tomografi (OKT) ile Ölçümü, Eş Zamanlı Nörooftalmolojik Bakı, Görsel Uyarılmış Potansiyeller, Beyin ve Orbital MRG ile Karşılaştırılması Uzmanlık Tezi-DEUTF Anabilim Dalı 2010
- 102) Chatziralli IP, Moschos MM, Brouzas D, Kopsidas K, Ladas ID Evaluation of retinal nerve fibre layer thickness and visual evoked potentials in optic neuritis associated with multiple sclerosis. *Clin Exp Optom.* 2012 Mar;95(2):223-8. doi: 10.1111/j.1444-0938.2012.00706.x. Epub 2012 Feb 13
- 103) Smith SA, Williams ZR, Ratchford JN, Newsome SD, Farrell SK, Farrell JA, Gifford A, Miller NR, van Zijl PC, Calabresi PA, Reich DS. Diffusion tensor imaging of the optic nerve in multiple sclerosis: association with retinal damage and visual disability. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Oct;32(9):1662-8. Epub 2011 Jul 28.
- 104) Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, Snyder A, Benzinger T, Shimony J, Shepherd J, Trinkaus K, Cross AH, Song SK. *Neurology.* 2009 Feb 17;72(7):589-94. Epub 2008 Dec 10.

- 105) Balcer LJ Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 21:296-301 2001
- 106) Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Balcer LJ Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 64:992-995 2005
- 107) Kupersmith MJ, Alban T, Zeifer B Contrast enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* 125:812-822 2005
- 108) Youl BD, Turano G, Miller DH, Towell AD, Mac Manus DG, Jones SJ The pathophysiology of acute optic neuritis. An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits *Brain* 1991 114 2437-2550
- 109) Halliday AM, McDonald WI, Mushin J visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* 4:661-664
- 110) Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009;73:46
- 111) Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol* 2008;64:325-331
- 112) Klistorner A, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, O'Day J & Yiannikas C (2009): Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: topographical study of the structure-function relationship. *Doc Ophthalmol* 118: 129–137.
- 113) Vogt A : Herstellung eines gelbblauer Lichtfiltrates, in welchem die Macula Centralis in vivo in gelber Färbung erscheint, die Nervenfasen der Netzhaut und andere feine Einzelheiten der selben sichtbar werden, und der Grad der Gelbfärbung der Linse ophthalmoskopisch nachweisbar ist. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1913;84:293-311
- 114) Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2520–2527

- 115) Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58: 383–391
- 116) Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324–332
- 117) Costello F, Hodge W, Pan YI et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis:a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008;14:893-905
- 118) Henderson APD, Trip SA,Schlottmann PG et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2007
- 119) Daniel S. Reich, MD, PhD; Seth A. Smith, PhD; Eliza M. Gordon-Lipkin, BS;Arzu Ozturk, MD; Brian S. Caffo, PhD; Laura J. Balcer, MD; Peter A. Calabresi, Damage to the Optic Radiation in Multiple Sclerosis Is Associated with Retinal Injury and Visual Disability, *ARCH NEUROL / VOL 66 (NO. 8), AUG 2009*
- 120) Scott Kolbe, Clare Bajraszewski, Caron Chapman,Tan Nguyen,Peter Mitchell,Mark Paine, Helmut Butzkueven, Leigh Johnston, Trevor Kilpatrick Diffusion Tensor Imaging of the Optic Radiations After Optic Neuritis *Hum Brain Mapp* 00:000–000 2011
- 121) S.D. Roosendaal , J.J.G. Geurts , H. Vrenken , H.E. Hulst , K.S. Cover , J.A. Castelijns P.J.W. Pouwels , F. Barkhof Regional DTI differences in multiple sclerosis patients; *Neuroimage*: 5 November 2008
- 122) Li M, Li J, He H, Wang Z, Lv B, Li W, Hailla N, Yan F, Xian J, Ai L. Directional diffusivity changes in the optic nerve and optic radiation in optic neuritis. *Br J Radiol.* 2011 Apr;84(1000):304-14.
- 123) Robert T. Naismith, MD; Junqian Xu, PhD; Nhial T. Tutlam, MPH; Samantha Lancia, MS; Kathryn Trinkaus, PhD; Sheng-Kwei Song, PhD; Anne H. Cross, MD

Diffusion Tensor Imaging in Acute Optic Neuropathies Predictor of Clinical Outcomes, *Arch Neurol.* 2012;69(1): 65-71. doi: 10.1001/archneurol.2011.243

124) Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, Hussein S, Conger A, Calabresi P, Balcer LJ, Zivadinov R. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci.* 2009 Jul 15;282(1-2):96-105. Epub 2009 May 12.

125) Wu GF, Schwartz ED, Lei T, Souza A, Mishra S, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Nano-Schiavi ML, Desiderio LM, Cutter GR, Calabresi PA, Udupa JK, Balcer LJ (2007) Relation of vision to global and regional brain MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 69:2128–2135

126) Garas A, Simó M, Holló G. Nerve fiber layer and macular thinning measured with different imaging methods during the course of acute optic neuritis. *Eur J Ophthalmol.* 2011 Jul-Aug;21(4):473-83. doi: 10.5301/EJO. 2010.5844.

127) Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics.* 2011 Jan;8(1):117-32.

128) Gordon-Lipkin E, Chodkowsk B, Reich DS et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1603

129) Christian Beaulieu, The basis of anisotropic water in the nervous system- a technical review, *NMR in Biomedicine* 2002;15:435-455

130) Henderson AP, Altmann DR, Trip SA, Miszkiel KA, Schlottmann PG, Jones SJ, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH. Early factors associated with axonal loss after optic neuritis. *Ann Neurol.* 2011 Dec;70(6):955-63. doi: 10.1002/ana.22554

131) Yu CS, Li KC, Lin FC, Jiang TZ, Sun H, Chen B. Diffusion tensor imaging of the normal-appearing brain tissue in relapsing-remitting multiple sclerosis *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006 May 16;86(18):1260-4.

- 132) Filippi M, Cercignani M, Inglese M, Horsfield MA, Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001 Feb 13;56(3):304-11.
- 133) Cassol E, Ranjeva JP, Ibarrola D, Mékies C, Manelfe C, Clanet M, Berry I. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter. *Mult Scler*. 2004 Apr;10(2):188-96.
- 134) Tian W, Zhu T, Zhong J, Liu X, Rao P, Segal BM, Ekholm S. Progressive decline in fractional anisotropy on serial DTI examinations of the corpus callosum: a putative marker of disease activity and progression in SPMS. *Neuroradiology*. 2012 Apr;54(4):287-97. Epub 2011 May 13.
- 135) Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, Scully PT, Trinkaus K, Snyder AZ, Song SK, Cross AH. Increased diffusivity in acute multiple sclerosis lesions predicts risk of black hole. *Neurology*. 2010 May 25;74(21):1694-701.
- 136). Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254:1178-1181.
- 137) Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1584-1589.
- 138) Aydın A, Bilge AH Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri Glokom-Katarakt Oftalmoloji Dergisi 2007, Cilt 2, Sayı 2. 077-082.
- 139) Wheeler-Kingshott CA, Parker GJ, Symms MR, Hickman SJ, Tofts PS, Miller DH, Barker GJ. ADC mapping of the human optic nerve: increased resolution, coverage, and reliability with CSF-suppressed ZOOM-EPI. *Magn. Reson. Med*. 2002;47(1):24-31
- 140) Zhang Y, Wan SH, Wu GJ, Zhang XL. Magnetic resonance diffusion tensor imaging and diffusion tensor tractography of human visual pathway. *Int. J. Ophthalmol*. 2012;5(4):452-458
- 141) Byrnes TJ, Barrick TR, Bell BA, Clark CA. Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastoma and cerebral metastases in vivo NMR. *Bio Med*. 2011;24(1):54-60

- 142) Salmela MB, Cauley KA, Andrews T, Gonyea JV, Tarasiewicz I, Filippi CG. Magnetic resonance diffusion tensor imaging of the optic nerves to guide treatment of pediatric suprasellar tumors. *Pediatr Neurosurg.* 2009;45(6):467-71
- 143) Blanco R, Pérez-Rico C, Puertas-Muñoz I, Ayuso-Peralta L, Boquete L, Arévalo-Serrano J. Functional assessment of the visual pathway with multifocal visual evoked potentials, and their relationship with disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Jul
- 144) Fernandes DB, Raza AS, Nogueira RG, Wang D, Callegaro D, Hood DC, Monteiro ML. Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2013 Feb;120(2):387-94.
- 145) Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;69(22):2085–2092.
- 146) Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung HP, Paul F, Aktas O, Brandt AU. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler. Int.* 2012
- 147) Garcia-Martin E, Pueyo V, Ara JR, Almarcegui C, Martin J, Pablo L, Dolz I, Sancho E, Fernandez FJ. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2011 Jul;17
- 148) Cox TA, Thompson HS, Corbett JJ. Relative afferent pupillary defects in optic neuritis. *Am J Ophthalmol.* 1981 Nov;92(5):685-90.
- 149) Balcer LJ, Baier ML, Pelak VS, Fox RJ, Shuwairi S, Galetta SL, Cutter GR, Maguire MG. New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000 Jun;6(3):163-71.

EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (Gönüllü hasta grubu)

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

Optik nevrit tanısı için ve MS'in bir belirtisi olup olmadığını belirlemek için bazı incelemeler gereklidir. Bunlar arasında en sık başvurulanlar: Nörooftalmolojik değerlendirme, orbita ve Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), uyarılmış potansiyel incelemeleri, Optik Koherans Tomografi (OKT) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkikleridir. Bu tetkikler kliniğimizde optik nevritli hastalarda rutin olarak uygulanmaktadır. Difüzyon tensor görüntüleme yeni bir MRG tekniği olup yapılan çalışmalarda MS'li ve optik nevritli hastalarda sinir etkilenmesinin ağırlığını gösterebildiği, klasik MRG'de normal olarak izlenen dokularda da sinir etkilenmesini saptayabileceği gösterilmiştir. Bu MRG çalışmasının yapılabilmesi için size yapılacak MRG incelenmesi dışında ek bir MRG çekilmesi gerekmekte olup aynı seansta alınacak görüntülerin bilgisayar programıyla işlenmesi sonucu bu inceleme yapılabilecektir.

Biz yaklaşık 26 gönüllü hastada Nörooftalmolojik değerlendirme, orbita ve Beyin manyetik rezonans görüntüleme, uyarılmış potansiyel incelemeleri, optik koherans tomografi ve difüzyon tensor görüntüleme incelemelerini bir kez yaparak bu incelemelerin tanıya olan katkılarını değerlendirmeyi ve özellikle yeni bir MRG tekniği olan difüzyon tensor görüntülemenin diğer inceleme yöntemlerine göre tanıya ek katkı sağlayıp sağlamadığını ve diğer yöntemlere üstünlüğünün olup olmadığını belirlemeyi amaçlıyoruz.

Size böyle bir çalışmaya gönüllü olarak katılmanız için bir öneri sunuyoruz. Bu incelemeler bu hastalıkta ve başka birçok durumda bütün dünyada rutin uygulamalar olarak kullanılmaktadır. Pratik olarak herhangi bir yan etkileri yoktur. Bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra

herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilecektir. Bu çalışma sırasında yapılacak tetkikler ile ilgili tüm masraflar size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

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

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

Hastanın :

Adı :

Soyadı :

Adres :

Telefon Numarası:

Tarih :

İmza :

Araştırma Yapan Araştırmacının :

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

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

Adı :

Soyadı :

Görevi:

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (Sağlıklı kontrol grubu)

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

Optik nevrit tanısı için ve MS'in bir belirtisi olup olmadığını belirlemek için bazı incelemeler gereklidir. Bunlar arasında en sık başvurulanlar: Nörooftalmolojik değerlendirme, orbita ve Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), uyarılmış potansiyel incelemeleri ve Optik Koherans Tomografi (OKT) tetkikleridir.

Biz yaklaşık 26 gönüllü hastada Nörooftalmolojik değerlendirme, orbita ve beyin manyetik rezonans görüntüleme, uyarılmış potansiyel incelemeleri, optik koherans tomografi ve difüzyon tensor görüntüleme incelemelerini bir kez yaparak bu incelemelerin tanıya olan katkılarını değerlendirmeyi ve özellikle yeni bir MRG tekniği olan difüzyon tensor görüntülemenin diğer inceleme yöntemlerine göre tanıya ek katkı sağlayıp sağlamadığını ve diğer yöntemlere üstünlüğünün olup olmadığını belirlemeyi amaçlıyoruz.

Ancak bu hastalıklarda tetkiklerin tanısal değerini ve üstünlüğünü göstermek için sağlıklı kontrollere de gerek vardır. Bu nedenle çalışmaya sizin gibi 10 gönüllü sağlıklı kontrolün alınması amaçlanmıştır. Sizlere yapılacak olan ziyaret bir defa olarak planlanmıştır. Ziyarette olası bir patolojiyi dışlamak için ayrıntılı nörolojik ve göz muayenesi, göz hastalıkları kliniğinde kullanılan OKT cihazı ile görme sinir lifi kalınlığı ölçümü yapılacak, beyin MRG incelemesi yapıp aynı seansta elde edilen görüntü verileri bilgisayar programıyla işlenerek difüzyon tensor görüntüleri elde edilecektir. Bu işlemler herhangi bir girişim gerektirmemektedir. Veriler hasta gruptan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirme yapılacaktır. Size böyle bir çalışmaya gönüllü olarak katılmanız için bir öneri sunuyoruz. Bu incelemeler bu hastalıkta ve başka birçok durumda bütün dünyada kullanılan incelemelerdir. Pratik olarak herhangi bir yan etkileri yoktur. Bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına

sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilecektir.

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

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

Sağlıklı gönüllünün:

Adı :

Soyadı :

Adres :

Telefon Numarası:

Tarih :

İmza :