



Subklinik Multipl Skleroz Hastalarının Desen Görsel Uyarılmış Potansiyeller ve Görme Alanı Testi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Subclinical Multiple Sclerosis Patients Using Pattern Visual Evoked Potentials and Visual Field Test

Sinan Bilgin*, Süleyman Sami İlker*, Ercüment Çavdar**, İbrahim Türker*

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

**Kemal Paşa Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Görme keskinliği tam olan subklinik Multipl Skleroz (MS) hastalarının görsel uyarılmış potansiyeller testi (PVEP) ve santral otuz görme alanı (GA) ile değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kesin MS tanısı almış 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 60 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcılar Grup 1: Optik Nevrit (+) MS hastaları, Grup 2: Optik Nevrit (-) MS hastaları ve Grup 3: Kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Prospektif olarak hastalara beyaz -beyaz perimetri ile SİTA FAST santral 30-2 eşik (threshold) GA testleri ve 10-0,30 PVEP ölçümleri yapıldı. Tüm gruplarda MD, PSD, p100 latans (ms), p100 amplitüd (µV) ve santral 0-10°, 0-20°, 0-30°, 10-20°, 10-30°, 20-30° retina duyarlılıkları (db) değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırıldığında gruplar arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Grup 2 ve Grup 3 arasında P100 latans 1°-0,3°, p100 amplitüd 0,3°, santral 0-30°, 10-30°, 20-30° de gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (p<0,05). Grup 1 ve Grup 2 birbiriyle karşılaştırıldığında P100 amplitüd 1° hariç gruplar arasındaki fark anlamsızdı (p>0,05).

Sonuç: PVEP ve santral 30° GA değerlendirilmesinin subklinik MS hastalarında hastalık prognozunun takibinde kullanılabileceği düşüncesindeyiz. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 207-11)

Anahtar Kelimeler: Desen görsel uyarılmış potansiyeller, görme alanı, multipl skleroz

Summary

Objectives: The aim of this study was to evaluate subclinical multiple sclerosis (MS) patients with normal visual acuity using pattern visual evoked potentials (PVEP) test and central 30-2 threshold visual field (VF) test.

Materials and Methods: A total of 60 patients, 30 of which had a definitive MS diagnosis and 30 who were healthy volunteers, were included in the study. The participants were divided into the following three groups: Group 1 - optic neuritis (+) MS patients, Group 2 - optic neuritis (-) MS patients, and Group 3 - control group. Using white on white perimetry, SITA FAST central 30-2 threshold VF tests and 1°-0.3° PVEP measurements were performed. MD, PSD, p100 latency (ms), p100 amplitude (µV), and central 0-10°, 0-20°, 0-30°, 10-20°, 10-30°, 20-30° retina sensitivities (db) were evaluated in all groups.

Results: There was a significant difference in all parameters between Group 1 and Group 3 (p<0.05). There was a significant difference in p100 latency 1°-0.3°, p100 amplitude 0.3°, central 0-30°, 10-30°, 20-30° between Group 2 and Group 3 (p<0.05). There was no significant difference in the parameters except for p100 amplitude 1° between Group 1 and Group 2 (p>0.05).

Conclusion: The evaluation of PVEP and central 30° VF can be used to monitor disease prognosis in subclinical MS patients. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 207-11)

Key Words: Pattern visual evoked potentials, visual field, multiple sclerosis

Giriş

Multipl sklerozda (MS), merkezi sinir sisteminde (MSS) sinir iletiminin yavaşlamasıyla birlikte izlenen inatçı demiyelinizasyon, kalıcı nörolojik hasarın ana nedenlerinden biridir. Uzun süredir demiyelinizasyonun geri dönüşümsüz olduğuna inanılmasına rağmen, hastalığın seyri boyunca remiyelinizasyon gerçekleşmektedir.^{1,2} MS, görme yollarındaki hasar nedeniyle optik nevrit (ON), nistagmus, diplopi gibi klinik bulgulara yol açabilir, daha sık olarak da subklinik seyredebilir.³ Görme ile ilgili herhangi bir şikayeti olmayan bazı hastalarda desen görsel uyarılmış potansiyeller (PVEP) ve görme alanı (GA) muayene yöntemleri ile subklinik anormallikler ortaya çıkarılabilir.⁴

Bu çalışmanın amacı, kesin MS tanısı almış, görme keskinliği her iki gözde tam olan, subklinik MS hastalarında PVEP ve GA değişikliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Mayıs 2010 ile Nisan 2011 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış ve nöroloji kliniğinde takip edilen 30 hastanın 60 gözü ve poliklinik muayenesinde refraksiyon kusuru hariç herhangi bir ek hastalığı bulunmayan 30 sağlam katılımcının 60 gözü olmak üzere toplam 120 göz dahil edildi. Çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri aşağıda tanımlandığı şekilde belirlendi.

1. Her iki grupta retina ve görme yollarını etkileyebilecek sistemik hastalığın (Diabetes Mellitus, Hipertansiyon vb.) olmaması.

2. Her iki grupta görme keskinliğinin her bir göz için düzeltilmiş veya düzeltilmemiş 10/10 düzeyinde ya da üzerinde olması.

Katılımcılara beyaz - beyaz perimetri ile SITA FAST santral 30-2 eşik (threshold) GA testleri (Humphrey Field Analyser II -750, Zeiss-Humphrey, Inc., Dublin,CA) ve 1° (60 dakika) - 0,3° (18 dakika) patern VEP (pVEP) (Tomey EP - 1000 Pro Elektrofizyoloji cihazı) ölçümleri yapıldı.

Çalışmaya 3 grup dahil edildi.

Grup 1 (ON (+) MS hastaları): ON öyküsü olan fakat çalışma döneminde görme şikayeti olmayan hastalar ON (+) grup olarak kabul edildi.

Grup 2 (ON (-) MS hastaları): ON öyküsü olmayan, çalışma döneminde görme ile ilgili herhangi bir şikayeti olmayan hastalar ON (-) grup olarak kabul edildi.

Grup 3 (Normal olgular): Görmesi 10/10 olan, eşlik eden herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan katılımcılar kontrol grubu olarak kabul edildi.

Bütün hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinlikleri, göz hareketleri, pupil reaksiyonları, renk görme, göz içi basıncı ölçümü (Goldmann applanasyon tonometri), ön ve arka segment muayenesini içeren tam oftalmolojik muayenesi yapıldı. PVEP kayıtları Uluslararası Elektrofizyoloji Topluluğu'nun (ISCEV) ortaya koyduğu standartlar çerçevesinde

yapıldı.⁵ PVEP kaydı için aktif elektrod oksipital kemikte protuberentia occipitalis eksterna'nın 2 cm üzerine, referans elektrod alında saçlı deri sınırına yerleştirildi, toprak elektrodu kulak memesine yerleştirildi.⁶ Hasta bir metre önünde bulunan ekrandaki hareketli satranç tahtası şeklindeki desenlerin ortasında bulunan fiksasyon noktasına bakarken oksipital kortekste ortaya çıkan elektriksel potansiyeller kaydedildi. PVEP uygulanan hastalarda; p100 latansı (ms) ve p100 amplitüd (μ V) parametreleri değerlendirilmeye alınmıştır. İki farklı büyüklükte desen kullanılarak 1 Hz frekansında PVEP kaydı yapıldı. Kullandığımız desen büyüklükleri 1°, 0,3° ve kontrast Michelson sabitine göre %99 idi. Kapak ya da çevresel artefaktlar %5'in üzerine çıktığında kayıtlar tekrarlandı.

GA ölçümleri sonucunda; ortalama deviasyon (MD), pattern standart deviasyon (PSD) ve santral 0-10°, 0-20°, 0-30°, 10-20°, 10-30°, 20-30° retina duyarlılıkları değerlendirilmeye alınmıştır.

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 ve PAST programları kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve Değişkenlik katsayıları ile çok değişkenli normal dağılıma uygunluğu için Mardia; Doornik & Omnibus testi dikkate alınarak incelenmiş olup; normal dağılım sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız çoklu grupların bir biriyle karşılaştırılmasında One-Way Anova Testi, Post Hoc analizler için Tukey HSD ve Games-Howell testleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson chi-square testi kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama \pm std. (standart sapma) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelere (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri; yaş ve cinsiyet bilgileri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p > 0,05$). Her üç grupta katılımcıların görme keskinlikleri 10/10, ishiara renk görme kartlarıyla yapılan muayenede renkli görme normal, ön ve arka segmentleri doğal, göz içi basınçları her iki gözde 21 mmHg'den düşük ve cup/disk oranları 2/10'dan az idi.

Çalışmaya dahil edilen üç gruba ait MD, PSD, P100 latansı (msn), P100 amplitüd ve santral 0-30°, 10-30°, 20-30° retina duyarlılıkları Tablo 2'de verilmiştir. MD değerlerinin ortalaması gruplara göre değerlendirildiğinde ortalamalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,001$). Grup içi Post Hoc analizler değerlendirildiğinde; Grup 1'de ortalama MD değeri $-4,58 \pm 3,34$ iken Grup 2'de $-4,31 \pm 2,63$ olarak saptandı ($p = 0,743$). Grup 1'de ortalama MD değeri $-4,58 \pm 3,34$ iken Grup 3'te $-1,69 \pm 1,26$ olarak saptandı ($p < 0,001$). Grup 2'de ortalama MD değeri $-4,31 \pm 2,63$ iken Grup 3'te $-1,69 \pm 1,26$ idi ($p < 0,001$).

PSD değerlerinin ortalaması gruplara göre değerlendirildiğinde ortalamalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Grup içi Post Hoc analizler değerlendirildiğinde; PSD değerleri Grup 1 ve Grup 2'de sırasıyla $3,99\pm 2,40$ ve $4,21\pm 2,79$ olarak saptandı ($p=0,754$). Grup 1'de ortalama PSD değeri $3,99\pm 2,40$ iken

Grup 3'te $2,03\pm 0,94$ olarak bulundu ($p<0,001$). Grup 2'de de ortalama PSD değerleri $4,21\pm 2,79$ iken Grup 3'te $2,03\pm 0,94$ saptandı ($p<0,001$).

Santral 0-30° retina duyarlılığı değerlerinin ortalaması gruplara göre değerlendirildiğinde ortalamalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Grup içi Post Hoc analizler değerlendirildiğinde; santral 0-30° retina duyarlılığı Grup 1 ve Grup 2'de $25,99\pm 3,15$ db ve $27,05\pm 2,32$ db bulundu ($p=0,166$). Grup 1'de santral 0-30° retina duyarlılığı $25,99\pm 3,15$ db iken Grup 3'te $28,52\pm 1,95$ db saptandı ($p<0,001$). Grup 2'de santral 0-30° retina duyarlılığı $27,05\pm 2,32$ db iken Grup 3'te $28,52\pm 1,95$ db saptandı ($p=0,004$).

P100 latans değerlerinin ortalaması gruplara göre değerlendirildiğinde ortalamalar arasında istatistiksel açıdan

	Grup 1 (ON+)	Grup 2 (ON -)	Grup 3
Hasta sayısı	18	12	30
Göz sayısı	36	24	60
Yaş ort.	$37,00\pm 6,82$	$33,66\pm 8,92$	$35,66\pm 7,83$
Cins K/E	13/5	9/3	18/12
ON: Optik Nevrit			

	Grup 1 (ON (+) grup)	Grup 2 (ON (-) grup)	Grup 3	p değeri
MD	$-4,58\pm 3,34$ P (Grup 1-Grup 2)=0,743 P (Grup 1-Grup 3)<0,001 P (Grup 2-Grup 3)<0,001	$-4,31\pm 2,63$	$-1,69\pm 1,26$	<0,001
PSD	$3,99\pm 2,40$ P (Grup 1-Grup 2)=0,754 P (Grup 1-Grup 3)<0,001 P (Grup 2-Grup 3)<0,001	$4,21\pm 2,79$	$2,03\pm 0,94$	<0,001
p100latans (msn) -1°	$108,96\pm 11,72$ P (Grup 1-Grup 2)=0,427 P (Grup 1-Grup 3)<0,001 P (Grup 2-Grup 3)<0,001	$111,38\pm 11,14$	$101,94\pm 7,5$	<0,001
p100latans (msn) 0,3°	$108,26\pm 15,04$ P (Grup 1-Grup 2)=0,138 P (Grup 1-Grup 3)=0,045 P (Grup 2-Grup 3)<0,001	$113,91\pm 12,97$	$103,73\pm 6,55$	<0,05
p100amp. (µV) - 1°	$9,23\pm 3,14$ P (Grup 1-Grup 2)=0,002 P (Grup 1-Grup 3)<0,001 P (Grup 2-Grup 3)=0,061	$12,17\pm 3,87$	$14,68\pm 5,99$	<0,01
p100amp. (µV) 0,3°	$10,66\pm 5,41$ P (Grup 1-Grup 2)=0,365 P (Grup 1-Grup 3)<0,001 P (Grup 2-Grup 3)=0,015	$11,91\pm 4,85$	$16,31\pm 8,05$	<0,01
Santral 0-10° (db)	$29,34\pm 2,43$ P (Grup 1-Grup 2)=0,222 P (Grup 1-Grup 3)=0,037 P (Grup 2-Grup 3)=0,413	$30,05\pm 1,71$	$30,58\pm 2,96$	<0,05
Santral 0-20° (db)	$27,40\pm 2,76$ P (Grup 1-Grup 2)=0,156 P (Grup 1-Grup 3)=0,005 P (Grup 2-Grup 3)=0,220	$28,32\pm 1,79$	$29,06\pm 2,67$	<0,05
Santral 0-30° (db)	$25,99\pm 3,15$ P (Grup 1-Grup 2)=0,166 P (Grup 1-Grup 3)<0,001 P (Grup 2-Grup 3)=0,004	$27,05\pm 2,32$	$28,52\pm 1,95$	<0,001
Santral 10-20° (db)	$25,46\pm 3,24$ P (Grup 1-Grup 2)=0,147 P (Grup 1-Grup 3)=0,001 P (Grup 2-Grup 3)=0,119	$26,60\pm 2,33$	$27,53\pm 2,51$	<0,05
Santral 10-30° (db)	$24,32\pm 3,62$ P (Grup 1-Grup 2)=0,174 P (Grup 1-Grup 3)<0,001 P (Grup 2-Grup 3)<0,001	$25,55\pm 3,01$	$27,49\pm 1,68$	<0,001
Santral 20-30° (db)	$23,17\pm 4,27$ P (Grup 1-Grup 2)=0,222 P (Grup 1-Grup 3)<0,001 P (Grup 2-Grup 3)<0,001	$24,50\pm 3,90$	$27,44\pm 1,77$	<0,001
OneWay ANOVA Test, Post Hoc Test: Tukey HSD& Games Howell Test Ortalama±Standart Sapma MD: Ortalama Sapma, Db: Desibel, PSD: Patern Standart Deviasyon, ms: milisaniye, µV: Microvolt				

anlamli bir fark olduğu saptandı (p<0,001). Grup içi Post Hoc analizler değerlendirildiğinde; Grup 1 ve Grup 2'de 1° p100 latansı 108,96±11,72 ve 111,38±11,14 ms saptandı (p=0,427). 1° P100 latansı Grup 1'de 108,96±11,72 ms iken Grup 3'te 101,94±7,5 ms bulundu (p<0,001). 1° P100 latansı Grup 2'de 111,38±11,14 ms iken Grup 3'te 101,94±7,5 ms bulundu (p<0,001).

Tartışma

ON öyküsü olan MS hastalarında PVEP'te P100 dalgasında latans uzaması genellikle görülen bir bulgudur.⁷⁻⁹ Atsushi Mizota ve ark.¹⁰ görmesi tam ve muayenesi normal olan 29 MS hastasını dahil ettikleri çalışmada PVEP latansında uzama göstermişler ve istatistiksel analizde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulmuşlardır. Fakat amplitüdde gruplar arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Acar ve ark.⁹ PVEP ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG), sensivitesini karşılaştırdıkları çalışmada kronik ON'da MRG sensivitesini %0 PVEP sensivitesini %75 bulmuşlardır ve optik sinir tutulumu olmayan altı hastanın hiçbirinde anormal PVEP gösterilememiştir. Çalışmamızda subklinik MS hastalarında PVEP sensivite ve spesifitesini 1° de %45 ve %90, 0,3° ise %56 ve %85 tespit ettik. Kliniğimizde P100 latansı 1° de 106 ms, 0,3° de 107 ms eşik değer olarak alırsak sensivite ve spesifite %70 gibi kabul edilebilir bir değer olmaktadır.

Çalışmalar arasında farklılıklar bulunmakla birlikte bu fark MS hastalığının sıklık, demografik özellikleri ve klinik özelliklerinin ırksal değişim göstermesinden kaynaklanabilir.¹¹⁻¹³ Grupların homojen seçilmemiş olması, kayıt ve uyarı şartlarındaki farklılıklarda diğer önemli sebepler arasındadır. Bizim çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri ise MS tanısı almış hastalara, ek olarak kontrast duyarlılık muayenesinin yapılmaması ve PVEP testinin kontrast duyarlılık azaltılarak tekrarlanmamasıdır.

Önceleri MS'in sinir aksonlarını tutmayan, tamamen myelin hastalığı olduğu düşünülse de, sinirde ve aksonlarda kayıp olduğu patolojik olarak gösterilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda amplitüdd değerlerindeki düşme aksonal hasarı desteklemektedir.

Gündoğan ve ark.⁴ subklinik MS hastalarında Farnsworth Munsell 100 (FM-100) Hue testi ile yaptıkları renk muayenesinde %70 oranında renkli görme bozukluğu ve %55 oranında PVEP'te p100 latansında uzama tespit etmişlerdi. Çalışmamızda ise subklinik MS hastalarında PVEP'te p100 latansında uzama mevcutken isihara testi ile yapılan renk muayenesinde tüm katılımcıların renkli görmeleri normal bulunmuştur. Bu durumun önemli sebeplerinden biri Gündoğan ve ark.'nın⁴ renkli görmenin değerlendirmesinde Farnsworth Munsell 100 (FM-100) Hue testini kullanmaları sayılabilir. MS hastalarında %40-%65 oranında kognitif tutulumla rastlanmaktadır.¹⁵ Bu yüzden isihara testine göre algılama, muhakeme gibi kognitif fonksiyonların daha fazla etkili olduğu Farnsworth Munsell 100 (FM-100) Hue testi ile yapılan değerlendirmelerde hastaların yanılabilceği göz önünde bulundurulmalıdır.

MS hastalarında GA muayenesinin faydalı olduğu bilinmekte, fakat farklı çalışmalarda duyarlılıkları farklı bildirilmiştir. Klinik olarak belirgin görsel tutulumu olmayan kesin MS tanılı hastaların %48-%75'inde görme alanında hasar tespit edilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Dario Sisto ve ark. görsel semptomu olmayan subklinik MS hastalarında %63 oranında anormal MD, %18 oranında ise anormal PSD göstermişlerdir. Hastalarda genellikle MD değişikliklerinde geniş prevelansın eşlik ettiği diffüz tip kayıpla birlikte daha az oranda santral 10° ve 20°'ye uzanan merkezi depresyon, derin santral skotom, parsiyel sağ homonim hemianopsi, parsiyel sol homonim hemianopsi tarzında görme alanı defektleri bildirmişlerdir.¹⁹

Çalışmamızda MD ve PSD değerlerinde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. MD ve PSD düzeyindeki değişikliklere %80 oranında diffüz tip GA kaybı eşlik etmekteydi. Ayrıca %6 parasantral, %3 santral, %3 sentroçekal skotom, %3 nazal step, %18 oranında ise arkuat tipi görme alanı defekti tespit edildi. Bir hastada sağ homonim hemianopsi tarzında görme alanı defekti görüldü.

ON tedavi çalışmasında 10 yıllık izlem sonunda takip edilen GA defektlerinin zamanla düzeldiği gösterilmiştir.²⁰ Bu iyileşme, görme alanındaki defekti hafif veya ağır olsun tüm olgularda aynı hızda ve en çok ilk altı ayda meydana gelmiştir.²¹

MSS'nin akson ve nöron kaybını telafi etme yönündeki yeteneğine bağlı olarak klinik hastalık parametreleri subklinik hastalardaki akson hasarının izlenmesini sağlayacak kadar hassas olmayabilir. Çalışmalar arası değişkenlik hariç olmak üzere, subklinik hastalık seyri sırasında yapılacak PVEP testi ve santral otuz GA muayenesi akson bütünlüğünü tehdit eden alttaki yıkıcı sürecin varlığını ortaya koymaktadır. Biz görme şikayeti olmayan subklinik MS hastalarında, hastalık prognozunun takibinde PVEP ve GA testlerinin kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006;129:3165-72.
2. Patani R, Balaratnam M, Vora A, et al. Remyelination can be extensive in multiple sclerosis despite a long disease course. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33:277-87.
3. Burde RM, Savino PJ, Trobe JD. Diplopia and similar sensory experiences. *Clinical Decisions in Neuro-Ophthalmology*. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1992:224-38.
4. Gundogan FC, Demirkaya S, Sobaci G. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis?--A structural and functional evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:5773-81.
5. Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmar MF, Tormene AP, Holder GE, Vaegan. *Visual Evoked Potentials Standard* (2004). *Doc Ophthalmol*. 2004;108:115-23.
6. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet*. 2002;360:1953-62.
7. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54:1720-5.

8. Corallo G, Cicinelli S, Papadia M, Bandini F, Uccelli A, Calabria G. Conventional perimetry, short-wavelength automated perimetry, frequency-doubling technology, and visual evoked potentials in the assessment of patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15:730-8.
9. Acar G, Ozakbas S, Cakmakci H, Idiman F, Idiman E. Visual evoked potential is superior to triple dose magnetic resonance imaging in the diagnosis of optic nerve involvement. *Int J Neurosci.* 2004;114:1025-33.
10. Mizota A, Asami N, Takasoh M, Adachi-Usami E. Pattern visual evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis without history of visual pathway involvement. *Doc Ophthalmol.* 2007;115:105-9.
11. Trobe JD, Beck RW, Moke PS, Cleary PA. Contrast sensitivity and other vision tests in the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:547-53.
12. Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, Rudick RA, Trapp BD. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology.* 2001;57:1248-52.
13. Cordova J, Vargas S, Sotelo J. Western and Asian features of multiple sclerosis in Mexican Mestizos. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109:146-51
14. Trap BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338:278-85.
15. Akpınar Z, Gündüz ZB. Multipl Skleroz ve Kognitif Bozulma. *Selçuk Tıp Derg.* 2011;28:75-9.
16. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, Katz B. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology.* 1993;100:691-7; discussion 697-8.
17. Van Diemen HA, Lanting P, Koetsier JC, Strijers RL, van Walbeek HK, Polman CH. Evaluation of the visual system in multiple sclerosis: a comparative study of diagnostic tests. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94:191-5.
18. Patterson VH, Heron JR. Visual field abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43:205-9.
19. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1264-8.
20. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, et al; Optic Neuritis Study Group. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:77-83.
21. Fang JP, Lin RH, Donahue SP. Recovery of Visual Field Function in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:566-72.