

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA VESTİBÜLER SEMPTOMLAR VE
ELEKTRONİSTAGMOGRAFI BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EYLEM DEĞİRMENCI

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. LEVENT SİNAN BİR

DENİZLİ 2006

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA VESTİBÜLER SEMPTOMLAR VE
ELEKTRONİSTAGMOGRAFI BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EYLEM DEĞİRMENCI

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. LEVENT SİNAN BİR

DENİZLİ 2006

İş bu çalışma jürimiz NÖROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. H.Türker ŞAHİNER

Üye

Doç.Dr. Levent Sinan BİR

Üye

Doç.Dr. Atilla OĞUZHANOĞLU

Üye

Prof.Dr. Nalan OĞUZHANOĞLU

Üye

Doç.Dr. Hasan HERKEN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

14/09/2006

DEKAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında projenin oluşumu, hastaların değerlendirilmesi, verilerin toplanması, sonuçların irdelenerek istatistiksel analizlerin yapılması, kaynak desteği ve tartışmamın şekillendirilmesi sırasında değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Levent Sinan Bir'e içten teşekkür ederim.

Nöroloji eğitimim boyunca benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum sayın hocalarım Doç. Dr. Levent Sinan Bir, Prof. Dr. Türker Şahiner, Doç. Dr. Atilla Oğuzhanoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamda ENG konusundaki yardımları için sayın hocam Prof. Dr. Necdet Ardıç'a çok teşekkür ederim. Ayrıca istatistiksel çalışmalarımın bir kısmında verdiği süper vizyon için sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Beyza Akdağ'a teşekkür ederim. Eğitimim süresince beraber çalıştığım arkadaşlarım sayın Dr. Arif Çeliker, Dr. Fatma Özdemir Eşmeli, Dr. Ahmet Kılınçer, Dr Çağdaş Erdoğan, Dr. Selehattin Gür, Dr. Utku Cenikli, Dr. Ertan Tabak, Dr. Mustafa Çam ve Dr. Sibel Güler'e çok teşekkür ederim. ENG testi için yardımlarından dolayı Dr. Funda Tümkaya'ya ve teknisyen arkadaşlarım Kazım Şahin ve Sedef Bal'a sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde bana verdikleri destek için sevgili annem, babam ve kardeşlerime çok teşekkür ederim. Sevgili eşim Dr. Taner Değirmenci'ye ilgisi, güveni ve desteği için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1-2
II.	GENEL BİLGİLER	
	II.1. MULTİPL SKLEROZ	
	II.1. 1. ETYO-PATOGENEZ	3-7
	II.1. 2. KLİNİK	7-14
	II.1. 3. LABORATUAR BULGULARI	15-18
	II.1. 4. TANISI	18-22
	II.1. 5. AYIRICI TANI	22-23
	II.1. 6. TEDAVİ	24-27
	II.2. VESTİBÜLER SİSTEM	
	II.2. 1. ANATOMİ	28-33
	II.2. 2. ELEKTRONİSTAGMOGRAFI	33-41
	II.3. MULTİPL SKLEROZDA VESTİBÜLER SEMPTOM VE BULGULAR	41-48
	II.4. MULTİPL SKLEROZDA ELEKTRONİSTAGMOGRAFI	49-54
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	55-62
IV.	BULGULAR	63-96
V.	TARTIŞMA	97-110
VI.	SONUÇLAR	111-114
VII.	ÖZET	115-117
VIII.	SUMMARY	118-120
IX.	KAYNAKLAR	121-142
X.	EKLER	143-144

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-1: MS'de başlangıç dönemine ait nörolojik semptomlar, bulgular ve oranları	13
Tablo-2: MS'de %50 ve üzeri hastada herhangi bir zamanda görülen semptomlar, bulgular ve oranları	14
Tablo-3: McDonald Tanı Kriterleri	20
Tablo-4: McDonald Tanı Kriterleri 2005 Revizyonu	22
Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları	63
Tablo-6: Hastaların ortalama ilk atak yaşı, EDSS değerleri, toplam atak sayıları ve hastalık süreleri	64
Tablo-7: Hastalarda sakkadik test bulguları	68
Tablo-8: Hastalarda trekking test bulguları.	71
Tablo-9: Hastalarda optokinetik test bulguları	72
Tablo-10: Gaze testinde bozukluk saptanan olguların nistagmus, nörolojik muayene ve kranial MRG özellikleri	73
Tablo-11: Pozisyonel testte bozukluk saptanan olguların nistagmus, nörolojik muayene ve kraniyal MRG özellikleri	73
Tablo-12: Anormal kalorik test sonuçları olan olguların kalorik test özellikleri	74

Tablo-13: Hastalarda ENG' de saptanan bulgular	79
Tablo-14: ENG'de santral, periferik veya hem santral hem de periferik bir patoloji ve santral patoloji saptanan olguların oranları ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi	80
Tablo-15: Sakkadik test, trekking test, pozisyonel test ve gaze testte patoloji saptanan olguların oranları ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri	84
Tablo-16: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre ENG'de her hangi bir anormallik bulma oranları ve istatistiksel kıyaslamaları	87
Tablo-17: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre ENG'de santral bir patoloji bulma oranları ve istatistiksel kıyaslamaları	88
Tablo-18: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre ENG'de sakkadik testte patoloji bulma oranları ve istatistiksel kıyaslamaları	91
Tablo-19: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre ENG'de trekking testte patoloji bulma oranları ve istatistiksel kıyaslamaları	92
Tablo-20: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre ENG'de pozisyonel testte patoloji bulma oranları ve istatistiksel kıyaslamaları	95

Tablo-21: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre ENG' de gaze testte patoloji bulma oranları ve istatistiksel kıyaslamaları 96

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1: Vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada normal sakkad test örneği. 69

Şekil-2: Vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada tipik patolojik sakkad test örneği. 70

Şekil-3: Vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada normal trekking test örneği. 71

Şekil-4: Vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada patolojik trekking test örneği. 72

Şekil-5: 24 Kasım 2005 tarihinde yapılan ENG testinde, testin yapıldığı dönemde vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada normal kalorik test örneği. 75-76

Şekil-6 Vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada patolojik kalorik test örneği. 77-78

I.GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) etyolojisi hala bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıdır (1). Patolojik olarak, bu hastalık multifokal demiyelinizasyon, nörodejenerasyon ve astroglial proliferasyonla karakterizedir (2). MS klinik, genetik ve patolojik olarak heterojeniteye sahip bir hastalıktır (3). Klinikte motor kayıplar, duyuşal bulgular, koordinasyon sorunları, mesane ve barsak problemleri gibi çok farklı belirti ve bulgularla karşımıza gelebilir (4, 5). Sık görülen problemlerden biri de denge ile ilgili sorunlardır (6). MS hastalarında ayrıntılı bir semptom sorgulaması yapıldığında bu hastaların % 78'inin denge ile ilgili problemlerinin olduğu ve bunun da % 17'sinin baş dönmesi olduğu saptanmıştır (7).

MS'de tanı aşamasında hastalığın adı ile de uyumlu olarak tipik MS lezyonlarının zamansal ve uzamsal olarak yaygınlığının nesnel kanıtlarını ortaya koymak gerekli görülmektedir (8). Bu koşulun sağlanması için klinik pratikte kraniyal görüntülemenin yanı sıra farklı sistemlerin tutuluşunu ortaya koymak amacıyla elektrofizyolojik testler de kullanılabilir (9). Motor uyarılmış yanıtlar, görsel uyarılmış yanıtlar, işitsel beyin sapı uyarılmış yanıtları ve duyuşal uyarılmış yanıtlar gibi elektrofizyolojik incelemeler ilgili alt sistem tutulumuna dair paraklinik destek sağlarlar (9,10). Bazen asemptomatik bir lezyonun varlığını kanıtlayabilen bu elektrofizyolojik çalışmaların multilokalizasyonda etkilenmeyi ortaya koymaları açısından multimodal olarak uygulanmaları daha yararlı ve gerekli görülmektedir (9,10). Denge sisteminin sıkça tutulduğu MS hastalarında uygun bir nörofizyolojik çalışma, bu alt sistemin tutulumunu ortaya koyabilmek adına faydalı olabilir (6,11). Ayrıca hem tipik beyin sapı ve serebellum tutulumunun ortaya koyulmasında hem de periferik durumlardan kaynaklanan sorunların santral vestibüler problemlerden ayrılmasında yol gösterici olabilir (11). Otonöroloji pratiğinde elektronistagmografi (ENG) işitsel, vestibüler ve santral sistemleri etkileyen farklı patolojilerin ayırımında kolaylık sağlayabilen bir testtir (12).

MS'de ENG'nin kullanımı ile ilişkili son 25 yılda yapılan az sayıda çalışma olmakla birlikte (7, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19) yeterli sayıda hasta ile, ENG'nin tüm alt testlerini kapsayan ve elde edilen bulguların hastaların klinik özellikleri ile ilişkisini ayrıntılı bir şekilde araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya MS hastalarında elektronistagmografik incelemelerin, semptomu olsun veya olmasın vestibüler sistem tutulumunu ortaya koymakta hassas bir test olabileceği hipotezi ile başlanmıştır. MS'de sıkça tutulan bir alt sistem olan vestibüler sistemin etkilenimini objektif olarak ortaya koymak için ENG'nin de tıpkı uyarılmış potansiyel çalışmaları gibi uygun bir paraklinik kanıt olarak kullanılabileceği düşüncesiyle, relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarında vestibüler sistem, hem klinik hem de elektronistagmografik olarak değerlendirilmiştir. Böylelikle, ENG bulgularının hastalığın diğer temel özellikleri ve bir takım laboratuvar bulgularıyla ilişkisi de irdelenmiştir. ENG ile elde edilen elektrofizyolojik bulguların ne sıklıkta ve hangi tipte patolojiler olduğu ayrıntılandırılmış, klinik bulgularla ilişkisi incelenmiş ve vestibüler sistemde klinik ve/veya subklinik tutuluşun saptanması konusunda ENG'nin yeri ve tanıya katkısı araştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. MULTİPL SKLEROZ

II.1. 1. ETYO-PATOGENEZ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin inflamatuvar aktivite ile giden demiyelinizasyon ve aksonal hasarı ile karakterize kronik bir hastalıdır ve bu hastalığın en önemli tanımlayıcı özelliği lezyonların zamansal ve uzamsal dağılımıdır (8). MS kadınlarda erkelere göre (♀/♂:1.6/1) daha fazla etkiler (20). İnsidansı 7/100000/yıl, prevalansı 120/100000 ve yaşam boyu risk 1/400'dür. Hastalığın başlangıcı genellikle üçüncü ve dördüncü onyıllardadır ve sadece % 2'si 10 yaşından önce başlarken % 5'i 16 yaşından önce başlar. Toplam yaşam süresi beklentisi yaklaşık 25 yıldır (5).

Bir çok epidemiolojik, demografik, genetik ve immünolojik çalışmada MS'nin genetik, çevresel ve bu hastalığın oluşumunda etkili olabilecek diğer faktörleri içeren multipl etyolojilere sahip kompleks bir hastalık olduğu gösterilmiştir (21-24). MS, genlerin ve çevrenin karşılıklı etkileşimiyle ortaya çıktığı düşünülen bir hastalıktır (21, 25). Çevresel risk faktörleri arasında enfeksiyonlar, aşular, stres, eğitim düzeyi, iklim, diyet ve cinsiyet hormonlarını sayılmaktadır (26). Kızamık, HIV ve insan T-hücreli lenfotrofik virüs Tip I gibi virüslerin demiyelinizasyona yol açabiliyor olması MS'de viral hipotezi gündeme getirmiştir (5). MS ile ilişkisi olabileceği konusunda özellikle kızamık, Epstein-Barr virüs, insan herpes virüs tip 6 ve kabakulak virüsü üzerinde çalışmalar yapılmış ancak kesin bir ajan patojen gösterilememiştir. Ayrıca bakteriyel ajanlardan özellikle Clamidy pnömonia ile ilişkili çalışmalar yapılmıştır (23).

Genetik açıdan bakıldığında, MS'de ailesel yatkınlık ve belli etnik popülasyonlarda (özellikle kuzey Avrupalılar) diğerleri ile (Afrika ve Asyalılar) karşılaştırıldığında daha yüksek insidansa sahip olması dikkati çeker (24). Bu hastalık kuzey Avrupalılarda daha sık görülür ve ailesel ortaya çıkma sıklığı yaklaşık % 15'dir (23, 27). MS'li hastaların ebeveynlerinde ve çocuklarda,

ikinci ve üçüncü derece akrabalara göre MS gelişme riski daha yüksektir. Monozigotik ikizlerde ortaya çıkma sıklığı yaklaşık % 35 civarındadır. Tek yumurta ikizlerinde uyumsuzluk ise % 70–90 oranında bildirilmiştir. Hem anne hem de babada MS varsa çocuktaki ortaya çıkma sıklığı yaklaşık olarak % 20'lere yükselmektedir (21, 28, 29). Buna zıt olarak aileye sonradan katılanlarda risk artmamaktadır (30). Tüm bu kompleks özelliklerden sorumlu genler aberran gen ürünlerini kodlayan mutasyonlar değil ancak normal polimorfizmler gibi gözükmemektedir ve genetik çalışmalarda MS ile ilgili yaklaşık 60 genomik bölge saptanmıştır (24). Bu da MS'nin poligenik bir hastalık olduğu düşüncesi ile uyumludur. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda MS, MHC sınıf I insan lökosit antijeni (HLA) alellerinden A3 ve B7 ile ilişkili bulunmuştur. Daha sonra MHC sınıf II alellerinden HLA-DR2 ile güçlü ilişki bildirilmiştir. MS ilişkili DR2, DR-beta ile çevrilmiş bir DR-alfa zinciri içeren ve birlikte bulunan edilen izotipi (DRB1*1501 (DR 2b) ve DRB5* (DR2a)) içerir (24, 31). Aynı zamanda farklı popülasyonlarda farklı HLA profilleri ile ilişki vardır. Örneğin Sardunya adası yerlilerinde MS HLA DR4, DQ8 ile, diğer Akdeniz ülkelerinde ise DR4 ve DRB1*0405-DQA1*0301-DQB1*0302 ile ilişkili bulunmuştur (32). DR2'ye sahip hastaların hemen hepsinde aynı zamanda DQ6'da bulunur. Aslında DQ geninden kaynaklanan risk oranının daha yüksek olduğu söylenmektedir. Avustralya'da HLA-A3, B7 ve DR2'nin RRMS ve B8 ve DR3'ün ise sekonder progresif (SPMS) ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir (24). Populasyon çalışmaları MS'in sınıf II MHC allelerinden DR15 ve DQ6 (DR1+1501 ve DQB1+0602) ve aynı bağlantılı grupla kodlanan TNF-alfa geni ile ilişkili olduğunu saptamıştır (21). Ayrıca adezyon molekülleri, immün hücrelerdeki reseptörler veya antogonistleri, kemokinler, büyümeyi düzenleyen moleküller ve miyelin-oligodendrosit ünitesinin yapısal genleri gibi bir çok gen üzerinde çalışılmasına rağmen başlıca sorumlu bir gen hala saptanamamıştır (33). Öte yandan MS'de ailesel yatkınlık, hem ortak genetik yapı hem de diyet, yaşam stili ve enfeksiyonlar gibi ortak çevresel risk faktörlerine bağlı olabilir (5, 21).

MS'in kadınlarda daha sık görülmesi, görece olarak immünsüprese bir durum olan gebelik döneminde geçici baskılanmanın olması, etkilenen kişiler

ve yakınlarında diğerk otoimmün hastalıkların yüksek oranda görölmesi, HLA alt-tipleri ile ilişkisi, deneysel alerjik ensefalite olan benzerliği ve serumda ve BOS'da miyelin antijenlerine karşı oto antikorların saptanabilmesi patogenezinde immün mekanizmaların varlığının kanıtı olarak gösterilmektedir (25). SSS' de demiyelinizasyon alanları kan-beyin bariyeri, miyelin spesifik T hücreleri, miyelin komponentlerine karşı antikor salgılayan B hücreleri ve diğerk mononükleer hücreleri içerirler ve immünolojik bakış açısıyla MS'de hasarlanmış ya da iyileşme sürecinde inflamasyon söz konusudur (34).

İmmünolojik süreçle ilintili olarak öne sürölmüş basamalardan biri şöyle özetlenebilir; aktive T hücreleri yüzeylerinde adezyon molekülleri sentezler ve kan beyin bariyerinin luminal yüzeyinde komplementer moleküllerin up-regulasyonu gerçekleşir, daha sonra T lenfositler diapedez yoluyla kan beyin bariyerini geçerler. SSS içinde bu T lenfositler spesifik antijenlerle karşılaşır ve geç-tip hipersensitiviteye benzer bir inflamatuvar süreç başlatır (35). Bu dönemde aynı zamanda sitotoksik T lenfosit proliferasyonu, antikor üretimi ve mikroglial aktivasyon da tabloya eşlik eder (36, 37). Tüm bunlar antijen sunan hücreler gibi davranır ve sınıf II majör histokompatibilite antijenlerinin artışına yol açarak yerel immün yanıtı artırır (38). Bu dönemde opsonize olmuş miyelin ve oligodendrositlere de tutunarak hücre-hücre yapışması ve inflamatuvar mediatörlerin sanılımı ile birlikte demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanma ortaya çıkar (34).

MS'de santral sinir sistemine inflamatuvar hücrelerin toplanması, demiyelinizasyonun gelişiminde kritik bir basamaktır. SSS' de birçok kemokin ailesine ait üyelerin sentezlenmesiyle SSS içine inflamatuvar hücre göçü gerçekleşir (37). Aslında SSS' de MHC sınıf II moleküller bulunmaz ancak uygun bir sitokin (özellikle IFN-gama) stimölasyonu sonrası tüm glial ve nöronal hücreler MHC sınıf II ekspresyonu yapabilirler (38). Ayrıca MHC sınıf II ekspresyonu yapan insan oligodendrositleri, alloreaktif veya MHC sınıf I ile sunulan peptidleri tanıyan kandan derive olan CD8+T hücrelerince efektif olarak yıkıma uğratılabilirler. SSS' de entegrasyonun kaybı, elektriksel

aktivitede bozulma ve proinflamatuvar sitokinler yardımıyla MHC sınıf II ekspresyonu daha fazla indüklenir (38,20).

Miyelin reaktif T hücrelerinin periferik aktivasyonu için farklı görüşler bulunmaktadır. Örneğin miyelin basic protein (MBP) reaktif T hücrelerinin, bu protein ile sekans homolojisi paylaşan viral epitoplarla aktive olduğunu bildiren yayınlar vardır (39). Miyelin reaktif T hücrelerinin bu aktivasyonu her zaman otoimmün yanıtı açmayan moleküler benzerlik veya süperantijenik stimülasyon ile oluştuğu da sıkça kabul gören bir durumdur (40). Bu nedenle aktive olmuş T hücrelerinin büyük olasılıkla antiklonotipik veya anti-idiotipik T hücreler gibi regülatör mekanizmalarla kontrol edildiği kabul edilir (41). Bir kez aktive olduktan sonra miyelin reaktif T hücreleri kolaylıkla SSS' ye geçebilirler. Bu hücreler SSS' ye geçtikten sonra programlanmış hücre ölüm mekanizmalarıyla ölebilirler veya perivasküler makrofajlar veya mikroglia hücreleri gibi lokal antijen sunan hücrelerce sunulan edilen spesifik miyelin epitopuna bağlanarak reaktif olurlar (42). Ancak olası otoimmün yanıtları tetikleyen kritik miyelin antijeni tam olarak bilinmemektedir (41). MBP ve proteolipid protein (PLP) SSS miyelin proteinlerinin yaklaşık olarak % 80'nini oluşturur. Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) ve 2',3'-siklik nükleotid 3'-fosfodiesteraz (CNPase) miyelin oluşumu ve stabilitesine katılan diğer minör proteinlerdir (43). Bunlardan özellikle MBP, deneysel alerjik ensefalitdeki (DAE) tetikleyiciliğinden dolayı MS'de üzerinde çalışılan ilk miyelin proteindir ancak daha sonraki yıllarda PLP ve MOG gibi diğer proteinlerin de DAE' de tetikleyici özellikleri olduğu bildirilmiştir (41).

Son yıllarda MS'nin primer bir dejeneratif hastalık mı, yoksa MS'de görülen dejenerasyonun ikincil bir durum mu olduğu tartışılmaktadır (44, 45). Öte yandan MS'de farklı patolojik tiplerin varlığı patogeneizde de farklı mekanizmaların rol oynayabileceğine işaret etmektedir (44). Hastalığın erken aktif döneminde dört farklı histopatolojik görünüm tanımlanmıştır. Bunlardan ilki makrofaj ve mikroglial aktivasyonla birlikte T hücre ilişkili inflamasyonun sorumlu mekanizma olarak suçlandığı, patolojisinde T hücre ve makrofajlarca

oluşturulan inflamasyon, ışınal tarzda yayılımla birlikte perivasküler demiyelinizasyon ve aktive makrofaj ve mikroglia ile ilişkili miyelin hasarının olduğu makrofaj ilişkili demiyelinizasyon (Tip I) görünümüdür (46, 47) Antikor ve kompleman ilişkili görünümde (Tip II) ise suçlanan olası mekanizma makrofaj ve mikroglial aktivasyonla birlikte T hücre ilişkili inflamasyon ve antikorca hedeflenen miyelinin kompleman bağımlı yıkımıdır. Antikor ve kompleman ilişkili görünümde patolojik bulgular makrofaj ilişkili demiyelinizasyon görünümüne benzer ancak ek olarak IgG depozisyonu ve aktif miyelin yıkımı olan sahalarda aktive olmuş komplemanlar izlenir. Distal oligodendrosit distrofisi olarak da adlandırılan (47, 48) Tip III görünümünde beyaz cevherin iskemik hasarına ikincil olarak gelişen T hücre ilişkili küçük damar vaskülitinin asıl mekanizma olduğu düşünülmektedir ve patolojisinde miyelinin perivasküler olarak korunduğu T hücre ve makrofajlarca oluşturulan inflamasyon, endotel hücre hasarı ve mikrovasküler yapılardaki tromboz ile birlikte küçük damar vaskülit, distal oligodendrosit yapılarında seçici MAG kaybıyla karakterize dejenerasyon ve bunu izleyen apoptoz ve demiyelinizasyon sözkonusudur (46). Plak çevresi beyaz cevherde sekonder makrofaj ilişkili demiyelinizasyonla birlikte primer oligodendrosit hasarı tip IV görünüm olarak adlandırılır ve makrofaj ve mikroglial aktivasyonla birlikte T hücre ilişkili inflamasyon, metabolik olarak bozulmuş oligodendrositlerin zemininde makrofajlarca tetiklenen demiyelinizasyon ve oligodendrositlerde olası genetik defekt öne sürülen mekanizmalardır. Tip IV görünümünün patolojik bulguları da tip I görünüme benzer ancak ek olarak plak çevresi beyaz cevheri çevreleyen küçük bir alanda belirgin oligodendrosit dejenerasyonu izlenir (46, 47, 48).

II.1. 2. KLİNİK

MS hastaları oldukça farklı belirtilerden yakınabilirler ve bireyler arasında seyirinin farklılığı nedeniyle semptomların şiddeti ve sıklıkları da kişiden kişiye değişkenlik gösterir (44). Klinik seyir olarak, nörolojik disfonksiyonun kendiliğinden sınırlandığı ataklarla seyreden formu relapsing remitting multipl skleroz (RRMS), RRMS gibi başlayan ancak bir noktada

atakların sıklığının azalarak akut ataklardan bağımsız bir şekilde ilerleyici bir kötüleşme şeklinde seyreden sekonder progresif seyre sahip formu (SPMS), akut ataklar olmaksızın başlangıçtan itibaren ilerleyici fonksiyon kaybı ile karakterize primer progresif MS (PPMS) formu ve ataklarla birlikte baştan itibaren ilerleyici bir seyrin olduğu progresif relapsing MS (PRMS) formu olarak dört farklı MS seyri tanımlanmıştır (49). Bazı hastalarda nörolojik semptomdan haftalar veya aylar önce yorgunluk, enerji eksikliği, kilo kaybı ve kas ve eklem ağrıları görülebilir (50). MS'nin başlangıcı hastaların % 20'sinde dakikalar, % 20' sinde saatler , % 30'unda bir iki gün ve % 20'sinde bir iki hafta ile ay içerisinde ortaya çıkar ve % 10 hastada ise sinsi bir başlangıçla aylar ve yıllar içinde progresyon söz konusudur (4).

MS'de semptom ve bulguları hastalığın erken döneminde ve hastalığın seyri sırasında izlenen semptom ve bulgular şeklinde sınıflandırmak daha uygun gibi gözükmetedir (Tablo 1 ve 2). Tek tarafta veya iki ekstremitede güçsüzlük veya uyuşukluk hastaların yaklaşık %50'sinde başlangıç semptomudur (51). RRMS tipik olarak duyuşal semptomlar, tek taraflı optik nörit, diplopi, internükleer oftalmopleji (INO), Lhermitte arazi, ekstremitte güçsüzlüğü, yürüyüş ataksisi ve nörojenik mesane ve bağırsak semptomları ile başlar (5). Birçok hastada özellikle öğleden sonraları artış gösteren ve sıcakla kötüleşen yorgunluk yakınması vardır (52). MS'de diğer sık görülen başlangıç semptomları optik nörit, transvers miyelit, serebellar ve beyin sapı tutulumuna ait olabilir (4, 53, 54).

MS'de kortikospinal yol işlev bozukluğu sıktır ve daha çok paraparezi şeklindedir. Güç kaybı ile birlikte, spastisite, bacaklarda ve gövdede ortaya çıkan fleksör ve ekstansör spazmlar yatağa bağımlılığı etkileyen faktörler arasında sayılır (55). Muayenede altta daha belirgin spastisite, ekstansör plantar yanıtlar, klonus ve artmış DTR'ler saptanır ve bu bulguların çoğu asimetriktir (5). Bazen DTR'ler belli bir segmental seviyedeki lezyonun refleks arkını etkilenmesi sonucu azalmış alınabilir ve Achilles refleksi spinal kordun sakral seviyelerindeki lezyona bağılı alınamayabilir (56). Bazen serebellar

tutulmuş reflekslerin azalmış olarak alınmasının bir nedeni olabilir (4). Amyotrofi varsa genellikle diffuz tiptedir ve ellerin küçük kaslarını etkiler (57).

Duyusal belirtiler hastalığın seyri sırasında hemen tüm hastalarda görülür. Klinik muayenede en sık görülen duyu anormallikleri vibrasyon ve eklem pozisyon duyusunda değişik derecelerde ortaya çıkan kayıplar, dört yanlı ekstremitelerde distallerinde azalmış ağrı ve hafif dokunma hissi, kollar, bacaklar ve gövdede yama tarzında azalmış ağrı ve hafif dokunma alanlarıdır. Seviye veren duyu defisitleri sıklıkla bilateraldir (4,5). Duyusal semptomlar arasında ağrı da oldukça sık görülür (46). Boynun pasif fleksiyon hareketi ile ortaya çıkan omuz, sırt ve bazen anterior uyluk bölgelerine yayılan elektriklenme hissi Lhermitte arazı olarak adlandırılır ve boyun fleksiyonu ile indüklenen spinal kord gerilmesine demiyelinize halde bulunan aksonların artmış duyarlılığına bağlı olduğu düşünülür (4, 58). Aşağı sırt bölgesinde künt ve acıma hissini andıran ağrı sık bir yakınmadır ancak mekanizması hala bilinmemektedir. MS'de radiküler ağrı benzeri semptomlar da bildirilmiştir ve bu durum daha çok sinir kökünün giriş zonunda ufak bir demiyelinizan plağa bağlanmıştır (58, 59).

Serebellar yolların etkilenimi yürüyüş bozukluğu, koordine hareketlerde güçlük ve konuşma bozukluğu ile kendini gösterebilir(60). Muayenede özellikle üst ekstremitelerde dismetri, kompleks hareketlerde beceri kaybı ve hipotoni izlenir. Ekstremitelerde ve başta intansiyonel tremor izlenebilir, trunkal ataksi nedeniyle yürüyüş bozulmuş olabilir (4). Nistagmus, oküler dismetri ve fiksasyon süpresyon bozukluğu serebellar ve serebello-vestibüler bağlantıların etkilenimini düşündürür (61, 62).

Tüm MS hastalarında ilk epizodun başlangıç bulgusu olarak %25 oranında, RRMS hastalarında ise % 16 oranında optik nörit veya retrobulber nörit bildirilmiştir (8, 53, 63). Genellikle tek taraflı olup, başlangıcından önce göz hareketleriyle artış gösteren ağrı ile karakterizedir ve bu durumu özellikle santral görmeyi etkileyen değişik derecelerde görme kaybı (skotom) izler. Görme alanı incelemelerinde santral veya çeko-santral skotom siktir. MS'de

bilateral optik nörit nadirdir ve sıklıkla asimetrik olarak başlar (63). Tedavi almayan hastalarda ilk optik nörit atağını takiben 6-24 ay süresince aynı veya diğer gözde rekürren optik nörit % 15 oranında bildirilmiştir (5). Optik nörit hastalarının oftalmoskopik incelemeleri sırasında rölatif afferent pupiller defekt ve eğer plak optik sinir başına çok yakınsa disk ödemi izlenir fakat genellikle optik diskte akut dönemde solukluk gözükür. Bu solukluk daha çok temporal bölgelerde belirgindir ve hastaların % 90'ında 2-6 ayda kaybolur (5, 64). MS'de semptomların vücut ısısında artışla kötüleşmesine Uhthoff fenomeni adı verilir ve hasarlı yollar boyunca sinir iletiminin kesintiye uğraması sonucu ortaya çıkar (46). Bu fenomen optik sinirde artmış vücut ısısı sonrası azalan görme keskinliği ile kendisini gösterir ve optik sinirin subklinik demiyelinizasyonu veya eşlik eden lezyonuna bağlı ortaya çıktığı düşünülür. Buna benzer fenomenler SSS'nin diğer bölgelerinde de görülebilir (65). MS'de görsel yolları ilgilendiren diğer bulgulardan bitemporal hemianopsi oldukça nadir görülen bir bulgudur ve MS'den daha çok optik kiazmaya bası yapan bir kitle lezyonunu düşündürür. Nadir olmakla birlikte homonim görme alanı defektleri de MS'de ortaya çıkabilir ve optik radyasyonun tutulumundan kaynaklanır (4,5).

Oküler motor sinirlerin tutulumu MS'de nadirdir ve azalan sıklıkla VI., III. ve IV. kranial sinir tutulumları bildirilmiştir (60, 66). MS'de vestibülo-oküler ve internükleer bağlantılar sıklıkla etkilenir ve bu primer pozisyonda hızlı, düşük amplitüdümlü pendüler osilasyonlara yol açar (67). İnternükleer oftalmopleji aynı taraftaki medial longitudinal fasikülüs lezyonuna bağlı o gözde addüksiyon kusuru veya yokluğu ve abdüksiyon yapan gözde horizontal nistagmusun izlendiği klinik durumdur. Konverjans korunmuştur ve bilateral olduğunda yukarı bakışta vertikal nistagmus eşlik eder. MS'de oküler dismetri serebellar lezyonu olanlarda görülebilir (4, 67, 68).

MS'de motor kayıplarla paralellik gösteren mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları ve seksüel disfonksiyon izlenir (69). En sık görülen mesane disfonksiyonu, suprasegmental bir lezyonun yol açtığı inhibe edilemeyen detrüör hiperaktivitesine bağlı sıkışma hissidir (70). Hastalığın

ilerleyen dönemlerinde inkontinans sıklığı artar. Spinal kordda sakral segmentlerin etkilenimi olursa mesanede hipoaktivasyon, azalmış üriner akım, bölünmüş miksiyon ve yetersiz mesane boşalımı ortaya çıkar. Hastalığın seyri boyunca azalmış mobiliteye ek olarak üst ve alt motor nöron bozukluğuna ikincil fekal inkontinanstan daha çok konstipasyon görülür (70, 71). MS seyrinde hastaların % 50'si seksüel olarak inaktif konuma gelirler. Erkeklerde daha çok erektil disfonksiyon görülürken, kadınlarda orgazmik kapasitede azalma ortaya çıkabilir. Bu durum hastalığın ilgili nörolojik sistem üzerine direkt etkisinin yanı sıra, spastisite, paraparezi gibi mekanik nedenler ve benlik saygısı kaybı gibi psişik etkilerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (5, 69, 72).

MS'de hastalığın seyri boyunca bilişsel bozukluklar % 34–70 oranında bildirilmiştir ve bu hastalarda yakın bellek (recent), dikkat ve bilgiyi işleme hızı düşmüştür(5,73). Affekt bozuklukları MS hastalarının 2/3'ünde bildirilmiştir (5). MS'de depresyon sıklığı % 12,9 – 34 arasında oranlarla bildirilmiştir. Genel olarak MS'de psikiyatrik bulgular % 20 oranında izlenir ve bunlar arasında orta-ciddi derecede mental etkilenimin olduğu öfori, disforik durumlar ve emosyonel dalgalanmalar akılda tutulması gereken klinik tablolarıdır (74, 75).

Nöbetler MS hastalarında genel popülasyondan daha sık (% 3) izlenir, parsiyel, kompleks-parsiyel veya jeneralize tonik-klonik olabilirler ve antikonvülzanlara yanıt iyidir (76, 77).

Bazı hastalar ani nörolojik defisitleri ya da pozitif fenomenleri içeren kısa süreli stereotipik olarak yineleyebilen semptomlar (paroksizmal ağrı veya parestezi, trigeminal nevralji, epizodik ataksi veya dizartri veya tonik ekstremitte postürleri gibi) yaşarlar (78, 79). Bunlar sıklıkla gün içinde çok sayıda ve saniyeler veya dakikalar süresince görülürler. Bu ataklar genellikle RRMS seyri sırasında ortaya çıkarlar ve başlangıç semptomu olarak nadiren görülürler (46). Bunlar arasında en sık izlenenler dizartri, ataksi, paroksizmal ağrı ve dizesteziler, parlak ışıkların görülmesi, tonik spazmlar ve distonik

spazmlardır (80). Bu paroksizmal semptomlar kişiye özgü olarak çok farklı tiplerde ortaya çıkabilirler ve duyuusal stimulus veya hiperventilasyonla tetiklenebilirler. Bu fenomenler daha çok efaktik transmisyonla bağlanmıştır ve tedavilerinde karbamazepin iyi bir seçenektir (80,81). Bunlar bazen birkaç günden birkaç haftaya kadar ortaya çıkıp daha sonra düzelebilirler. Böyle bir durumda yeni bir lezyon veya ataktan ayırt etmek zor olabilir (4).

Hastalığın ileri dönemlerinde yaklaşık % 50 hastada optik sinir, beyin sapı, serebellum ve spinal kord tutulumuna dair bulgular toplu olarak bulunur (Jeneralize olmuş tip). % 30–40 hastada ise değişen derecelerde spastik ataksi ve derin duyu defisitleri birlikte bulunur (özellikle spinal form). Az bir hasta grubunda asimetrik spastik paraparezi (özellikle progresif MS) tabloya hakim olur. Daha belirgin olarak serebellar ve ponto-bulbo-serebellar form olarak seyredenler % 5 ve amoretik form ise % 5 sıklığında görülür (4, 5).

PPMS hastaları ise sıklıkla bacakları yavaş bir şekilde etkileyen üst motor nöron sendromu (kronik progresif miyelopati) ile kendini gösterir. MS'nin bu formunda bulgular süreğen olarak kötüleşir ve kuadriparezi, kognitif yıkım, beyin-sapı sendromları, görme kaybı, serebellar, mesane ve seksüel disfonksiyon eklenebilir (82).

MS'de başlangıç dönemine ait nörolojik semptomlar veya bulgular ve oranları (Tablo–1) gösterilmiştir (8).

Tablo–1: MS’de başlangıç dönemine ait nörolojik semptomlar veya bulgular ve oranları.

Semptom	Oran(%)
Yorgunluk	% 20
Optik nörit	% 16
İnternükleer oftalmopleji	% 17
Nistagmus	% 20
Vertigo	% 4–14
Yürüme bozukluğu	% 18
Duyusal kayıp	% 30–50
DTR’de artma	% 20
Alt ekstremitelerde güçsüzlük	% 10
Spastisite	% 10
Mesane işlev bozukluğu	% 3–10

MS’de herhangi bir zamanda görülen semptomlar veya bulgular ve oranları (Tablo–2) gösterilmiştir (8).

Tablo-2: MS'de herhangi bir zamanda görülen semptomlar veya bulgular ve oranları.

Semptom	Oran(%)
Bilişsel değişiklikler	% 70
Öfori	% 10–60
Depresyon	% 25–54
Yorgunluk	% 80–90
Optik nörit	% 65
Optik atrofi	% 77
Retinal sinir lifi kaybı	% 80
Nistagmus	% 85
Vertigo	% 5–20
Dizartri	% 50
Ekstremitte ataksisi	% 50
Yürüyüş ve gövde ataksi	% 50–80
Duyusal kayıp	% 90
Artmış DTR	% 90
Alt ekstremitelerde güçsüzlük	% 90
Spastisite	% 90
Ekstensör ve fleksör spazmlar	% 50
Kramplar	% 50
Amyotrofi	% 50
Mesane işlev bozukluğu	% 80
Seksüel işlev bozukluğu	♀: % 50, ♂: % 75

II.1. 3. LABORATUAR BULGULARI

MS tanısı için halen kesin bir klinik, laboratuvar veya görüntüleme bulgusu olmaması nedeniyle tanıya yönelik çalışmaların santral sinir sisteminde zamansal ve uzamsal olarak dağılmış olan inflamatuvar lezyonların varlığını göstermesi beklenir (83). MRG, MS tanısında en önemli paraklinik testtir ve lezyonların zamansal ve uzamsal olarak dağılımını saptamada en duyarlı görüntüleme tekniğidir (46). MRG ayırıcı tanı konusunda yol gösterebildiği gibi aynı zamanda SSS'de demiyelinizasyonla uyumlu olabilecek ancak MS'nin klinik tanı kriterlerini karşılamayan tek bir klinik atak tarif eden hastalarda erken tanı imkanı sağlamaktadır (9, 46). MRG' de saptanan lezyonlar sadece MS'ye özgü olmadığından ancak uygun klinik özelliklere sahip hastalarda tanıyı destekleyicidir ve bir çok hastada tanı için MRG zorunlu değilken, eğer teknolojik olarak uygun imkanlar varsa özellikle alternatif tanıları dışlamak amacıyla kullanımı kuvvetle önerilmektedir (46,83). Yeni gelişen nonkonvansiyonel MRG tekniklerinin ise klinik rutinde endikasyonu yoktur (8).

MRG'nin standart bir şekilde kullanıma girmesinden önce, artmış intratekal IgG sentezi ve BOS'da oligoklonal band pozitifliği MS'de zaman içerisinde dağılımının kanıtı olarak kullanılmıştır (4). Ancak MRG santral sinir sisteminde farklı hastalıklarda ayrı bölgelere farklı derecelerde yer değiştiren su moleküllerini ölçerken, BOS bulguları antijenik olarak uyarılmış B hücrelerinin moleküler ürünü olan intratekal IgG düzeyi hakkında fikir vermekte faydalıdır (2, 46, 83). Bu nedenle BOS incelemeleri intratekal inflamasyonla giden diğer hastalıkların saptanmasında ve ileri tetkikler ile de dışlanmasında faydalıdır (5). BOS analizi aynı zamanda MRG'de izlenen lezyonların inflamatuvar demiyelinizasyona ait olduğunu destekleyebilir ve özellikle yaşlı hastalarda izlenen iskemik demiyelinizasyonun ayrımında faydalıdır. BOS'da elde edilen bulguların diğer bir avantajı ise uyarılmış potansiyel çalışmalarında olduğu gibi yaşa bağlı olarak değişiklikler göstermemesidir (46).

MS'de hastalık aktivitesi görsel, işitsel ve duysal yolların etkilenimine dair herhangi bir semptom öyküsü olmasa bile bu sistemlerde fizyolojik değişikliklere yol açarak subklinik olarak ortaya çıkabilir. Benzer semptomlar aynı zamanda periferik lezyonlarla da ortaya çıkabileceği için bu iki olasılığı ayırt etmek MS tanısı için önemlidir. Uyarılmış potansiyel çalışmaları görsel, işitsel veya duysal semptomların anatomik lokalizasyonlarının tam olarak yapılamadığı ve klinik izole sendromla gelen, nörolojik muayene ve MRG bulgularının yönlendirici olmadığı bir olguda SSS'de subklinik disfonksiyonun kanıtı olarak MS tanısına faydalı olabilir (46, 83, 84).

MS'de Kranial MRG: akut dönemde T2-ağırlıklı kesitlerde sıklıkla milimetrik boyutlu ovoid hiperintens alanlarla karakterizedir. Bu lezyonlar periventriküler, periaquaduktal bölge ve dördüncü ventrikülün tabanında daha sıklıkla izlenirler (85). Akut dönemde inflamasyon kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açtığından intravenöz paramanyetik kontrast ajanların verilmesinden sonra elde edilen T1-ağırlıklı kesitlerde akut lezyonların çevresinde halkasal kontrastlanma izlenebilir (86). T2-ağırlıklı kesitlerde izlenen hiperintens lezyonlar demiyelinizasyonun yanında inflamasyonun da bir göstergesidir ve izlemde bazılarının kaybolduğu izlenir (4). Hastalığın ilerlemesi ile birlikte atrofi ile birlikte özellikle periventriküler beyaz cevherde bu lezyonların birleşme eğilimi gösterdikleri ve bu süreçte patolojik olarak bu demiyelinizan alanlara, gliozis ve mikrokistik dejenerasyonun eşlik ettiği bildirilmiştir (87).

Son yıllarda tanımlanan T2-relaksasyon zamanında kısalma hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülebilir ve demir depolanmasına bağlanmıştır (88, 89). MS lezyonları tipik olarak, periventriküler beyaz cevher, internal kapsül, korpus kallozum, pons ve brakium pontiste izlenmekle birlikte, gri cevher dahil herhangi bir bölgeye yerleşebilir bu nedenle dağılım kesin tanısal bir kriter olarak alınmamaktadır (4).

MS'de spinal kord tutulumuna sıklıkla servikal bölgede rastlanmaktadır (90). Bu lezyonlar da T2-ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak izlenirler ve

daha çok birkaç vertebra segmentini geçmeyen, spinal kordun periferine daha yakın yerleşimli, çevresinde ödemi olmayan lezyonlar olarak görülürler (90,91).

Son yıllarda yeni gelişen MR teknikleri ile (FLAIR (fluid-attenuated inversiyon recovery), IR (inversiyon recovery ve STIR (short-time inversiyon recovery)) MS lezyonları çevre dokudan daha net ayrılabilir hale gelmiştir. Bu tekniklerden özellikle IR T1-ağırlıklı kesitlerde izlenen hipointens lezyonları kolaylıkla gösterebilmektedir (92, 93). Son yıllarda konvansiyonel MRG'nin duyarlılığı % 90, özgüllüğü ise % 70–80 civarında bildirilmektedir ancak MR-spektroskopi, diffüzyon MRG ve fonksiyonel MRG gibi yeni tekniklerin uygulanabilir konuma gelmesi özgüllüğün artışına yol açabilir (93).

MS'de Uyarılmış Potansiyeller: duysal uyarılmış potansiyeller ve motor uyarılmış potansiyeller olarak ikiye ayrılır (94). Duysal uyarılmış potansiyeller herhangi bir özgül duysal uyarımla uygun saçlı deri alanından kaydedilen beyin elektriksel potansiyelleridir ve komponentlerin ortaya çıkış zamanı değerlendirilir (93). Bunlardan ilki görsel uyarılmış potansiyellerdir (GUP) ve burada yanıt alınamaması, P100 dalgasının biçimi, latansı ve amplütüdü değerlendirilir (95, 96). MS'de bu çalışma ön görsel yollardaki klinik ve subklinik etkilenimi ortaya koymak amacıyla yapılır ve kesin MS tanısı koyulan hastalarda % 83–97 oranında GUP anormalliği bildirilmiştir (9). Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SUP) ise periferik mikst ya da duysal bir uyarı ile saçlı deriden kaydedilen potansiyellerdir ve duyu anormalliğini ortaya koymakla birlikte subklinik etkilenmeyi de objektif olarak ortaya koyabildiği bildirilmiştir (95). SUP anormallikleri kesin MS'li hastaların % 54-64'ünde izlenir (9). Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BSİUP) MS için çok özgül olmamakla birlikte klinikte beyin sapı etkilenmesi olmayan hastalarda anlamlı bulgular verebilmektedir. Kesin MS'li olguların % 34,3'ünde BSİUP anormallikleri izlenir (9, 96). Amacı santral motor sistemdeki işlevsel bozukluğu ortaya koymak olan motor uyarılmış potansiyeller (MUP) ise saçlı deride motor alandan ve enseden verilen

uyarının periferdeki kaslardan kayıtlanması ile elde edilir (97). MS'li hastalarda % 89.7 oranında MUP anormalliği izlenir (9).

MS'de BOS Bulguları: tamamen normal olabilir. Hastaların % 60'ında total protein normal sınırdaysa % 40'ında 70mg/dl'i aşmayan hafif protein artışı olabilir (4, 5). Hücre sayımında hafif bir artış olabilir ve hastaların 1/3'ünde mm³'de 10–20 lenfosit izlenirken, 50'nin üzerinde hücre olması nadir bir durumdur (5). MS'de IgG indeksi ve sentez hızında artışlar gözlenir ve bu durum intratekal IgG yapımında artışı yansıtır. Hastaların % 90 kadarında IgG indeksi 0,7 ve IgG sentez hızı 3.3mg/24 saatin üzerine çıkar. Bu artış aynı zamanda kalitatif olarak da elektroforez yöntemi ile ortaya koyulabilir ve BOS'da elektroforezde bir grup IgG molekülleri bandlar oluşturacak şekilde oligoklonal görünüm oluşturur (98, 99).

II.1. 4. TANI

MS hastalığının tanısı esas olarak klinik bir tanıdır ve semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak koyulmalıdır. MRG, BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller tanıya ulaşmada katkıda bulursa da hala kesin tanı koyduran bir laboratuvar yöntemi yoktur (9). MS tanısına yönelik ilk kriterler 1965 yılında Schumacher ve ark. tarafından geliştirilmiştir. 1983 yılında Poser tarafından hazırlanan yeni kriterlerde MS'de paraklinik testler (nörofizyolojik testler ve BOS bulguları: IgG indeksi ve oligoklonal band varlığı) de tanıya yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır (100). Bundan sonra 2001 yılında Londra' da ABD Ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS Dernekleri Federasyonları Uluslararası MS panelini düzenleyerek yeni tanı kriterlerini belirlemişlerdir Bu toplantıda eski kriterlerinin revizyonunun yanında bazı tanımlar netleştirilmiştir. Bunlar arasında 24 saat veya daha uzun süren yakınmalar atak olarak tarif edilmiştir. Tek paroksizmal epizotlar atak olarak kabul edilmemektedir ve yeni bir ataktan bahsetmek için en az 30 gün süre geçmiş olmalıdır (8). McDonald tanı kriterleri pratikte MS tanısı için daha güvenilir bir tanı şeması önermekle birlikte, yanlış-pozitif tanıdan uzaklaşarak erken tanı koyulmasını

kolaylaştırıcı kriterlerdir. MRG tanısal bir çalışma olarak ayrıntılandırılmış ve bu kriterler ile daha önceki kriterlere göre daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip bir şekilde klinik kesin MS tanısı koyulabilmektedir (46). Ancak MS tanısından ana unsur olan lezyonların zaman ve uzamda dağılımının daha fazla vurgulanması, farklı görüntüleme kriterlerinin tanı şemasına dahil edilmesi, BOS analizinin değerinin güçlendirilmesi ve PPMS tanısını kolaylaştırmak amacıyla 2005 yılında Amsterdam'da yapılan uluslararası panelde özgün ölçütler geliştirilmiş ve orijinal kriterlere bağlı kalınarak McDonald Kriterlerinin 2005 Revizyonu olarak sunulmuştur. Revize edilmiş kriterler önceki kriterleri daha basitleştirmiş, netleştirmiştir ve görüntüleme kriterleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir (46). Yeni kriterlerde özellikle MRG ile zamansal yayılım (İlk klinik ataktan 3 ay sonra çekilen MRG'de ilk atağa uymayan başka bir bölgede gadolinyum tutulumu ya da ilk atağın başlangıcından en az 30 gün sonra çekilen MRG'de yeni bir T2 lezyonun saptanması) ve uzamsal yayılım (Bir spinal kord lezyonu, beyinde bir infratentorial lezyona, kontrast tutan bir spinal kord lezyonu, kontrast tutan bir beyin lezyonuna karşılık gelmekte ve böylelikle gerekli olan T2 lezyonlarının sayısına spinal kord lezyonları da katılabilir) açısından kriterler sadeleştirilmiş ve özellikle primer progresif MS için tanı kriterleri basitleştirilmiştir. McDonald Tanı Ölçütleri ve McDonald Tanı Ölçütleri 2005 Revizyonu gösterilmiştir (Tablo-3 ve Tablo-4).

Bu ölçütler kendi başlarına birer şablondur, hastalığı daha iyi açıklayabilecek bir başka varlık olmadığı sürece geçerlidir. Bu nedenle MS tanısının halen öznel yönleri vardır (46).

Tablo–3: McDonald Tanı Ölçütleri (8).

Klinik Prezantasyon	MS Tanısını İçin Gerekli Ek Veri
İki ya da daha fazla atak, iki ya da daha fazla lezyonun varlığına dair objektif klinik kanıt	Yok*
İki ya da daha fazla atak, tek lezyonun varlığına dair objektif klinik kanıt	MRG ile gösterilmiş uzamsal dağılım** veya MRG ile saptanmış MS ile uyumlu iki ya da daha fazla lezyon ve pozitif BOS*** veya farklı bir sahanın tutulumuna işaret eden bir başka klinik atağın beklenişi
Bir atak, iki ya da daha fazla lezyonun varlığına dair objektif klinik kanıt	MRG ile lezyonların zamansal dağılımının gösterilmesi**** veya ikinci klinik atağın beklenişi
Bir atak, tek bir lezyonun varlığına dair objektif klinik kanıt (Monosemptomatik prezantasyon, klinik izole sendrom)	MRG ile gösterilmiş uzamsal dağılım veya MRG ile saptanmış MS ile uyumlu iki ya da daha fazla lezyon ve pozitif BOS ve MRG ile lezyonların zamansal dağılımının gösterilmesi**** veya ikinci bir atak
MS'si telkin eden sinsi nörolojik progresyon	Pozitif BOS ve lezyonların uzamsal dağılımının, 1) Beyinde 9 ya da daha fazla T2 lezyonu, veya 2) Spinal kordta 2 ya da daha fazla lezyon, veya 4-8 beyin lezyonu ile birlikte 1 spinal lezyonun ortaya konması veya anormal GUP***** ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya 4'den az beyin lezyonu ve 1 spinal kord lezyonunun MRG ile gösterilmesi ve MRG ile lezyonların zamansal dağılımının gösterilmesi veya 1 yıl süreyle devam eden ilerleme

*Ek testte gerek yoktur ancak eğer MRG ve BOS incelemesi yapılmış ve negatif sonuç vermişse MS tanısı çok dikkatli irdelenmeli, alternatif tanıları gözden geçirilmelidir. Klinik tablonun daha iyi bir açıklamasının olmaması gereklidir.

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

1-Bir gadolinyum tutan lezyon veya gadolinyum tutan lezyon yoksa 9 adet T2'de hiperintens izlenen lezyon

2-En az bir infratentorial lezyon

3-En az bir jukstakortikal lezyon

4-En az üç periventriküler lezyon

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

****Lezyonların zamansal yayılımının MRG ile gösterilmesi ile ilgili olarak aşağıdaki ölçütlere uygunluk gerekir:

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

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

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

Tablo–4: McDonald Tanı Ölçütleri 2005 Revizyonu (46).

Klinik Prezantasyon	MS Tanısını İçin Gerekli Ek Veri
İki ya da daha fazla atak; iki ya da daha fazla lezyonun varlığına dair objektif klinik kanıt	Yok*
İki ya da daha fazla atak; tek lezyonun varlığına dair objektif klinik kanıt	Uzamsal dağılımın aşağıdakilerce ortaya konması: —MRG veya —MRG’de MS ile uyumlu iki ya da daha fazla lezyon ve pozitif BOS veya —Farklı bir sahanın tutulumuna işaret eden bir başka klinik atağın beklenişi
Bir atak, iki ya da daha fazla lezyonun varlığına dair objektif klinik kanıt	Zamansal dağılımın aşağıdakilerce ortaya konması: —MRG veya —İkinci klinik atağın beklenişi
Bir atak, tek bir lezyonun varlığına dair objektif klinik kanıt (Monosemptomatik prezantasyon, klinik izole sendrom)	Uzamsal dağılımın aşağıdakilerce ortaya konması: —MRG veya —MRG ile saptanmış MS ile uyumlu iki ya da daha fazla lezyon + pozitif BOS ve Zamansal dağılımın aşağıdakilerce ortaya konması: —MRG veya —İkinci bir atak
MS’si telkin eden sinsi nörolojik progresyon	1 yıl süreyle hastalığın ilerlemesi(retrospektif veya prospektif olarak tanımlanmış) ve Aşağıdakilerden ikisi —Pozitif MRG (9 T2 lezyonu veya 4 veya daha fazla T2 lezyonu +pozitif GUP) —Pozitif spinal kord MRG’si (2 fokal T2 lezyonu) —Pozitif BOS

II.1. 5. AYIRICI TANI

MS’nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar hastalığın seyrinin gösterdiği farklılıklar nedeniyle oldukça değişkendir. Tipik dağılım yapmış lezyonları olan ve RRMS seyrine sahip bir hastada tanı nispeten daha kolay koyulabilir olsa da meningovasküler sifiliz, serebral arteritlerin bazı nadir formları, multiple kanama epizotları olan beyin sapı ve spinal

vasküler malformasyonlar, sistemik lupus eritromatozis (SLE) ve Behçet hastalığı RRMS'yi taklit edebilir (101, 102). Aynı şekilde steroide yanıt veren serebral lenfoma ve intravasküler lenfoma, embolik enfarktlar, progresif multifokal lökoensefalopati, Lyme hastalığı ve tümörler akılda tutulması gereken diğer hastalıklardır (103, 104). Bir hastada optik nörit semptom ve bulgularının yokluğu, amyotrofinin varlığı, tamamen normal göz hareketleri, hemianopik görme alanı defisiti, en belirgin yakınmanın ağrı olması ve genç yaşlarda başlayan progresif ancak ataklarla seyretmeyen bir tablonun varlığı MS için tanıdan uzaklaştırıcıdır (4).

Dissemine ensefalomyelit yaygın yama tarzı demiyelinizan alanlarla karakterize akut genellikle monofazik bir hastalıktır ve MS'de nadiren görülen ateş, stupor ve koma tablosu ile karakterizedir (105). SLE gibi diğer otoimmün hastalıklar (mikst konnektif doku hastalığı, Sjögren sendromu, skleroderma, primer biliyer siroz gibi) SSS'de beyaz cevherde multiple lezyonlara yol açabilirler ve hastalığın diğer sistemik bulgularının varlığı ve tanısız otoantikörler ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir (106, 107, 108). MS'de lupus bulguları olmaksızın % 5-10 oranında antinükleer veya anti-çift-sarmal DNA antikörlerinin bulunduğu bildirilmiştir (106,109). Bu hastalıklarda MRG'de gözlenen lezyonlar küçük damar vaskülit, kardiyak embolizm gibi durumlarının yanında inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı da olabilmektedir. Poliarteritis nodosa gibi primer vaskülitler de akılda tutulması gereken klinik tablolar arasında sayılmaktadır (4).

MS'nin pür spinal formlarının ayırıcı tanısı ise oldukça zordur ve ilk basamakta spinal kord kompresyonu yapan bir neoplazma veya spondiloz akla gelmelidir. Özellikle primer progresif MS ayırıcı tanısında tropikal spastik paraparezi, ALS, subakut kombine dejenerasyon, baziller arter basısı ve posterior fossa lezyonları düşünülmelidir (4).

II.1. 6.TEDAVİ

MS tedavisi steroid terapisi, immunmodölatör tedavi, immunsüpresif tedavi, rehabilitasyon ve semptomların tedavisi olarak incelenebilir (109, 110). Steroid tedavisi ilk kez MS hastalarında 1961 yılında uygulanmıştır (110) ve bunu izleyen yıllarda akut atakta yüksek dozda (1g/gün/5 gün) intravenöz metil prednizolon tedavisinin MS ataklarında kullanıla gelmiştir (111, 112). Kortikosteroidler T hücre fonksiyonlarını modüle ederek, makrofajlar üzerinde sınıf II antijen sanılımını azaltarak, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını ve aktivitesini inhibe ederek, interlökin 1,2 ve 6'nın yapımını azaltarak, lökotiren ve prostoglandinleri süprese ederek immun sistem üzerine etki ederler (113, 114, 115). Glukokortikoid tedavisinin akut ataklarda fonksiyonel düzelme hızı üzerinde kısa süreli faydası olduğu prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır ve MS'li hastalarda akut atak tedavisinde kullanılması önerilmektedir (116). MS ataklarının tedavisinde steroidlerin yan etkisinden korunmak amacıyla tedavi süresi kısa tutulmaktadır (117, 118) ancak kısa süreli tedavilerin uzun dönem fonksiyonel düzelmeye olan faydalı etkisi kanıtlanamamıştır. Hastaların klinik gidiş değerlendirilmelerinin tedaviden bağımsız olarak yapıldığı yetersiz güvenilirliğe sahip çalışmalar hariç glukokortikoidlerin kullanım yolu ve dozajları ile klinik faydaları arasında ilişkiyi ortaya koyabilecek yeterli çalışma bulunmamaktadır (49, 116). Ayrıca RRMS hastalarının uzun süreli regüler pulse glukokortikoid tedavilerinin mümkün faydalı etkilerine dair de yeterli çalışma bulunmaması nedeniyle şu anda MS'de akut atak tedavisi dışında glukokortikoid tedavisi pek önerilmemektedir (116).

İmmunmodölatör tedavide günümüzde kullanılan ajanlar beta interferonlar ve glatiramer asetattır (49,119). Glatiramer asetat L-glutamik asit, L-lizin, L-alanin ve L-tirozin tarafından oluşturulan bir polipeptittir (116). Glatiramer asetatın CD+ yardımcı T2 hücre yanıtını indükleyerek T1 hücre yanıtını süprese ettiğini ve regölatör sitokinleri indüklediği bildirilmiştir (5). Günlük 20 mg subkütan uygulamalarının, RRMS hastalarında klinik ve MRG

ölçümleri ile birlikte yapılan değerlendirme sonrası atak sıklıklarını azalttığı prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır ancak hastalık progresyonunun yansıtan MRG ölçümleri ve dizabilitenin ilerlemesine olan etkisi olası faydalı olarak bildirilmiş olup hastalığın progresif döneminde kullanımına dair yeterli veri yoktur (116). Glatiramer asetat kullanımı ile ortaya çıkabilecek yan etkiler ise enjeksiyon yeri ağrısı, lenfadenopati, lipoatrofi, geçici göğüs ağrısı ve anksiyetedir (8).

RRMS tedavisinde kullanılan diğer immunmodülatör tedavi seçeneği interferon beta ürünleridir (120). İnterferon beta kullanımının MS hastalarında ve MS geliştirme açısından yüksek riske sahip olan klinik izole sendromlarda atak sıklığını azalttığı prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. Hastalık progresyonunu gösteren MRG ölçümleri üzerine olan faydalı etkileri de prospektif, karşılaştırılmış, kohort çalışmalar ile desteklenmiştir (116). Klinik kesin MS açısından yüksek riske sahip hastalar, RRMS veya atakların halen devam ettiği SPMS'de kullanımı Tıp A düzeyinde kanıta sahip çalışmaların varlığı nedeniyle kuvvetle önerilmektedir ancak ataksız SPMS'de etkinliğine yönelik veriler şu anda kanıtlanmış değildir (116). İnterferon beta tedavisinde doz-yanıt ilişkisinin mümkün-etkin olduğu veya seçilen popülasyon nedeniyle net sonuçları ortaya koymanın güç olduğu çalışmalar bulunmakla birlikte bu ilişkinin doz etkisinden mi yoksa sık uygulamadan mı kaynaklandığı çalışmalar arasındaki farklılıklar nedeniyle netleştirilebilmiş değildir (5, 116). İnterferon beta uygulama yolunun klinik etkinlikle ilişkisi olasılıkla bulunmamaktadır ve yan etki profili de uygulama yoluna bağlı olarak olasılıkla değişiklik göstermemektedir. İnterferon tedavisinin nötralizan antikor üretimi ile ilişkisi yeterli sayıda, iyi düzenlenmiş prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır ve interferon beta-1a tedavisi sırasında interferon beta-1b'ye oranla daha az nötralizan antikor üretimin olduğu prospektif, karşılaştırılmış, kohort çalışmalarla gösterilmiştir ancak nötralizan antikorların biyolojik etkileri, etkinlik üzerine etkileri, ilacın uygulama yolu ile ilişkisi ve bu antikorların ölçümlerinin klinik kullanımındaki yeri için güvenilir sonuçlar bulunmamaktadır (116,121).

İnterferon beta-1a'nın 30mikrogram (6MIU) dozunda haftada bir kez intramusküler ve 22mikrogram (6MIU) veya 44 mikrogram(12MIU) gram olarak haftada üç kez subkütan enjeksiyonlar halinde önerilen formları bulunmaktadır (49, 119, 120). İnterferon beta-1b ise gün aşırı 250 mikrogram (8MIU) subkütan yoldan uygulanır (121, 122). İnterferon beta-1b'nin aynı zamanda SPMS'de özürülülüğün ilerlemesini orta derecede azalttığı yayınlanmıştır (123). İnterferonların gama-interferon, tümör nekroz faktör-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, interlökin-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri arttırarak, T lenfosit proliferasyonu inhibisyonu ile süpresör T-hücre aktivitesini güçlendirerek, antijen sunumunu down-regülasyona uğratarak ve kan-beyin bariyerinde lenfosit trafiğini inhibe ederek etki gösterdikleri düşünülür (121). İnterferon tedavisi sırasında hastaların serumlarında ve BOS'larında nötralizan antikorlar saptanabilir ve nötralizan antikor oluşturmeyen vakalara göre atak hızları arasında ilişkiyi gösteren yeterli veriler halen bulunmamaktadır (124). MS hastalarında interferon tedavisi sırasında enjeksiyon yeri reaksiyonları, grip-benzeri reaksiyonlar, depresyon, lökopeni, otoimmün hepatit, hipo-hipertiroidizm gibi yan etkiler görülebilir bu nedenle tedaviye başladıktan sonra sık aralıklarla tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleri ve periyodik olarak tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir (125).

MS'de 30 yılı aşkın süredir immunsüpresif tedaviler kullanıla gelmektedir ve bu amaçla sıklıkla kullanılan ajanlar metotreksat, 2-klorodeoksiadenozin, mitoksantron, azatioprin, kladrabin, siklosporin ve siklofosfamiddir (116, 126, 127). Bu ajanlardan FDA onayı olan T-hücre, B-hücre ve makrofaj aktivitelerini süprese eden mitoksantrondur ve üç aylık periyodik uygulamaları kullanılmaktadır (121, 127). RRMS'de mitoksantronun kullanımının atak sıklığını azalttığına dair etkinliğini kanıtlayan çalışmalar olmakla birlikte bu ajanın potansiyel toksik etkileri erken dönemde klinik etkinliğin üzerine çıkabilir (116). Pulse siklofosamid tedavisini, MS'de klinik progresyonu yavaşlatmada etkinsiz (Tip B kanıt) olduğunu kanıtlayan, azatioprinin atak hızını azatlığına dair olası-etkin (Tip C kanıt) ve hastalığın

progresyonu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için yetersiz veri (Tip U kanıt) olduğunu kanıtlayan ve siklosporinin progresif MS'de bazı teropötik etkileri olduğunu kanıtlayan Tip C kanıt düzeyine sahip çalışmalar bulunmaktadır. Metotreksatın ve kladrabinin progresif MS'de hastalığın ilerlemesini kısmen azatlığına dair olası etkinliğini kanıtlayan çalışmalarla birlikte özellikle kladrabinin RRMS ve progresif MS'de MRG'de kontrast tutulumun azaltmada kesin etkin (Tip A kanıt) olduğu bildirilmiştir (116). Diğer tedavi seçeneklerinden intravenöz immunglobulin tedavisinin RRMS'de atak sıklığı ve hastalık progresyonu üzerine sadece çok az faydası olduğu Tip C kanıt düzeyine sahip çalışmalarla, plazmaferez tedavisinin ise progresif MS tedavisinde yeri olmadığı ise Tip A kanıt düzeyine sahip çalışmalarla gösterilmiştir (116, 121).

II.2. VESTİBÜLER SİSTEM

II.2. 1. ANATOMİ

Vestibüler sistem periferik vestibüler sistem ve santral vestibüler sistem olarak ikiye ayrılır (128). Periferik vestibüler sistem pozisyon ve baş hareketlerinden gelen bilgileri alarak, bu bilgiyi diğer duyu sistemlerine iletir ve bu şekilde baş, vücut, ekstremiteler ve göz hareketlerinin düzenlenmesini sağlar (129).

Periferik vestibüler sistem içerisinde labirent, tüysü hücreler, yarım daire kanalları ve otolitik organlar bulunmaktadır. Kemiksi labirent perilenf ile dolu bir vaziyettedir, burada vestibüler reseptörler bulunur ve temporal kemik içinde yerleşmiş kanallarla bağlantıları vardır (129, 130). Kemiksi labirent içinde membranöz labirent bulunur ve perilenfden farklı bir kimyasal içeriğe sahip endolenf ile dolu vaziyettedir. Membranöz labirent içinde bulunan vestibüler duyu hücreleri lateral, anterior vertikal ve posterior semisirküler kanalların krista ampullarisleri, makula utrikuli ve makula sakküli ile ilişkilidir (129, 131). Tüysü hücreleri hem utrikulus (30.000) hem de sakkulusun (16.000) makulasında çok sayıda bulunurlar (132). Her bir tüysü hücrenin kinosilyum denen uzun bir çıkıntısı ve stereosilya denilen daha kısa köke benzer bir çıkıntısı vardır. Tüysü hücrelerin iki ayrı fonksiyonu bulunmaktadır (133, 134). Bunlardan ilki herhangi bir dışsal uyarı olmadığı dönemde spontan aktif olan ve vestibüler afferent sinir liflerinden aldığı girdilerle beyne tonik input gönderme, ikinci ise yön değişikliklerine göre polarizasyon fonksiyonudur (129, 135). Her bir semisirküler kanal jelatinöz bir sıvı ile doludur. Semisirküler kanallardaki sıvı akımı kupula bölgesinde bloke olur ve baş istirahat pozisyonundayken her iki kupulada eşit sıvı basıncı vardır (133, 136). Baş angüler akselerasyona girdiği zaman sıvının hareketi kanal duvarlarının hareketinin tersi yönünde olur ve kupula belli bir yöne hareket ettiğinde tüm tüysü hücreleri eskite olurken diğer yöne hareket ettiğinde ise inhibe olurlar (129). Her iki temporal kemik içerisinde dik planda toplam 3 yarım dairesel kanal vardır ve bu kanal çiftleri kendi planlarındaki açısız

hızlanmalara duyarlıdır. Bu kanal çiftlerinden ilki baş 30 dereceye geldiğinde horizontal planda olan lateral kanallardır ve başın horizontal düzlemde hızlanmaları bir kulaktaki hücreleri fasilite ederken diğer taraftakileri inhibe eder (134). Bu asimetrik yanıt beyne başın hangi yöne hızlandığı konusunda son sinyali gönderir (137,138). Lateral kanalların komşuluğunda anterior ve posterior vertikal kanallar yer alır. Bu kanalların fonksiyonu da başın öne ve arkaya hızlanışına göre belirlenir. Tüm semisirküler kanallar için genel kural hızlanmanın olduğu yöne etkinleşme karşı yöne ise baskılanma şeklindedir. Başın rotasyonunda ise akselerasyon fazından sonra deselerasyon oluşur ve daha sonra nötral pozisyona dönüş ortaya çıkar ve tüm bu fazlarda vestibüler sistemden gelen yanlış bir bilgi baş dönmesi oluşturur (129, 130, 131).

Otolit organlar ise çizgisel hızlanmalara yanıt verirler çünkü otokonia olarak bilinen kalsit kristalleri katmanına sahip tüysü hücreler çevresindeki sıvıdan çok daha ağır oldukları için sadece başın lineer planda hareketinde yer değiştirirler (139). Her bir labirintte biri makula utrikuli ve makula sakküli olmak üzere iki otolitik organ vardır ve makula utrikuli lateral semisirküler kanala hafifçe paralel, makula sakküli ise başın sagittal planına paraleldir (139, 140). Otolit organlarda tüysü hücrelerin polarizasyonu semisirküler kanallardakinden daha karışıktır ve bir otolit reseptöründeki tüm tüysü hücreler aynı yöne polarize olmazlar (bazıları fasilite olur, bazıları inhibe olur, bazıları ise etkilenmez) ancak birbirleri ile bağlantılı oldukları için sadece tüm bu etkileşimler sonucu belli bir yöne tüysü hücre stimülasyonu olur (140). Bu yanıtın SSS'ce nasıl analiz edildiği de net bilinmemektedir ancak lineer akselerasyonla ilişkisi olduğu için yer çekimini algılamada rolü olduğu kesindir. ENG'nin de otolit organları incelemede klinik bir faydası yoktur (129).

Semisirküler kanallar ve otolit organlardan çıkan afferent sinir lifleri VIII. kranial sinirin vestibüler parçası ile SSS'ne ulaşır. Bu sinir lifleri bipolardır ve hücre gövdeleri Scarpa ganglionunda uzanırken, periferik uzantıları tüysü hücrelerde, santral uzantıları ise ipsilateral vestibüler nükleusların özel

bölgelerinde sinaps yapar. Fakat santral uzantıların az bir kısmı nükleusa uğramadan direk olarak serebelluma uzanır (141, 142).

Vestibüler nükleuslar dördüncü ventrikülün tabanında uzanan kompleks hücre gruplarıdır. Sağ ve sol olmakta iki ayrı grup bulunur. Her bir tarafta en az on farklı nükleus bulunabilirse de bunların dördü daha belirgindir (141, 143). Bunlar süperior vestibüler nükleus (Bechterew), medial vestibüler nükleus (Schwalbe, triangular), lateral vestibüler nükleus (Deiter's) ve inferior vestibüler nükleustur (129, 144). Bu nükleuslar labirintin yanında spinal kordtan, retiküler formasyondan, kontrateral vestibüler nükleuslardan ve özellikle serebellumdan girdi alırlar. Bu nükleuslar üzerine serebellumun asıl etkisi inhibitördür. Genel olarak vestibüler nükleusların efferent liflerini afferentlerini aldıkları aynı beyin parçalarına gönderdikleri söylenir (141, 143, 144).

Vestibülo-oküler yollar vestibüler nükleuslardan okülomotor nükleuslara olan direk yol ve vestibüler nükleuslardan retiküler formasyon ve diğer yapılar üzerinden olan indirekt yol olmak üzere ikiye ayrılır (129,145). Vestibülo-oküler yolların fonksiyonel bir organizasyonu vardır ve baş hareketlerine rağmen gözlerin stabilizasyonu ve görsel impulsların retinada fovea üzerine düşmesini sağlayan refleksi (vestibülo-oküler refleksi) sağlarlar (128). Semisirküler kanallardan gelen bir impuls aynı taraf vestibüler nükleusa iletdikten sonra karşı taraf PPRF'ye iletilir ve PPRF'den de okülomotor nöronlara giden girdi ile gözleri hedef üzerinde tutan göz hareketleri ortaya çıkar. Her bir semisirküler kanal doğrudan doğruya bir çift göz kasını etkiler, bu nedenle semisirküler kanalların hastalığında nistagmus oluşabilmektedir (146). Nistagmus ileri ve geriye doğru olan göz hareketine verilen isimdir. Her zaman labirentten gelen sinyal tarafından oluşturulan tamamlayıcı bir hareket olan yavaş faz komponenti ve karşı yöne bir sakkad olan hızlı faz komponentleri vardır. Sakkadları oluşturan jeneratörü neyin tetiklediği tam olarak bilinmemektedir (142, 147).

Optokinetik sistem ise bir kişinin gözleri açıkken ve durağan bir görsel çevrede rotasyonu sırasında oluşan ek bir hareketi oluşturan sistemdir (148). Optokinetik sistemin girdisi tam olarak bilinmese de retinal hareket reseptörlerinden kalktığı düşünülür ve bu sistemin çevreye göre gözlerin hareketini korumak için vestibüler nükleuslara genel sinyali beslediği bilinmektedir (129, 148).

Periferik vestibüler sistemi (labirent veya VIII.kranial sinir) hasarlı tarafta tonik girdinin azalmasına ve iki tarafın girdilerinde bir asimetriye yol açar ki bu durum başın rotasyonunda olduğu gibi bir sinyali taklit eder (149). Bu sırada hasta hareket yanılısına veya vertigo hisseder ve nistagmusu vardır (150). Nistagmus primer olarak horizontaldir fakat horizontal ve rotatuar olabilir ve hızlı fazı sağlam olan kulağa doğrudur ve eğer hastanın gözleri açıksa ve durağan bir görsel çevreye sabitleşmişse optokinetik sistem tarafından baskılanır. Günler ve haftalar içinde lezyon devam etse bile nistagmus ve vertigo ısrarlı vestibüler anormalliği dengeleyen santral sinir sisteminin düzeltici mekanizmaları ile düzelir (151). Bu düzeltici mekanizma sağlam taraf vestibüler nükleus aktivitesi üzerine serebellumun inhibitör etkisi arttırması ile oluşmaktadır ve vestibüler nükleusların aktivasyonu tekrar normale döner veya eşitlenirse ortadan kalkar (129, 142, 147).

Optokinetik sistemde bir lezyon varlığında kişinin hareket eden bir görsel çevreyi takip ederken nistagmus oluşmaz veya zayıf olarak izlenir. Bu defekt lezyonun yerine göre belli bir yöne olabildiği gibi, tüm yönlere de olabilir (152). Klinikte optokinetik sistem hastadan 30–40 derece görsel açı ile, hareket eden siyah, beyaz çizgileri takip etmesi istenerek test edilir, böylelikle kişi kendisi hareket ediyormuş hissine kapılmaz (152,153). Aslında bu test pursuit sistem için bir stimulustur ve uygunsuz nistagmusun görsel süpresyonunu test etmek daha net bir sonuç verir. Kalorik stimülasyonla uyarılmış bir nistagmus optokinetik sistem de bir defekt varsa baskılanamaz ve gözler açıkken de kapalıyken de oldukça güçlüdür ve bu duruma nistagmusun fiksasyon süpresyon güçlüğü adı verilir (129).

Hareket eden görsel hedefleri izleme görevini takip (takip) kontrol sistemi gerçekleştirir. Bu sistemi oluşturan elemanlar tam olarak bilinmemekle birlikte retinanın premotor sisteme girdiler gönderdiği düşünülür. Pursuit göz hareketleri hedefi, optokinetik hareketlerse baş hareketlerini kompanse ederler (154). Genel olarak stabil siyah bir zeminde hareket eden küçük hedefler pursuit sistemi stimüle ederken, tüm görsel çevrenin hareketi optokinetik sistemi uyarır (155). Pursuit hareketler hareket eden stimulusun varlığına bağlıdır ve stimulusu düz bir şekilde izleyemeyen kişilerin bazıları hedefi bir seri sakkadik bakışlarla izlerler. Pursuit emirler pariyeto-okspital görsel assosiasyon alanlarınca oluşturulurlar ve internal sagittal stratum ile ipsilateral parapontin retiküler formasyona (PPRF) ulaşırlar. Hedefin hızına göre takibin yerine getirilmesi ise premotor sistemin tarafından gerçekleşir ve eş zamanlı olarak optokinetik sistem üzerine de inhibitör sinyaller gönderir (156). Bu sistemdeki bir lezyon varlığında gözler özellikle hızlı hareket eden bir hedefi takip edemez ve hedefler ayrılarak sakkadlarla tekrar eski konuma getirilmeye çalışır (129, 155,156).

Görme alanının periferine ilginç bir görsel hedef girdiğinde gözler hızlıca hareket ederek bu imajı fovea üzerine yerleştirir ve bu göz hareketine sakkad adı verilir (129). Bu okülomotor sistemin yapabileceği en hızlı harekettir. Aslında izlemenin tüm iskemik kaymaları sakkadlarla oluşur, agonist kas maksimum şekilde kasılırken, antagonist kas tam olarak gevşer ve bu şekilde hareket en hızlı şekilde gerçekleşir (157). Görsel persepsiyon ise görüntünün bulanıklaşmasını önlemek için anlık olarak baskılanır. Sakkadlar karanlıkta veya gözler kapalıyken de oluşabilir. Ayrıca yavaş düzeltici göz hareketlerini periyodik olarak bölerek uyaranla ilişkili nistagmusun hızlı fazını oluştururlar (158). İstemli sakkadlar olasılıkla frontal göz alanlarından kalkarak, internal kapsül yoluyla kontrlateral PPRF'ye ulaşır. Akut frontal korteks hasarı olan bir hasta lezyonun karşı tarafına sakkad oluşturamaz ve bu duruma sakkadik felç adı verilir (159). Ayrıca hastanın hedeflenen göz pozisyonunu sağlayamayarak, sakkadların gözü hedefe odaklayamadığı sakkadik dismetri ve fiksasyon sırasında bir sakkadın gözleri hedeften uzaklaştırması, diğer

sakkadın gözleri tekrar hedef üzerine getirmesi şeklinde döngülerden oluşan kare dalga jerk olarak bilinen diğer sakkadik defektler vardır (129, 158, 159).

II.2. 2. ELEKTRONİSTAGMOGRAFI

Elektronistagmografi (ENG) orbita çevresine yerleştirilen elektrodler yardımıyla göz hareketlerinin kaydedilmesi yardımıyla vestibüler sistemin incelenmesini sağlayan bir tekniktir (160). ENG beyin sapı ve serebellumu incelemek için uygun bir teknik olabilir (13). Bu inceleme hastanın pozisyonel değişikliklerine, bazı görsel ve okülomotor görevlere ve kulak kanallarının kalorik irrigasyonuna göre ekstraoküler göz hareketleri ve nistagmus kayıtlarını mümkün kılarak vertijinöz yakınmalar veya denge defisitine yol açan lezyonların periferik veya santral kaynaklı olup olmadığı konusunda fikir verir (161).

Nörootolojik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan tanısal odyolojik testler sübjektif ve objektif işlemler olarak ikiye ayrılır ve beyin sapı yanıtları ve ENG objektif testler olarak bilinir (161). ENG laboratuvarı en az 10ftX14ft genişliğinde elektrostatik ve elektromanyetik enerji yayabilen cihazlardan etkilenmeyecek bir konumda kurulmalıdır. Oda istendiğinde tamamen karanlık duruma getirilebilmeli, hasta odanın ortasında bir yatağa konumlandırılmalı ve muayene masasının tam karşısında ışıklı bar olmalıdır. ENG'de uygulanacak test bataryası her klinikte farklı olmakla birlikte genellikle gaze testi, sakkad testi, trekking testi, optokinetik test, pozisyonel test, Hallpike manevrası ve kalorik testler sıklıkla uygulananlardır. Testten önce hastaya primer pozisyonda kendinden 2 metre uzaklıktaki fiksasyon merkezinden +/- 10 derece iki hedef arasına bakması söylenerek kalibrasyon tamamlanır (162, 163).

Gaze Testi: Gaze belli bir yöne veya karşıya bakış demektir. Bu test sırasında hasta gözleri açıkken ve kapalıyken karşıya, 30 derece sağa, 30

derece sola, 20–30 derece aşağı ve 30 derece yukarı yönlerde baktırılır ve vestibüler stimülasyon olmaksızın nistagmus incelenir (128). Bu test sırasında elde edilen nistagmus kayıtları klinisyene lezyonun lokalizasyonu konusunda fikir verebilir ancak bazı normal kişilerde özellikle tam olarak uyanık değillerse ortaya çıkan kare dalga hareketleri veya sinüzoidal osilasyonlar her zaman patolojik kabul edilmemelidir (129). Sedatifler, antikonvülzanlar, alkol gibi durumlar kişinin uyanıklık durumu etkileyebileceğinden bu durumlar ayrıca sorgulanmalıdır. Bazı kişilerin gözler kapalı durumda yapılan gaze testi sırasında horizontal nistagmusun izlenebileceği de akılda tutulmalıdır (13).

Periferik lezyonlara bağlı nistagmus tek bir yöne doğrudur ve eğer birden fazla yöne bakışta varsa nistagmusun en hızlı vurduğu yönde en belirgindir. Hiçbir zaman vertikal değildir ve santral adaptasyon nedeniyle intensitesi zamanla kaybolur. Nistagmus gözün kapatılmasıyla güçlenirken, belli bir yöne fiske olmasıyla kaybolur ve bakış yönünde en belirgin intensiteye sahiptir (4, 129, 164). Santral lezyonlara bağlı nistagmus horizontal, vertikal, oblik veya rotatuar olabilir. Genellikle oküler fiksasyonla artış gösterir, eğer horizontalse SSS nistagmusu genellikle bilateraldir ve bakış yönüne doğru vurur (4, 5). Gaze-evoked nistagmus azalan yavaş fazı olan bir SSS nistagmusudur. Santral vestibüler nistagmusun yavaş fazı çizgisel bir şekle sahiptir (14, 129).

Bilateral horizontal gaze nistagmus; en sık SSS nistagmus tipidir ve beyin sapı ve serebellar sistemi etkileyen posterior fossa yapısal lezyonları, ilaç intoksikasyonu ve metabolik bozukluklar, lokal vasküler, neoplastik veya dejeneratif lezyonlara bağlı ortaya çıkabilir (129,165). Primer pozisyondan yukarı bakışta ortaya çıkan yukarı vuran nistagmus bu duruma eşlik edebilir. Geniş serebello-pontin köşe ve serebellar tümörler bilateral horizontal bakış nistagmusuna yol açabilirler ve bu duruma Brun nistagmusu adı verilir (18, 129).

Tek taraflı horizontal gaze nistagmus; Yöne göre değişmeyen periferik vestibüler hastalığı düşündürür, nistagmusun yönü sağlam kulağa doğrudur ve nistagmus yönü bakış yönüne doğru en kuvvetlidir (147, 166).

Rebound nistagmus; Serebellar sistemin kronik hastalıklarında görülür. Burada sağa ve sola bakışta ortaya çıkan nistagmusun dalgalanarak ortadan kaybolmasından 10–20 saniye sonra tekrar ortaya çıktığı izlenir (129).

Periyodik alternan nistagmus; genellikle belli bir yönde 90 saniye süren, 10 saniye kadar ortadan kaybolan veya düzensiz olarak aşağı vuran ve 90 saniye karşı yöne vuran dönemlere sahiptir (167). Gözler açık ve kapalı durumdayken ortaya çıkabilir ve pontin, medüller, kranio-servikal bileşke lezyonlarında görülebilir. En sık nedenleri MS, akustik nörinom, vertebro-baziller iskemi, Arnold-chiari malformasyonu, serebellar tümörler ve araknoid kisttir (166, 167).

Yukarı-vuran nistagmus; oldukça büyük klinik öneme sahiptir ve ilaç intoksikasyonu veya posterior fossayı etkileyen kazanılmış bir patolojinin varlığını gösterir (164). Özellikle Wernicke ensefalopatisi, intrinsik medüller hastalıklar ve kaudal beyin sapı lezyonları akla gelmelidir (129).

Aşağı-vuran nistagmus; medüller ve medulla-servikal lezyonlarda görülebilir ve medullaya bası yapan baziller olaylar, Arnold-Chiari malformasyonu ve beyin sapı ensefalitleri sık nedenler arasındadır (129, 168).

Gaze testinde anlamlı bulgular verecek diğer bir klinik olay olan internükleer oftalmopleji (İNO beyin sapında III. ve VI. kranial sinirler arasında bulunan medial longitudinal fasikülüs (MLF) lezyonlarında görülen bir tablodur (169). Unilateral veya bilateral olabilir, unilateralse en sık neden vasküler hastalık, bilateralse MS akla gelmelidir (168, 169). Erken dönemde tek anormallik addüksiyon yapan gözde sakkadik yavaşlamadır, daha komplet bir lezyonda ise addüksiyon yapan göz orta hattı geçemezken

abdüksiyon yapan gözde nistagmus görülür. Addüksiyonun bozulduğu veya yavaşladığı gözde defektif innervasyona bağlı medial rektus kasında güçsüzlük vardır ve lezyonla aynı taraftadır. Sakkad testi İNO'yu saptamada daha faydalıdır (166, 170).

Sakkad Testi: Bu test başta kalibrasyon sırasında gerçekleştirir. Göz hareketli iken baş sabit konumdadır ve hedef horizontal planda ileri geri hareket ederken ENG kaydı yapılır (128). Bazı normal kişiler sakkadik bakışlarla hedefi tam olarak bulamazlar ve doğrulamak için bir veya iki doğrulayıcı sakkad gerekebilir (129).

Oküler dismetri; disdiadokokinezinin oküler karşılığıdır. Hasta sakkadı yaptığında hipermetrik olduğu yani hedefi aştığı görülür (overshooting) ve daha sonra hedefe fiske olmak için geri döner (15, 129). Daha sıklıkla tek yönlüdür ve serebellum ile serebellumun beyin sapı bağlantılarında bir lezyonun varlığını düşündürür. Sakkadın hedefe ulaşamamasına (undershooting) ise hipometrik sakkad adı verilir ve benzer patolojilerde görülür (160).

Sakkadik yavaşlama; normal bir kişi 20 derecelik bir sakkadik hareket yaptığında göz saniyede 188 dereceden fazla hızla hareket eder. Bazı bazal gangliyon hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklarda sakkadik yavaşlama görülebilir (7, 129, 160).

Trekking Test: Hasta horizontal planda hareket eden bir hedefi takip ederken yapılır. Hedef renkli bir cisim olabileceği gibi, ışıklı bir kaynak da olabilir ve göz açısı 30 dereceyi aşmamalı, maksimum hareket hızı ise saniyede 40–50 dereceyi aşmamalıdır. Bu test hastanın mental durumu ve yaşı gibi faktörlerden etkilenebilir (128).

Sakkadik pursuitler; beyin sapı patolojilerinde görülür, hasta hedeften geri kalmamak için düzeltici sakkadları kullanır. Grafikte dişli çark görünümü

(cogwheelig) izlenir. Serebellum ve serebral korteks lezyonlarında da görülebilir (128, 129).

Disorganize ve diskonjuge pursuitler; azalmış horizontal bakış kapasitesi ve diskonjuge göz hareketleri sonucu oluşurlar. Beyin sapı patolojileri hakkında ipucu verebilirler (128).

Optokinetik test: Hasta horizontal planda önce sola daha sağa doğru hareket eden optokinetik bir uyarıcı izlerken hastanın göz hareketleri kaydedilir (170, 171). Saniyede 10–20–40–60–80 derece göz açısı hızında farklı hızlarda yapılabilir. Optokinetik stimulusun açısı 30 dereceyi geçerse normal kişilerde de nistagmus oluşabilir ve normal kişilerde izlenen yanıtlar simetrikdir (129).

Asimetri; belirginse SSS anormalliğini işaret eder ve medullar lezyonlar, geniş temporal lob, frontal lob, pariyetal ve oksipital lob lezyonları düşündürür ve patolojik taraf lezyon tarafıdır (129, 171).

İnversiyon; konjenital nistagmusun bir özelliğidir (129).

Pozisyonel Test: Hastanın başı farklı pozisyonlardayken ve gözler açık ve kapalıyken göz hareketlerinin monitorizasyonu esasına dayanır. Gözler açık ve kapalı konumdayken en az 20 saniye boyunca göz hareketleri kaydedilir ve amacı nistagmusu saptamaktır (128, 129, 171). Oturur pozisyondayken başın dik, gözün orta hatta fiske olduğu zaman ortaya çıkan nistagmusa spontan nistagmus denir, vestibüler aygıtın tonik girdisinde bir sorunun varlığını gösterir ve lokalizan değeri azdır (171). Pozisyonel testler sırasına alttaki kulağa vuran nistagmusa geotropik, üstteki kulağa vuran nistagmusa ise ageotropik nistagmus adı verilir(129). Normalde gözler açıkken pozisyonel nistagmus saptanmaz ancak gözler kapalıyken bir çok normal kişide pozisyonel nistagmus saptanabilir (172). Bu nistagmus her zaman horizontaldır ve eğer hep aynı tarafa vurursa yönü sabit (belli yönde) ve farklı yönlerde vuruyorsa yönü değişen (değişen yönde) olarak adlandırılır.

Hastada saptanan nistagmus bazen aralıklı bazen ısrarlı olabilir (7). Gözler kapalı konumda ortaya çıkan horizontal nistagmus eğer tek bir baş pozisyonunda yönü değişiyorsa, beş baş pozisyonunun üç veya dördünde devamlılık gösteriyorsa, dört veya daha fazla baş pozisyonunda intermitant olarak izleniyorsa ve herhangi bir baş pozisyonunda üç en güçlü vurumun yavaş faz hızı saniyede 6 dereceyi geçiyorsa patolojiktir (129).

Gözler açık konumda pozisyonel nistagmus; her zaman anormaldir ve özellikle belli yönde ise vestibüler nörit gibi periferik kaynaklı bir patolojinin varlığını işaret eder (171). Pozisyonun yönüne göre değişim göstermeyen bir nistagmus ise posterior fossada bulunan bir SSS hastalığı için iyi bir kanıttır (172). Bu tip nistagmus paroksizmal pozisyonel nistagmustan farklı olarak Hallpike manevrasında başın aşağı-sağa ve aşağı-sola pozisyonlarında saptanır. Pozisyonel nistagmus ayrıca servikal duyusal kök lezyonlarında da izlenebilir (129).

Gözler kapalı konumdayken belli yönde pozisyonel nistagmus; her zaman *periferik* bir patolojiyi düşündürür ve genellikle nistagmus normal tarafa doğrudur (10).

Gözler kapalı konumdayken değişen yönde pozisyonel nistagmus; periferik lezyonlarda görülebilmemesine karşın asıl SSS patolojilerinde saptanır (10,18).

Tek bir baş pozisyonunda değişen yönde nistagmus; nadir olmakla birlikte bir SSS lezyonunu düşündürür (129).

Paroksizmal Pozisyonel Nistagmus (Dix-Hallpike) Testi: dinamik pozisyonel testtir (128). Normal kişilerde Hallpike manevrası vertigo veya nistagmusa yol açmaz. Hallpike manevrası ile uyarılan en sık nistagmus benign paroksizmal pozisyonel nistagmustur (129). Bu manevra ile oluşan nistagmus hastanın sağ kulağı aşağıdaysa saat yönünün aksine, sol kulağı aşağıdaysa saat yönüne olur ve horizontal nistagmus altta olan kulağa vurur

(171). Nistagmus hastanın başı sağa-aşağı, sola-aşağı veya her iki konumda ortaya çıkabilir, horizontal-rotatuardır ve lateralizasyon verir ve hemen her zaman bir iç kulak hastalığına yönlendirir (12, 129). Bu manevra klinikte de sıklıkla kullanılır ve latansı olmayan, horizontal, oblik veya vertikal yönde olan, uzun süren (genellikle baş pozisyonu değiştirilinceye kadar devam eder), belirgin baş dönmesine yol açmayan ve tekrarlayan testlerde yorulmanın olmadığı durumlarda SSS hastalığını düşündürür (13, 129).

Kalorik Test: Her bir eksternal odituar kanalın bir kez ılık su (veya hava) ve bir kez soğuk su (veya hava) ile verilmesi ile dört adet uyarılış nistagmus kaydının yapılmasıdır (4). Bu test yapılmadan önce kulakların anatomik yapısı kontrol edilmelidir. Test sırasında su kullanılacaksa 250ml, 30 saniye süre ile ılık (44 derece) ve soğuk (30 derecede) su veya hava kullanılacaksa 8 litre, 60 saniye süresince ılık (50 derece) ve soğuk (24 derece) hava kullanılır (129). Test sırasında supin pozisyonda ve baş 30 derece fleksiyonda yatırılır ve böylelikle lateral semisirküler kanallar vertikal plana alınır (4). İrrigasyona başlandıktan sonra genellikle 30 saniye sonra nistagmus (ve vertigo) kanıtı izlenir ve daha sonra yaklaşık 90-100 saniye sonra kaybolmaya başlar, bu noktada hastadan gözlerini açması istenerek belli bir noktaya fiksasyon yapması istenir ve nistagmusun azaldığı görülür (fiksasyon süpresyonu) (129). Bundan 10 saniye sonra hastaya tekrar gözlerini kapatması söylenir ve nistagmus tamamen ortadan kalkıncaya kadar beklenir. Diğer basamağa geçmek için 5 dakika kadar beklemek gerekir. Yanıt parametreleri, nistagmus yanıtının süresi, pik nistagmus sıklığı ve göz pik yavaş-faz hızıdır (107, 129).

Unilateral yavaşlık; Sağ kulağa sıcak su verilmesi elde edilen pik yavaş faz hızı (RW), sağ kulağa soğuk su verilmesi elde edilen pik yavaş faz hızı (RC), sol kulağa sıcak su verilmesi elde edilen pik yavaş faz hızı (LW) ve sol kulağa soğuk su verilmesi elde edilen pik yavaş faz hızı (LC) ölçüldükten sonra $(RW+RC) - (LW+LC) / (RW+RC+LW+LC) \times 100$ formülü ile ölçülür ve bu değer %20'den büyükse kalorik güçsüzlük saptanmış olur (129,146).

Yön Üstünlüğü; RW, RC, LW ve LC olarak aynı dört eleman kullanılır ve $(RW+LC) - (LW+RC) / (RW+RC +LW+LC) \times 100$ formülü ile ölçülür ve bu değer %30'un üzerindeyse yön üstünlüğünden bahsedilir (129).

Fiksasyon İndeksi; kalorik nistagmusun süpresyonunda vizüel fiksasyonun etkinliğini ölçen bir formüldür ve gözler açık ve fiksasyon yaparken iki veya daha fazla nistagmusun yavaş faz hızının (SPES(EO)) gözler kapalı durumda iki veya daha fazla nistagmusun yavaş faz hızına (SPES(EC)) bölünmesi ile elde edilir (129).

Unilateral güçsüzlük (kanal parezisi) ve yön üstünlüğü; incelemesi sırasında bir tarafta anlamlı güçsüzlük saptanması aynı periferik vestibüler bir lezyonun varlığı için oldukça iyi bir kanıttır. Anlamlı bir yön üstünlüğü saptanması ise çok az lokalize edici değere sahiptir ve hem vestibüler hem de SSS hastalıklarında saptanabilir (162).

Bilateral güçsüzlük; bilateral kalorik redüksiyonun bulgusudur ve daha çok periferik olmakla birlikte SSS lezyonlarında da görülür (129).

Hiperaktif yanıt; normalde soğuk su verme ile 50derece/saniye ve ılık su verme ile 80derece/saniye olan yanıtın hızının artış göstermesidir ve timpanik membran patolojileri, aşırı alert olma durumu ve normal SSS (özellikle serebellum) inhibisyonun bozulduğu durumlarda izlenir (173).

Fiksasyon-süpresyon bozukluğu; özellikle flokkulus ve bağlantılarını içeren vestibüloserebellum tarafından düzenlenen bu durumun bozuklukları SSS bozukluklarını işaret eder (174).

Prematüre kalorik geri dönüş; normalde kalorik yanıt tepe şiddetine su verilmesinden 45–90 saniye sonra ulaşır ve daha sonra azalarak 200 saniyede kaybolur ve eğer bu durum daha erken olursa serebellum ve beyin sapı lezyonunu düşündürür (129).

Kalorik inversiyon ve perversiyon; kalorik inversiyon tüm kalorik yanıtların beklenenin karşı yönüne olması, kalorik perversiyon ise kalorik irrigasyona yanıt olarak vertikal veya oblik nistagmusun ortaya çıkmasıdır ve her ikisi de beyin sapı hastalığının kanıtı olarak alınır (129,173, 174).

II.3. MULTİPL SKLEROZDA VESTİBÜLER SEMPTOM VE BULGULAR

MS'li bir çok hasta hastalığın seyri boyunca denge problemleri yaşar (6, 8). Üç semisirküler kanal, utrikulus ve sakkülüsten gelen VIII. kranial sinirin lifleri periferik tip miyelin ile sarılıdır, bu nedenle bu alanlar plak formasyonundan etkilenmez. Ancak sinirin serebellopontin köşede ve beyin sapına giriş bölgesindeki birkaç milimetrelik bölgesi santral tip miyelin ile sarılmıştır (7). Bir MS hastasında baş dönmesi ortaya çıkmışsa en önemli anatomik bölgeler vestibüler nükleuslar ve VIII. sinirin giriş zonedir (10).

Vestibüler nükleuslardan kaynaklanan vestibülospinal traktus boyun ve vücut postüründen sorumlu kaslara ve IV. ventrikülün orta hattında seyreden MLF ise ekstraoküler kaslara giden sinirlere lifler taşır (7). Beyin sapında, vestibüler nükleuslar oldukça dar bir alanda yerleşmiştir ve ilişkili birçok afferent ve efferent yollar da burada bulunmaktadır, bu nedenle bazen çok küçük, tek bir plak bile denge sorunlarına yol açabilmektedir (175).

Pariyetal lobda yer alan kortikal vestibüler alanlara uzanan talamik projeksiyonların ise denge, hızlanma, yer çekimi ve vertigo gibi duyumsamaların bilinçlenmesinden sorumludur(7). Pariyetal kortikal vestibüler alanı oluşturan anatomik yapılar pariyeto-insular vestibüler korteks (insular korteksin posterior ucu), inferior pariyetal korteks (alan 7), intrapariyetal sulkusun uç bölgesi (2v bölgesi) ve santral sulkusta bulunan 3aV bölgesidir (175). Vestibüler sistem ile ilişkili diğer kortikal yapılardan odituar korteks ise süperior temporal lobda yer alır ve çevresinde dört adet vestibüler merkez bulunmaktadır (146). Odituar korteks direkt olarak dengenin sağlanmasında rol almasa da postural stabilitenin sağlanmasına katkısı bulunmaktadır. Lancker duysal stimülusun hareketinin bir kişide

kendisinin hareketinin ilüzyonel algısına ve odyokinetik nistagmusa yol açtığını bildirmiştir (175). Süperior temporal korteksin elektriksel stimülasyonu da dengesizlik hissi duyumsamalarına yol açabilmektedir (146, 176). Kronik dengesizlik hissine yol açan nedenler çeşitli organlara, sistemlere ve psikolojik nedenlere bağlı olarak multi-faktoriyeldir ve bazı araştırmacılar ilerleyen yaşlarda serebral beyaz cevher lezyonlarını kronik dizziness ile anlamlı olarak ilişkili bulmuşlardır (4). Postural stabilite görsel, somatosensoriyal ve vestibüler fonksiyonlarca sağlanır ve MS hastalığının seyri boyunca bu alanlar ve bu alanların ilgili kortikal bağlantıları unilateral veya bilateral olarak tutulabilir (7).

MS hastalarında denge ile ilişkili problemler % 59 oranında bildirilmiştir. Hastaların 1/3'ü baş dönmesini hastalığının en kötü semptomlarından biri olarak tanımlar (177). Başka bir çalışmada ise baş dönmesi % 30, dengesizlik hissi ise % 60 sıklığında ve baş dönmesi ve dengesizlik hissi tanımlayanlarda yürüme bozukluğunun da o derece fazla olduğu bildirilmiştir (7). Hastaların vestibüler yakınma ve bulguları da etkilenen bölgeye göre farklılıklar içerebilir (4). Spontan nistagmus, pozisyonel nistagmus, hipopereksitabilite veya kalorik testlerde yön üstünlüğü gibi patolojiler saptanabilir ve bunlar beyin sapı tutulumuna veya serebellar inhibisyonun kaybına bağlı hipereksitabilite sonucu ortaya çıkabilir (15, 176).

Nistagmus MS hastalarının % 18-63'ünde bulunur (170). Spontan nistagmus seri muayenelerde %59 oranında bildirilirken, klinik izlemde bu durum 3 muayenenin sadece 1'inde saptanabilir ve bu da spontan nistagmusun diğer vestibüler yakınmalar gibi transient bir fenomen olduğu düşüncesini doğrulamaktadır (15,170). Aantaa ve Noffsinger ise spontan nistagmusu % 34 oranında bildirmişlerdir (15). MS'de nistagmus için ossilopsi (çevrenin ilüzyonel hareketi)'nin de tipik olduğu söylenmektedir (170).

Bender ve Shanzer'e göre horizontal optokinetik nistagmusun yavaş fazı oksipital korteks tarafından regüle edilir (15). Efferent yollar kapsüla interna yoluyla pariyetal lobdan geçerler ve büyük çoğunluğu süperior

kollikulus seviyesinde çapraz yaparlar. Daha sonra yollar tekrar abducens nükleusunun üstünde çapraz yaparak pontin paramedian RF' deki horizontal bakış merkezine uzanırlar (5, 146). Sağ oksipital lob izleme hareketlerini sağa yönlendirir (146). Hızlı fazlı göz hareketleri frontal lobdaki 8. alan tarafından kontrol edilir ve inen kortikofugal yollar kapsüla interna yoluyla beyin sapına uzanırlar. Bu lifler ipsilateral uzanırlar ve abducens nükleusunu çaprazlayarak kontralateral PPRF civarında sonlanırlar. Frontobulbar sistem sadece bir kez çapraz yaptığı için sağ frontal lob gözün hızlı fazını sola yönlendirir (15). Vertikal optokinetik nistagmusun yolları ise net bilinmez, horizontal optokinetik yollara benzediği düşünülür ve vertikal bakışın merkezi mezensefalondadır (146). MS hastalarında pozisyonel nistagmus % 15 oranında, patolojik horizontal optokinetik nistagmus ise % 57 oranında saptanmış ve bunların bilateral horizontal nistagmus veya bilateral horizontal nistagmusa eşlik eden vertikal nistagmus olduğu bildirilmiştir (15), Tüm yönlerde hem horizontal hem de vertikal nistagmus varlığı mezensefalonu da içeren diffuz lezyonlar ve beyin sapı ve serebellum lezyonları ile birlikte bilateral serebral hemisfer lezyonları düşündürür ve bu da MS'deki dağılım ile uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilir (15). Nükleer veya internükleer oftalmopleji ile birlikte defektif optokinetik nistagmus da MS'de görülebilir ve bu vakalarda dissosiyeye optokinetik nistagmustan söz edilir (176).

MS'de vestibüler sistemi içeren yakınmalardan başlangıç semptomu olarak %12 oranında çift görme, % 5 oranında baş dönmesi ve kusma olduğu bildirilmiştir (161). Yapılan bir çalışmada % 17'si baş dönmesi olmak üzere denge anormallikleri % 78 hastada bildirilmiştir (7). MS'de ilk bulguları vertigo ve duyma kaybı olan vakalar da literatürde bildirilmiştir ve bu durum VIII. kranial sinirin beyin sapına girmeden önceki son birkaç milimetrelik kısmı olan santral parçasının demiyelinizasyona açık bir bölge olması ile açıklanmıştır (6). MS'de beyin sapı ve serebellum tutulumu bazı vakalarda kendini izole baş dönmesi olarak gösterebilmekte ve bu hastalarda dakikalar süren, belli bazı baş pozisyonlarında ortaya çıkan, hasta konumunu koruduğu müddetçe devam eden ısrarlı pozisyonel bir vertigo izlenmektedir (10, 13). Baş dönmesi MS hastalarının tüm izlem boyunca % 20'sinde, belli

bir zaman diliminde ise % 5'inde bildirilmiştir(8). Baş dönmesinin dışında MS hastalarının % 51'i dengesizlik hissi, bayılacakmış gibi olma, sallantı hissi, sersemlik hissi gibi denge ile ilintili yakınmalar ifade ederler (6). Bu yakınlar MS'de beyin sapı yapılarının yanında serebellum ve bağlantılarının etkilenimiyle de ortaya çıkabilir. Bu durumda hastada geniş adımlı, sarhoşvari yürüyüş, sıklıkla nistagmus, oküler dismetri, fiksasyon süpresyon bozukluğu, intensiyonel tremor, dizartri ve koordinasyon bozukluğu gibi ek bulgular görülebileceği gibi bazen dengesizlik hissi tek bulgu olabilir (11).

MS'de vestibüler sistemin etkilenimi ile ortaya çıkabilen oküler motor disfonksiyona yol açan problemler arasında bilateral internükleer oftalmopleji, bakışla uyartılan nistagmus gibi serebellar bulgular ve kazanılmış pendüler nistagmus en sıklıkla akılda tutulması gereken durumlardır (176). Kazanılmış pendüler nistagmus MS'de sık görülen bulgulardandır ve eş zamanlı optik nörit kliniğinin varlığında pendüler nistagmusla birlikte görsel yapılandırmada uzamış yanıt süresi ile birlikte hastalar oküler osilasyonlardan yakınabilirler (5). Bu hastalarda nistagmusun karanlık ortamda değişiklik göstermemesi tipiktir. MS hastalarında pendüler nistagmusun nedenleri arasında internükleer optalmopleji gibi paramedian yollara yakın beyin sapı lezyonlarının serebelluma olan görsel iletilerin bozması ve nükleus retikülaris tegmenti pontis ile serebellar nükleus interpozitus bağlantılarının kesintiye uğraması sayılabilir (146, 176). Bazen pendüler nistagmusa ataklar halinde gelen dirençli baş dönmesi eşlik edebilir ve hasta için dayanılması zor bir klinik tabloya neden olabilir. Bu tablonun tedavisinde gabapentin ve memantin kullanılabileceği bildirilmiştir (146). MS'de ayrıca horizontal ve vertikal bakış felçleri, bakışla uyartılan blaferoklonus, aşağı veya yukarı vuran nistagmus, süperior oblik miyokimi ve konverjans spazmı görülebilir. Multipl skleroz bazen vertigonun da eşlik ettiği pozisyonla tetiklenen nistagmusa yol açabilir ve bu semptom hastalığın ilk manifestasyonu olabilir. Akut bilateral frontal veya frontoparietal lezyonlar, sakkad ve yavaş takiplerin istemli kontrolünün kaybı ancak bazı refleks hareketlerin korunması ile karakterize kazanılmış oküler motor apraksiye yol açabilir ve MS hastalarında özellikle derin frontal ve pariyetal yerleşimli plaklar bu duruma neden olabilir (4, 146).

Beyin sapı ve serebellumda sensoriyal girdi, motor çıktının kontrolü ile fonksiyonel olarak ilişkilidir (4, 5). Serebellar korteks ayrıca sakkadik göz hareketlerinin zamanlamasında da büyük öneme sahiptir (15). Bu yapılar aynı zamanda multisensoriyal bütünleşme ve motor yanıtlara da eşlik eden odyovestibüler sistemle de yakın ilişkilidir. Bu nedenle vertigo yakınması olan MS hastası uygun bir beyin sapı-serebellar nörofizyolojik incelemesinden geçirilmelidir (11). Ancak bir MS hastasında vertigo BPPV olarak adlandırılan periferik bir duruma bağlı da ortaya çıkabilir. Bir MS hastasında latansı olmayan çok-yönlü nistagmus gibi atipik santral bulgular varlığında bu hastada BPPV kolaylıkla periferik bir hastalığını düşündürebilir. Posterior semisirküler kanalın kupulolityazisinde nistagmus tek yönlüken, horizontal kanalolityazisinde iki yönlü ama asimetriktir (146, 176). Santral ve periferik patolojiler arasındaki en önemli ayırıcı bulgu ise adaptasyondur (11). MS hastasında periferik otonörolojik bir defisit eğer beyin sapı ve serebellum bulguları yoksa repozisyon manevraları ile tedavi edilmelidir ama eğer akut inflamatuvar demiyelinizan bir aktivasyondan şüphe ediliyorsa bu hastada seçilecek olan tedavi farklıdır (11, 178). 1153 MS hastasının 4 yıllık kayıtlarının geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada 78 MS hastasının (% 6,8) hastalığın herhangi bir döneminde baş dönmesi deneyimi yaşadığı ve 78 kişinin 25'inin akut baş dönmesi epizodu sırasında klinikte izlendiği, bunların da % 52'sinin BPPV ve % 32'sinin ise ponsta VIII. kranial sinirin giriş zonunda veya medullada medial vestibüler nükleusta bir plağa bağlı olduğu bildirilmiştir. Diğer hastalar ise Meniere hastalığı, vestibüler nörit, BPPV'ye bağlı olmayan paroksizmal vertigo ve vestibüler migren tanılarını almışlardır (178). Bu çalışmanın sonuçlarına göre MS'de vertigonun en sık nedeni BPPV olarak bildirilmiş ve bu genel popülasyonda da sık görülen bir durum olduğu için şaşırtıcı bulunmamıştır (178).

En sık beyin sapı ve orta beyin bulguları inkoordinasyon, nistagmus, diplopi, ekstremitelerde paralizi veya güçsüzlük ve MLF sendromlarıdır (170). Duyuma kaybı ise MS'de nadiren bir başlangıç semptomu veya belirgin bir semptomdur (179). Unilateral duymanın kaybı intramedullar odituar sinir

veya kohlear nükleus lezyonuna bağı olabileceği öne sürülmektedir ve sıklıkla vestibüler nükleuslar, inferior serebellar pedikül, VII, IX ve X. kranial sinirlere ait bulgular tabloya eklenebilir (179). MS'de nadiren de olsa periferik demiyelinizasyon bildirilmesine rağmen VIII. kranial sinirin beyin sapı dışında bir bölgede tutulma olasılığı çok azdır (4, 179). Başka bir çalışmada santral duyma anormallikleri MS'nin erken dönemleri için tipik bir bulgu olmadığı vurgulanarak, duyma kaybı % 5'ten az oranlarda bildirmiş ve MS için tipik bir odyometrik görünümün olmadığı bildirilmiştir (161, 170, 176). Başka bir çalışmada ise santral işitsel yolaklardaki anormallikler MS hastalarının yaklaşık % 90'ında gösterilebilirken ancak % 7 oranında hafif duyma kayıplarının olduğu ve duyma kaybının odyometrik bulgularının da sıklıkla haftalar ve aylar içinde kaybolabileceği bildirilmiştir (180).

Serebelluma giden propriyoseptif liflerin tutulumu (duyusal ataksi) da MS'de ataksiye yol açabilen nedenlerden biridir ve görsel stimulusun ortadan kaldırılmasıyla artış gösterir (Romberg testi) (6). MS'de dengesizlik hissinin hastalığa bağı otonom sinir disfonksiyonuna sekonder yaklaşık % 50 oranında görülebildiği (181) ve beta-interferonlar ve semptomatik tedavide kullanılan aminopridinlerin yan etkisi olarak da ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (6, 182, 183). MS'de kronik yorgunluk durumunda kullanılan bir ajan olan modafinil 400mg/gün dozunda daha etkili olmakla birlikte özellikle günlük doz 100 mg'ın üzerine çıkarıldığında baş dönmesi bir yan etki olarak zlenebilmektedir (184).

MS'deki diğer lezyonlar gibi gerek dengesizlik hissi gerekse baş dönmesi her zaman bir atağa bağı olarak ortaya çıkmayabilir ve bazen gün içinde saniyeler yada dakikalar süren, yineleyici paroksizmal ataklar bazense eski lezyonların aktivasyonu olarak ortaya çıkar (15,161,177). MS hastalarında kronik bulantı ve kusmalar beyin sapında inflamatuvar bir lezyona bağı en sık tanımlanan paroksizmal semptomlardır. Bunların tedavisinde düşük doz karbamazepin ve fenitoin kullanılabilir (16). MS'de akut vestibüler sendrom (baş dönmesi, bulantı, kusma ve postural instabilite) tanımlanmıştır. Bu semptomlar süreklilik kazanırsa beyin sapında gliozise bağı olduğu

düşünülür ve özellikle kronik bulantının emetik merkezde kemoreseptör zon sahalarının etkilenimine bağlı olabileceği düşünülmekte ve tedavisinde 5-HT3 reseptör antagonistleri önerilmektedir (16).

Bir MS olgusunda baş sallama nistagmusu bildirilmiş ve bu durumun nükleus Roller ve nükleus interkalatusu (perihipoglossal nükleus) tutan dorsomedullar oblongatada yerleşmiş bir plağa, santral vestibülo-serebellar yolların anterior semisirküler kanallar üzerinde dizinhibisyonuna veya efaktik transmisyona bağlanabileceği tartışılmıştır (185).

MS'de ortostatik dizziness % 24–49 oranında bildirilmiştir ve patojenik mekanizması anlaşılammakla birlikte bir hastada paramedian tegmentum ve medulla tabanında yerleşen plaklar sorumlu tutulmuştur. MS'de kardiyovasküler testlerde saptanan bozukluklar açısından kaudal beyin sapı, spinal lezyonlar, nükleus traktus solitarius ve subtalamik nükleusları etkileyen plaklar sorumlu tutulmuştur (181).

Başlangıç semptomu vertigo olan hastalar, serebellum tutulumu olan hastalar ve hastalık seyirinde denge problemi olan hastalarda hastalığın prognozunun daha kötü olduğunu bildirilmiştir (6). Malign MS'lerde serebellar-vestibüler semptomların en sık başlangıç semptomları olduğu ve özellikle ekstremitte inkoordinasyonu, intensiyonel tremor gibi bulguları olan hastaların en kısa yaşam beklentisine sahip olduğu ve hastalarda başlangıç semptomunun vertigo olmasının yaşam beklentisini kısalttığını bildirilmiştir (7).

II.4. MULTİPL SKLEROZDA ELEKTRONİSTAGMOGRAFI

ENG otonöroloji pratiğinde odituvar, vestibüler ve santral sistemleri etkileyen farklı patolojiler arasında ayırım yapmakta kullanılır (12). Bu test Meniere hastalığı, akustik nörinom, beyin sapı, serebellum ve serebral hemisfer patolojilerinde tanı amaçlı kullanılabilen ve organik ve non-organik patolojinin ortaya koyulmasında da önemli olan bir tetkiktir (2, 12, 176). Baş dönmesi ve dengesizlik hissi santral, periferik ve non-lokalle edici olarak sınıflandırılabilir. Kardiyovasküler hastalıklar, hipoglisemi, miksödem, sfiliz, sıvı elektrolit imbalansı hem santral, hem periferik hem de non-lokalle edici dengesizlik hislerine yol açabilir. Bir hastada eğer bir labirint patolojisinden şüphe ediliyorsa veya baş dönmesi etyolojisi hakkında emin değilsek ilk tetkik olarak ENG önerilmektedir (12).

ENG herhangi bir nedene bağlı olarak dengesizlik hissi tarif eden hastanın araştırılmasında kullanıla gelmiş bir tetkiktir (146, 176). Dengesizlik hissi olan 142 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların % 33'ünde ENG anormalliği saptanmış olup, fokal anormallikler % 21'inde bulunmuştur ve bu hastaların incelenmesinde BSUP ve ENG tanıya yardımcı tetkikler olarak değerlendirilmiştir (186).

ENG, SSS'nin klinik olarak asemptomatik lezyonlarının saptanmasında kullanılabilir (18). MS tanısı günümüzde klinik değerlendirme ile birlikte SSS' de dağılım yapan multiple lezyonların objektif kanıtlarının varlığına dayanır (14). MS birçok farklı klinik semptom ve bulgulara yol açabilir ve santral sinir sisteminde asemptomatik lezyonlarının saptanması amacıyla GUP, BSİUP ve SUP gibi elektrofizyolojik testler kullanılmaktadır (18). MS'de ENG ile vestibüler sistem tutulumunu incelen çalışmalar yetmişli yılların sonrasından bu yana yapıla gelmekle birlikte oldukça az sayıdadır (14, 18, 19) ve bu çalışmalar daha çok vestibüler sistemde beyin sapı patolojileri ortaya koymak amaçlı planlanmıştır. Eğer bir MS plağı VIII. kranial sinirin SSS' ye giriş zonuna yerleşirse bu durum bir vestibüler nörit kliniğini taklit edebilir (180) ve böyle bir durumda daha ayrıntılı elektronistagmografik incelemeler tanıya dair

ipuçları verebilir. Parker ve ark. ise ENG'yi aynı zamanda MS'li hastalarda tedavinin sonuçlarını izleme de kullanmışlardır (160).

Bir çalışmada elektrofizyolojik anormallikler, ENG'de anormallik tek başına değerlendirildiğinde MS hastalarında % 76, optik nöritli olgularda % 36, toplamda % 68, GUP ile birlikte değerlendirildiğinde MS hastalarında % 78, optik nöritli olgularda % 100, toplamda % 90, BSİUP ile birlikte değerlendirildiğinde MS hastalarında % 92, optik nöritli olgularda % 40, toplamda % 92, GUP ve BSİUP ile birlikte değerlendirildiğinde ise MS hastalarında % 93, optik nöritli olgularda % 100, toplamda % 95 oranında patolojik saptanmıştır (10). Başka bir çalışmada ise ENG, SSS'nin asemptomatik lezyonlarını ortaya koymada SEP, BSİUP ve blink refleks çalışması ile karşılaştırılmış ve asemptomatik lezyonları en fazla ortaya koyan test olarak bildirilmiştir (18). Diğer bir çalışmada ise BSİUP, ENG ve blink refleks çalışmalarında elde edilen bulgular anlamlı olarak beyin sapı ve/veya serebellar tutulumu ile ilişkili bulunmuştur ve ENG ile semptomatik lezyonların % 84, asemptomatik lezyonların ise % 49 oranında saptanabildiği belirtilmiştir (19).

Yirmiki MS hastasında yapılan bir çalışmada nörolojik muayene ve ENG'deki anormal bulgularda korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada klinik muayene ve ENG'de gösterilebilen beyin sapı ve serebellar lezyonlar ultra-ince kesit MRG ile gösterilememiştir ve yazarlar bu durumu fonksiyonel olarak anlamlı lezyonların beyin sapı ve serebellumda, serebrumdaki lezyonlardan daha küçük olması nedeniyle saptanamamasına bağlamışlardır. İnce-kesit MRG'nin özellikle serebellum ve beyin sapı için yalancı negatif sonuçlar verebileceği ve ENG'nin bu yapıları incelemede hassas bir metot olduğu vurgulanmıştır (17). Yüzde 51'inde baş dönmesi yakınması olan, 70 MS hastasında yapılan bir çalışmada % 67 oranında oküler dismotilite veya diğer elektro-okülografik anormallikler saptanmıştır (7). 18 MS hastası ve 18 kişilik kontrol grubunda yapılan diğer bir çalışmada ise 16 hastada sıklık sırasına göre horizontal bakışla ortaya çıkarılan nistagmus, addüksiyon zayıflığı, vertikal bakışla ortaya çıkarılan nistagmus, gözler kapalıyken

spontan nistagmus, yön üstünlüğü, gözlerin yavaş takibinde belirgin bozulma ve 30 derece/saniye veya daha yavaş stimullarda optokinetik nistagmusun yavaş fazının bozukluklarından biri veya daha fazlası izlenmiştir. Onsekiz kişilik kontrol grubunda ise 4 kişide gözler kapalı iken 5 derece/saniyeden daha az hızında spontan nistagmus, 2 kişide bakışla indüklenen silik nistagmus ve hareketi izlemde hafif-orta derecede bozulma saptanmıştır ve bu iki kişide sola güçlü yön üstünlüğü saptanmış olup, bu durum henüz kompanse edilememiş eski bir periferik vestibüler bozukluğa bağlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre nistagmogramda hafif anormalliklerin özellikle 44 yaşından sonraki kişilerde izlenebileceği ancak MS genellikle 50 yaşından önce görülen bir hastalık olduğu için bu anormalliklerin varlığının sıklıkla bir beyin sapı patolojisinin lehine değerlendirilmesin gerektiği önerilmiştir (14).

ENG ile internükleer oftalmopleji de değerlendirilebilir (176). Mastaglia erken veya kuvvetle olası (probable) veya olası (possible) MS vakalarında % 30 oranında subklinik oküler hareket anormallikleri olduğunu bildirilmiştir (13). Bu çalışmada tüm vakalardan klinik olarak negatif olanların % 60'ında ENG'de beyin sapı-serebellum tutulumuna işaret eden bulgular saptanmış ve ENG bulgularının da uyarılmış potansiyeller çalışmalarındaki gibi non-spesifik olduğu vurgulanarak, ENG'nin özellikle erken dönemlerde faydalı olabileceğine değinilmiştir (13). Yirmi MS, 4 beyin sapı iskemisi ve 1 beyin sapı gliomu olan 25 internükleer oftalmoplejili hastasının incelendiği bir elektrookülografi çalışmasında abdüksiyon yapan gözle karşılaştırıldığında addüksiyon yapan gözde anlamlı yavaşlama saptanmıştır. Bu da addüksiyondaki sakkadların yavaşlama derecesinin MLF lezyonunun derecesi ile doğru orantılı olduğu teorisini güçlendirmiştir (169).

MS hastalarında 3 dakikalık 100 derece/sn angüler hızda postrotasyonel nistagmusu incelenmiştir ve her iki gözden abdüksiyon yapan gözde azalmış amplitüd veya hızlarda asimetri latent İNO'yu saptamakta kullanılmıştır. 6 ay sonra bu hastanın % 29'unda MS tanısı doğrulanmıştır (7). ENG ile MLF ve paramedian pontin retiküler formasyonda tek bir plak bile saptanabilir ve MS'de artmış sakkadik latanslar, internükleer oftalmopleji ve

sakkadik latansların yakın korelasyonu nedeniyle beyin sapı tutulumu anlamlı olarak ortaya koyulabilir (18).

Seksendokuz MS hastası ve 25 optik nöritli olguda yapılan bir çalışmada tüm tek taraflı veya iki taraflı, klinik veya subklinik internükleer oftalmoplejilerin ENG ile saptanabildiği bildirilmiştir (10). Bir çalışmada objektif klinik olarak tanımlanmış unilateral veya bilateral internükleer oftalmoplejisi olanlarda proton MRG'de lezyon gösterilebilirken klinik olarak internükleer oftalmoplejisi olmayan hastalarda lezyon saptanamamıştır ve bu durum klinik-MRG paradoksu olarak adlandırılmıştır (187). Bu çalışmanın sonuçlarında vestibüler sistemin adaptif mekanizmalarının varlığı ve bazı santral uyum mekanizmaları nedeniyle klinik muayenede çok az bulgu elde edilebileceği ve bu nedenle hasta başı muayenesinin yanında yeni tekniklerin kullanılması önerilmiştir (187).

ENG'de uygulanan testlerden biri sakkadik testtir (176). Sakkadlar gözleri en hızlı şekilde görme hattına yönlendiren hareketlerdir (4). Sakkadlar sırasında istemli ve istemsiz fiksasyon değişiklikleri, vestibüler ve optokinetik nistagmusun hızlı fazları ve uyku sırasında ortaya çıkan hızlı göz hareketleri (REM) birlikte çalışırlar (146, 176). Sakkadlar için oküler motornöronlar, beyin sapı sakkadik pulse jeneratörü, pontomedüller burst hücreleri, mezensefalik burst hücreleri, raphe nükleusunun omnipause hücreleri, santral mezensefalon retiküler formasyonu gibi beyin sapı yapıları ve süperior kollikulus, frontal lob, pariyetal lob, bazal gangliyonlar ve talamus gibi üst merkezler ve serebellum gibi yapılar belirli döngülerle çalışırlar (146, 176). Bir çalışmada MS'de sakkad pik hızlarında yavaşlama % 30 hastada bulunmuştur (7). Başka bir çalışmada ise sakkad pik hızlarında yavaşlama McAlpine kriterlerine göre kesin MS olgularında % 56, probable MS olgularında % 16 ve possible MS olgularında % 15 oranında saptanmıştır (7).

MS'de unilateral veya bilateral addüksiyon sakkadlarının yavaşlaması sakkadik göz hareketlerinde en sık görülen anormallik olarak bildirilmiştir (7,

146). Bir çalışmada bu oran % 20, diğer bir çalışmada ise % 36 oranında bildirilmiştir. Kesin MS'de % 80, probable MS'de % 55 ve possible MS'de % 21 oranında sakkadik test anormallikleri bulunmuştur (7). Sakkadik göz hareketlerinde izlenen uzamış latans ve azalmış pik hızlarının beyin sapı ve serebellar lezyonların varlığının bir endikatörü olduğuna inanılır (5, 6). MS'de özellikle erken dönemde abdüksiyon ve addüksiyon yapan gözlerde sakkadların pik hızlarının ölçülmesi internükleer oftalmoplejinin gösterilmesine olanak sağlayabilir. Uzamış sakkad latansları, geçersizlik ve sakkadik osilasyonlar saptanabilen diğer bozukluklardır(146). Yüzkırkdört MS hastasında yapılan başka bir çalışmada ise sakkadik hareket bozuklukları düşük sıklıkta bulunmuş, sakkadik morfolojik anormallikler arasında overshoot ve undershoot gibi patolojiler olduğu ve bunların serebellar fonksiyonel anormalliği düşündürdüğü tartışılarak özellikle sakkadik hareketlerdeki bozukluk, pursuitlerden daha belirginse bunun daha çok serebellar bir lezyonu işaret ettiği belirtilmiştir (13).

ENG'de kullanılan bir diğer alt test trekking testtir ve 61 MS hastasında yapılan bir çalışmada trekking test anormalliği % 40 oranında bulunmuştur (7). MS hastalarında Grenman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada trekking test 0.1 Hz ile test edildiğinde % 81 ve 0.3 Hz ile test edildiğinde ise % 98 oranında smooth pursuitlerde kırılma olduğunu bildirilmiştir ancak bu çalışmada lezyon korelasyonu yapılamamıştır (7). Reulan ve ark. ise kesin MS'de % 65, probable MS'de % 52 ve possible MS'de %28 oranında trekking test anormalliği saptamışlardır. Smooth pursuit anormalliklerinin serebellar tutulumun bir endikatörü olduğuna inanılır (7). Başka bir çalışmada ENG parametrelerinden sadece smooth pursuit anormallikleri SUP ve blink refleks anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur (18). Smooth pursuit anormalliği ve sakkadik doğruluk arasındaki yakın ilişki anormalliğin büyük olasılıkla serebellar lezyonlara bağlı olduğunu düşündürür ve serebellum smooth pursuit göz hareketlerinin regülasyonunda önemli rol oynar (18).

Optokinetik test, pozisyonel test, gaze testi ve kalorik test ENG'nin diğer alt testlerindedir (146). Stimulus hızını arttırarak optokinetik nistagmusun

yavaş fazını arttırmak mümkündür (169). Bazı hastalarda optokinetik teste net sonuçların alınamamasının nedeni MLF dışındaki diğer ek lezyonlar veya uygun stimülusun verilememesi olabilir (169). Ayrıca genellikle bilateral vestibüler bozukluklarda görülen kısalmış vestibulooküler refleks süresinin MS'li hastalarda da belirgin olarak kısaldığı ve bu durumun okülomotor disfonksiyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür (165). Bir çalışmada MS hastalarında ENG ile saptanan horizontal pozisyonel nistagmus % 33 oranında olup, tüm olgularda ani ortaya çıktığı ve yorulmanın olmadığı (santral tip) bildirilmiştir (7, 176). Yetmiş MS hastasının % 27'sinde pozisyonel nistagmus bildirilmiştir ayrıca diğer bir çalışmada 16'sı yönde değişmeyen, 3'ü yönde değişen olmak üzere 38 hastanın 19'unda pozisyonel nistagmus bildirilmiştir (7). İndüklenmiş nistagmusun görsel olarak süprese edilememesi beyin sapı ve serebellum lezyonlarına bağlanmaktadır (146, 176).

MS'de kalorik test anormallikleri % 25 oranında bildirilmiştir ve kalorik test bozukluklarının genellikle periferik vestibüler end organ anormalliklerine bağlanmasına rağmen MS hastalarında büyük olasılıkla santral vestibülo-öküler yolların tutuluşuna sekonder bozuklukların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (7). Kalorik testte düşük seviyelerde asimetri santral patolojileri düşündürür (176). Post-kalorik nistagmus ise gözler kapalı iken kaydedildiği için hızlı ve yavaş faz anormallikleri görsel girdiden bağımsızdır (169). ENG ile vizüyel süpresyon test anormalliği kesin MS'de % 63 oranında anormal bulunmuştur. Bu test vestibüler nistagmusu inhibe eden retino-serebellar ve vestibülo-olivar arkın tutulumunu gösteren patolojik bir anlama sahiptir (13).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya alınan hastalar Eylül 2003 ve Mart 2005 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran ve McDonald tanı kriterlerine göre kesin relapsing-remitting multipl skleroz tanısı alan ve en az iki atak geçirmiş hastalar arasından seçildi. Hastalar çalışmaya alınmadan önce en son ataktan en az 4 hafta süre geçmiş olması dikkate alındı ve 8 immunmodülatör tedavi alan hasta dışında çalışma sırasında olgularda herhangi bir ilaç kullanımının olmamasına dikkat edildi. Hastalara çalışmaya alınmadan önce gerekli bilgi verildi ve yazılı onam formu alındı.

Tüm olgularda ayrıntılı hastalık öyküsünün yanında ayrıntılı vestibüler yakınmalar (baş dönmesi ve vertijinöz olmayan dizziness'ı düşündürecek dengesizlik hissi) sorgulandı. Hastalık öyküsünde atakların semptomu, zamanı, tedavi alıp almadığı, süresi, ataklar arasında başka problemlerinin olup olmadığı (reaktivasyon ve paroksizmal semptomlar gibi) ve toplam atak sayısı sorgulandı. Vestibüler yakınmaların sorgulanmasında hastalar öncelikle hareket illüzyonu (baş dönmesi) veya başın içinde sallantı veya boşluk hissine benzer dengesizlik hissi (non-vertijinöz dizziness) açısından sorgulandı. Yakınması olan hastalar her bir yakınma için ilk ataktan önce, ataklar ve ataklar arası dönem olarak tekrar sorgulandı ve bu şikayetlerinin kaç yıldır olduğu, süresi, başlatıcı faktörler, pozisyonla ilişkisi, eşlik eden sistemik, otonomik ve nörolojik semptomların olup olmadığı öğrenildi. Ayrıca tüm hastalarda nörolojik muayenede yapılarak eşlik eden bulgular kaydedildi. Hastaların ENG testine alındıkları dönemde çekilen kranial MRG'leri de özellikle beyin sapı ve serebellum gibi infratentorial lezyonlar, jukstakortikal bileşke ve periventriküler bölgede lezyonların olup olmadığı açısından da incelenerek kaydedildi. BOS incelemesi yapılmış olan hastaların BOS bulguları olarak oligoklonal band pozitifliği ve immunglobulin G indeksi değerleri kaydedildi. Hastalara ayrıca ataklarda steroid tedavisi alıp almadıkları ve teste alındıkları dönemde immunmodülatör tedavi alıp almadıkları ve varsa yan etkiler sorularak kaydedildi.

Sonuç olarak 30 RRMS'li hasta çalışmaya kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalardan 4 olgu (% 13,3) hariç diğer 26 olgunun (% 86,7) atak öncesi dönemde ve/veya ataklarda ve/veya ataklar arası dönemde baş dönmesi ve/veya dengesizlik hissinin olduğu öğrenildi. Semptomu olan hastalarda ayrıntılı vestibüler sistem sorgulanması yapıldı.

Ayrıntılı kulak muayenesi yapıldıktan sonra hastalar ENG testine alındı. Hiçbir olguda ENG yapılmasına engel teşkil edecek muayene bulgusu saptanmadı. ENG testi planlanan hastaların testten en az 3 gün öncesine kadar sedatif etkili herhangi bir ilaç kullanmamaları ve 48 saat öncesine kadar öncesine kadar alkol almamaları istendi. ENG testi yapılması planlanan hastalar test odasına alındıktan sonra alkolle cilt temizliği yapıldı ve sonrasında temporal arter pulsasyonu hissedilen bölgenin bir santimetre aşağısına bilateral ve orbita orta hattına eşit uzaklıkta olacak şekilde orbicularis okuli kasının üst ve alt bölümlerine elektrotlar yapıştırıldı. Bilgisayar ortamında elektrot direnç kontrolü yapıldıktan sonra hasta ile ışıklı bar arası mesafe 120 cm olarak ayarlandı. Hastaya test tekniği anlatılarak teste başlandı. Kalibrasyon sırasında hastanın kendinden 120cm mesafede bulunan, 15 cm boyunda, 120cm eninde sağa ve sola hareket edebilen kırmızı renkte ışık noktası bulunan duvara fiske edilmiş bara bakması istendi. Fiksasyon merkezinden +/- 10 derece iki hedefe bakması söylenerek kalibrasyon tamamlandı. Kalibrasyondan sonra gaze (bakış) testine geçildi. Bu testte hasta primer pozisyondan (orta hattan), 30 derece sağa, sola, yukarı ve aşağı bakarak kornea-retinal potansiyel kayıtları alındı. Her bir bakışta gözler açık (30 saniye), gözler kapalı (30 saniye) olmak üzere toplam 1 dakikalık kayıtlar alındı. Daha sonra sakkad testine geçildi. Bu testte hastaya ışıklı barda 40 defa sağa ve 40 defa sola hareket eden ışığı takip etmesi istendi. 30 saniye sola, 30 saniye sağa olmak üzere toplam 1 dakikalık kayıt alındı. Hasta hedefi izlerken başının sabit kalması istendi. Sonra trekking testine geçildi. Trekking testte hastadan 30'ar saniye süreyle ışıklı barda önce sağa daha sonra sola giden ışığı izlemesi istendi. Bu sırada izlemede bir sorun olup olmadığı saptanmaya çalışıldı. Bu testten sonra optokinetik teste geçildi. Bu testte hastadan önce 40 derece/saniye sağa ve

sonra 40 derece/saniye sola hızında olan ışık serilerini izlemesi istendi. Otuz saniye sağa, 30 saniye sola olmak üzere toplam 1 dakika kayıt alındı. Sonra pozisyonel teste geçildi. Dört baş pozisyonunda nistagmus olup olmadığına bakıldı. Önce hasta oturur pozisyondayken gözler direk karşıya bakarken, gözler açık ve kapalı konumdayken 30'ar saniyeden toplam 1 dakika kayıt alındı. Sonra muayene masasına yatırıldı ve yatırıldıktan sonra tavana bakması söylenerek gözler açık ve kapalı konumdayken 30'ar saniyeden toplam 1 dakika kayıt alındı. Sonra hasta yatar pozisyondayken başı sağa çevirerek gözler direk karşıya bakarken, gözler açık ve kapalı konumdayken 30'ar saniyeden toplam 1 dakika kayıt alındı. Sonra hasta yatar pozisyondayken başı sola çevirerek gözler direk karşıya bakarken, gözler açık ve kapalı konumdayken 30'ar saniyeden toplam 1 dakika kayıt alındı. Bu testten sonra Dix-Hallpike testine geçildi. Hasta muayene masasında başı 45 derece dönük otururken birden yatırılarak başın masadan aşağı sağa, sola sarkıtılması sağlanarak 30'ar saniyeden toplam 1 dakikalık kayıt alındı. Kayıt işlemine hasta yatırılmadan önce başlandı ve hasta yatırıldıktan sonra 30 saniye daha devam edildi. Bundan sonra kalorik teste geçildi. Bu testte 30 ve 44 derece su kullanıldı. Önce hasta muayene masasına yatırıldı. Yatar pozisyondayken baş 30 derece yukarı kaldırıldı ve önce sağ kulağa gözler kapalı iken 30 saniye süreyle 30 derece su verildi. Bundan 80 saniye sonra hastadan gözlerini açması istendi. 15 saniye gözlerini açık tuttuktan sonra tekrar gözlerini kapatması istendi toplam 2 dakika içinde test tamamlandı. On dakikalık ara sonrası sol kulağa gözler kapalı iken 30 saniye süreyle 30 derece su verildi ve bundan 80 saniye sonra hastadan gözlerini açması istendi. 15 saniye gözlerini açık tuttuktan sonra tekrar gözlerini kapatması istendi toplam 2 dakika içinde test tamamlandı. On dakikalık ara sonrası sağ kulağa gözler kapalı iken 30 saniye süreyle 44 derece su verildi. Bundan 80 saniye sonra hastadan gözlerini açması istendi. 15 saniye gözlerini açık tuttuktan sonra tekrar gözlerini kapatması istendi toplam 2 dakika içinde test tamamlandı. On dakikalık ara sonrası sol kulağa gözler kapalı iken 30 saniye süreyle 44 derece su verildi. Bundan 80 saniye sonra hastadan gözlerini açması istendi. 15 saniye gözlerini açık tuttuktan sonra tekrar gözlerini kapatması istendi toplam 2 dakika içinde test tamamlandı.

Test kayıtları 30 Hz Low Pass Filter'den geçirildikten sonra, sisteme bağlı bilgisayarda (Chartr ENG, ICS medical, ABD) depolanmış, normal dağılım ve yavaş fazın açısal hızı (Slow-phase velocity (SPV)) yönünden değerlendirilmiştir. Sakkadik testte kayıt edilen dalga, morfolojisinin yanı sıra geçerlilik, latans ve amplitüd yönünden değerlendirilmiştir. Trekking testinde dalga morfolojisi ve hız kazancı (gain) incelenmiştir. Sakkadik ve trekking testindeki sayısal değerler bilgisayar programına kayıtlı normal grup değerlerine göre saptanmıştır.

Aynı pozisyonda yön değiştiren nistagmus varlığı, 3 veya daha fazla pozisyonda sabit nistagmus, 4 veya daha fazla pozisyonda aralıklı nistagmus görülmesi ve bu traselerde arka arkaya 3 kuvvetli nistagmusun yavaş faz hız (SPV) ortalaması 6 derece/saniyeden fazla olması pozisyonel baş dönmesi açısından diyagnostik kabul edilmiştir. Pozisyonel testte yavaş faz hız ortalaması 6 derece/saniye üstünde olan nistagmuslar anormal test yanıtı olarak kayıt edildi. Optokinetik testte 40 derece/saniyelik uyarı kullanılmış ve asimetri olup olmadığı araştırılmıştır. İki taraf arasında yavaş faz hız (SPV) farkı 30 derece/saniye den fazla veya arasındaki fark büyük değerler % 50'den fazlaysa asimetrik kabul edilmiştir. Bitermal kalorik testte kayıt başladıktan sonra 30 saniyelik uyarı verilmiş, toplam 105 saniye kayıt yapılmış ve kaydın son 15 saniyesinde gözler açtırılmıştır. Gözler açılır açılmaz nistagmusun baskılanması fiksasyon indeksi olarak hesaplanmıştır. Fiksasyon indeksi iki taraf arasındaki fark %50'den fazlaysa veya tek tarafta görsel fiksasyonla yavaş faz hızı (SPV) % 50'den fazla azalmıyorsa patolojik olarak değerlendirilmiştir. Kalorik zayıflık, yön üstünlüğü Jonkee formülüne göre hesaplanmıştır. Kalorik zayıflık % 20'den fazlaysa patolojik kabul edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmelerde kullandığımız klinik parametreler ise şunlardır: 1) Hastanın yaşı, 2) Hastanın cinsiyeti, 3) Hastalığın süresi, 4) İlk atak yaşı, 5) Toplam atak sayısı, 6) EDSS skoru, 7) İlk atakta, diğer ataklarda ve ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomunun olup

olmadığı, 8) İlk atakta, diğer ataklarda ve ataklar arası dönemde baş dönmesinin 9) İlk atakta, diğer ataklarda ve ataklar arası dönemde nonvertijinöz dizziness'ın olup olmadığı, 10) Teste alındığı dönemde herhangi bir vestibüler semptomunun olup olmadığı, 11) Teste alındığı dönemde baş dönmesinin olup olmadığı, 12) Teste alındığı dönemde nonvertijinöz dizziness'ın olup olmadığı, 13) Baş dönmesi veya dengesizlik hissi tanımlayanlarda bu semptomun özellikleri (süresi, seyri, başlatıcı faktörün olup olmadığı, eşlik eden otolojik, otonomik ve nörolojik semptomun olup olmadığı), 14) Nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluğu, nistagmus ve koordinasyon sistemi tutuluğu bulgularının olup olmadığı, 15) Kranial MRG'de lezyonların yerleşim bölgeleri (infratentoriyal, jukstakortikal, periventriküler, beyin sapı ve serebellum), 16) BOS incelemesi yapılan hastalarda BOS'da oligoklonal band pozitifliği ve immunglobulin G indeksinin 0,66 değerinin üzerinde olup olmadığı, 17) Ataklarda steroid tedavisi alıp almadığı, 18) İmmunmodülatör tedavi alıp almadığı.

Yapılan tüm bu işlemlerden sonra ENG'den elde edilen verilerle birlikte hastalardan alınan klinik bilgiler istatistiksel analiz amacıyla Statistical Package for Social Sciences (SPSS 10.0) programına yüklendi. Hasta ve kontrol grubunda yaş değerleri arasında istatistiksel bir farklılığın olup olmadığı Student t testi ile ve her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılığın olup olmadığı Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Hastalara ait tanımlayıcı klinik ve paraklinik özellikler incelendi.

ENG testi birkaç alt gruptan oluşmakta idi. Tüm alt gruplar bir arada değerlendirildiğinde her hasta için kaç adet testte bozukluk olduğu hesaplandı. Buna göre hastada ilk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptomun olup olmaması, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomun olup olmaması, ilk atakta vestibüler semptomun vertigo olup olmaması, ilk atakta vestibüler semptomun dizziness olup olmaması, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomu olup olmaması, herhangi bir ataktaki vestibüler semptomun vertigo olup olmaması, herhangi bir atakta vestibüler semptomun dizziness olup olmaması, ataklar arasında kalan dönemde

herhangi bir vestibüler semptomun olup olmaması, ataklar arasında kalan dönemde vestibüler semptomun dizziness olup olmaması, herhangi bir vestibüler semptomu olup olmaması, testlerin yapıldığı dönemde hastanın nörolojik muayenesinde vestibüler sistem tutuluş bulgusunun olup olmaması, testlerin yapıldığı testlerin yapıldığı dönemde hastanın nörolojik muayenesinde koordinasyon bozukluğu olup olmaması, herhangi bir vestibüler semptomuna eşlik eden otolojik, otonomik ve nörolojik semptomların olup olmaması, kraniyal MRG'de infratentoriyal bölgede lezyon olup olmaması, kraniyal MRG'de beyin sapında lezyon olup olmaması, kraniyal MRG'de serebellumda lezyon olup olmaması, kraniyal MRG'de jukstakortikal bölgede lezyon olup olmaması, BOS incelemesinde oligoklonal band pozitifliğinin olup olmaması ve BOS incelemesinde immunglobulin G indeksinin 0,66 değerinin üzerinde olup olmamasına göre ENG'de bozuk olan test adedinin farklı olup olmadığı nonparametrik olarak karşılaştırıldı. Bunlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Ayrıca hastalarda ENG'de bozuk olan test adedi ile yaş, ilk atak yaşı, EDSS skoru, hastalık süresi, toplam atak sayısı parametrik veriler arasında ilişki olup olmadığı araştırmak amacıyla Spearman Korelasyon katsayısı testi kullanıldı.

İstatistiksel araştırmalar sırasında daha güvenilir sonuçlar elde etmek amacıyla bazı kıyaslamalar sınırlı tutulmuştur. Hastalara ENG'nin alt testlerinden sakkadik test, trekking test, optokinetik test, Dix-Hallpike testi, gaze test, pozisyonel test ve kalorik test yapılmıştır ancak kontrol grubuna kalorik test yapılmamıştır. Özellikle periferik patolojileri göstermede faydalı olan kalorik testin kontrol grubunda yapılmaması nedeniyle verilerin istatistiksel kıyaslamalarında kalorik testin olası etkisi düşüncesiyle her iki grup arasında sadece periferik patolojiyi gösteren verilerin kıyaslamaları yapılmamıştır. Ancak hasta grubunda ENG'de patoloji saptanan olgulardan (n=27) hiç birinde yalnızca kalorik testte bozukluk saptanan olgu yoktu. Bu nedenle hasta grubunda kalorik test ENG patolojileri için hiçbir olguda tek başına değerlendirilmemiş ve ENG'deki patolojinin özellikleri için diğer alt

testlere katkı yapmak dışında hiçbir olguda belirleyici olmamıştır. Diğer bir deyişle kalorik test hiçbir hastada ENG'de saptanan bulguların kesin sonuçlarını etkilememiştir. Kalorik test sonuçlarının, ENG bulgularından sadece periferik patolojiler dışında kalanlarının istatistiksel kıyaslamalara etkisi yoktur.

Sonuçta, hasta ve kontrol grupları arasında ENG'de genel patoloji ve santral patoloji açısından fark olup olmadığı, ayrıca ENG testinin alt testlerinden sakkadik testte, trekking testte, optokinetik testte, pozisyonel testte, gaze testte ve Dix-Hallpike testinde farklılık olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla nonparametrik testlerden Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact Testi ve Likelihood ratio testleri kullanıldı. Kalorik test ise etik nedenlerden dolayı kontrol grubunda yapılmadığı için her iki grup arasındaki farklılık bu testte değerlendirilemedi.

Hastalarda klinik semptom ve bulgular (ilk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptom, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptom, herhangi bir atakta vertigo, herhangi bir atakta dizziness, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptom, ilk atakta vertigo, ilk atakta dizziness, ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptom, ataklar arası dönemde dizziness, herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktör, epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptom, devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptom, vestibüler semptoma eşlik eden otolojik semptom, vestibüler semptoma eşlik eden otonomik semptom, vestibüler semptoma eşlik eden nörolojik semptom, nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusu, nörolojik muayenede nistagmus, nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusu ve bazı paraklinik (kranial MRG'de infratentoriyal lezyon kranial MRG'de beyin sapı lezyonu, kranial MRG'de serebellum lezyonu, kranial MRG'de jukstakortikal lezyon) karakteristiklere göre ENG'de herhangi bir anormallik (santral, periferik veya hem santral hem de periferik bir patoloji), ENG'de santral bir anormallik, , ENG testinin alt gruplarında özellikle kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanan sakkadik test, trekking test, pozisyonel test ve gaze testte anormallik bulma oranları hesaplanarak ve istatistiksel

kıyaslamaları yapıldı. Bu amaçla Pearson Ki-Square testi, Fisher's Exact testi ve Likelihood Ratio testleri kullanıldı.

Çalışmamızda 30 RRMS hastası ve 30 kontrol hastasında değerlendirilen istatistiksel kıyaslamalar, 8 RRMS hastasının testlerin yapıldığı dönemde kullanmakta oldukları immunmodölatör tedavinin olası ilaç etkisini dışlamak amacıyla, bu hastalar çıkarıldıktan sonra 22 RRMS hastası için non-parametrik istatistiksel testler kullanılarak tekrar edilmiştir ve bu bulguların istatistiksel anlamlılık değerleri ile 30 RRMS hastasından elde edilen bulguların anlamlılık değerleri arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.

IV. BULGULAR

Bu çalışmaya 30 RRMS tanısı olan hasta ve 30 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 60 kişi alınmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması $37,9 \pm 9,0$ (min= 23, max=56) ve kontrol grubunun yaş ortalaması $36,8 \pm 10,3$ (min=24, max=60) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,67$, student t testi). Hasta grubunun % 56,7 (n=17) kadın, % 43,3 (n=13) erkekti. Kontrol grubunun % 46,7 (n=14) kadın, % 53,3 (n=16) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (Ki-kare=0,601, $p=0,438$, Pearson Ki-Kare testi). Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyetleri (Tablo-5) gösterilmektedir.

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları

Gruplar	Hasta (n=30)		Kontrol (n=30)		p
Yaş	37,9 ±9,0		38,8±10,3		0,670
Cinsiyet	Erkek (n=13)	Kadın (n=17)	Erkek (n=16)	Kadın (n=14)	0,438
	%43,3	%56,7	%53,3	%46,7	

Hastalarımıza ait klinik ve bazı paraklinik tanımlayıcı bilgileri özetlersek;

Hastalarımızın ortalama ilk atak yaşı $30,4 \pm 8,68$ (min=16, max=47), ortalama EDSS skorları $1,77 \pm 1,35$ (min=0, max=3,5), ortalama toplam atak sayısı $3,33 \pm 1,48$ (min=2,00, max=8,00) ve ortalama hastalık süresi (ilk ataktan sonra teste alınan zamana kadar geçen süre) $7,6 \pm 6,82$ (min=1,00, max=31,00) yıl olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama ilk atak yaşı, EDSS değerleri, toplam atak sayıları ve hastalık süreleri (Tablo-6) gösterilmiştir.

Tablo–6: Hastaların ortalama ilk atak yaşı, EDSS değerleri, toplam atak sayıları ve hastalık süreleri

	Ortalama	Standart deviasyon	Ortanca	Minimum değerler	Maksimum değerler
İlk atak yaşı(yıl)	30,40	8,68	28,00	16,00	47,00
EDSS	1,77	1,35	2,00	0,00	3,50
Toplam atak sayısı	3,33	1,48	3,00	2,00	8,00
Hastalık süresi(yıl)	7,6	6,82	5,00	1,00	31,00

2) Hastalarımızın % 33,3'ü (n=10) yüksekokul mezunu, % 33,3'ü (n=10) lise mezunu, % 3,3'ü (n=1) ortaokul mezunu, % 23,3'ü (n=7) ilkokul mezunu ve % 6,7'si (n=2) ise okuryazar değildi.

3) 4 olgu (% 13,3) ilk ataktan önce vestibüler semptom tanımlarken 26 olgu (% 86,7) tanımlamadı. İlk ataktan önce vestibüler semptom tanımlayan hastaların 1 tanesinin vestibüler semptomu baş dönmesi iken diğer 3 hastanın vestibüler semptomu nonvertijinöz dizziness olarak tanımlanmıştır.

4) Hastalardan ilk atakta vestibüler semptom tanımlayan olgu sayısı 10 (% 33,3) iken bunlardan 3 olgunun (% 30) vestibüler semptomu baş dönmesi, 7 olgunun (% 70'i) ise nonvertijinöz dizziness'di.

5) Hastalık seyri boyunca herhangi bir atakta vestibüler semptom tanımlayan 18 olgunun (% 60) vestibüler semptomu 3 olguda baş dönmesi (% 20), diğer 15 olguda (% 80) ise nonvertijinöz dizziness olarak tanımlanmıştır.

6) Ataklar arası dönemde vestibüler semptom tanımlayan 19 (% 63,3) olgunun tümünün vestibüler semptomu nonvertijinöz dizziness olarak tanımlanmıştır.

7) Başvuru altında vestibüler semptomu nonvertijnoz dizziness olan 15 olgu (% 50) bulunurken, hiçbir hastada başvuru anında baş dönmesi tanımlanmamıştır. Hem başvuru anında hem öyküde herhangi bir vestibüler semptom tanımlayan olgu sayısı ise 26 (% 86,7), hastalığın seyri boyunca herhangi bir dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olmayan olguların sayısı ise 4 (% 13,3) olarak saptanmıştır.

8) Hastaların tümüne bakıldığında ataklarda vestibüler semptomu baş dönmesi olan 3 (% 10) olgunun bu yakınmalarının ilk atakta ortaya çıktığı göze çarpmıştır. Bu 3 olgunun 1'inde baş dönmesinin dakikalar sürdüğü, diğer 2 olguda ise saniyeler süren baş dönmesi atakları olduğu belirtilmiştir.

9) Hastalığın seyri boyunca herhangi bir dönemde baş dönmesi veya nonvertijnoz dizziness tanımlayan olguların (n=26) vestibüler semptomlarının süre özelliklerine bakıldığında olguların 17'si (% 56,7) saniyelik, 5'i (% 16,7) devamlı, 3'ü (% 10)'u dakikalar süren vestibüler semptom tanımlarken, sadece 1 olgu (% 3,3) ise saatler süren vestibüler semptom tanımlamıştır.

10) Hastalığın seyri boyunca herhangi bir dönemde baş dönmesi veya nonvertijnoz dizziness tanımlayan 26 olgunun (% 86,7), vestibüler semptomlarının 22 olguda (% 84,6) ani başlangıçlı ve 4 (% 15,3) olguda yavaş başlangıçlı olduğu saptanmıştır.

11) Ani baş veya vücut pozisyonu değişiklikleri, emosyonel stres, mevsimsel özellikler gibi herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörler sorgulandığında hastalığın herhangi bir döneminde baş dönmesi veya nonvertijnoz dizziness olan 26 olgunun (% 86,7), 20'sinde (% 76,9) vestibüler semptomu başlatıcı bir faktörün olduğu saptanmıştır.

12) Hastalığın seyri boyunca herhangi bir dönemde baş dönmesi veya nonvertijnoz dizziness tanımlayan 26 olgunun 19'unda (% 73,1) vestibüler semptomlarının epizodik seyrettiği, 7'sinde ise (% 26,9) vestibüler semptom devamlılık gösterdiği saptanmıştır.

13) Hastalığın her hangi bir döneminde vestibüler semptomu baş dönmesi veya nonvertijinöz dizziness olan 26 olgunun (% 86,7), bu semptomlarına eşlik eden bulguları sorgulandığında tinnitus, duyma kaybı, kulakta ağrı ve dolgunluk gibi otolojik semptomların 12 olguda (% 46,1), bulantı, kusma, çarpıntı, hipotansiyon, hipertansiyon ve flushing gibi otonomik bulguların 13 (% 50) olguda ve diplopi gibi göz semptomları, ataksi, dizartri gibi serebellar semptomlar ve paroksizmal semptomlar gibi diğer nörolojik semptomlar sorgulandığında 17 (% 64,4) olguda eşlik eden nörolojik bulgu tanımlanmıştır.

14) Hastaların nörolojik bakısında 20 olguda (% 66,7) vestibüler sistem tutuluğu, 6 olguda (% 20) nistagmus ve 20 olguda (% 66,7) ise koordinasyon bozukluğu saptanmıştır.

15) MRG'de 18 olguda (% 60) infratentorial lezyon, 18 olguda (% 60) jukstakortikal lezyon ve 30 olguda (% 100) periventriküler lezyon saptanmıştır. İnfratentorial lezyonu olanların % 83,3'ünde (n=15) hem beyin sapı hem de serebellumda lezyonu varken, % 5,5'inde (n=1) sadece beyin sapında ve % 11,1'inde (n=2) sadece serebellumda lezyon saptanmıştır.

16) BOS incelemesi toplam 14 (% 46,7) olguda mevcuttu ve bu olguların % 28,6'sında (n=4) oligoklonal band pozitifliği, anlamlı immunglobulin-G indeksi yüksekliği ise % 50 (n=7) hastada saptandı.

17) Hastalardan toplam 27 olgunun (% 90) ataklarda steroid tedavi aldığı ve 8 olgunun (% 26,7) ise testlerin yapıldığı dönemde immünmodülatör tedavi aldığı öğrenilmiştir.

18) Paroksizmal semptom olarak vestibüler semptomu baş dönmesi atakları olan olgu sayısı ise 2 (% 6,7) olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunun % 70'i (n=21) yüksekokul mezunu, % 16,7'si (n=6) lise mezunu, %6,7'si (n=2) ortaokul mezunu, %6,7'si (n=2) ilkokul mezunuydu. Kontrol grubunda hiçbir olguda teste alındığı dönemde herhangi bir vestibüler semptom yoktu, ancak ayrıntılı olarak sorgulandığında toplam 5 (% 16,7) olguda öyküde herhangi bir vestibüler semptom olduğu öğrenildi. Bu 5 olgunun 3'ünde (% 60) saniyeler süren epizodik dengesizlik hissinin olduğu, diğer 2 olguda (% 40) ise dakikalar süren dengesizlik hissinin olduğu öğrenildi. Kontrol grubunda hiçbir olguda öyküde baş dönmesi tariflenmedi. Nonvertijnoz dizziness tanımlayan 5 olgunun tümünde (% 100) ani başlangıçlı ve baş veya vücut pozisyonu değişiklikleri, emosyonel stres, mevsimsel özellikler gibi semptomu başlatıcı faktörlerin olduğu saptandı. Bu semptomlarına eşlik eden bulguları sorgulandığında tinnitus, duyma kaybı, kulakta ağrı ve dolgunluk gibi otolojik semptomların 2 olguda (% 40), bulantı, kusma, çarpıntı, hipotansiyon, hipertansiyon ve flushing gibi otonomik bulguların ise 4 (% 80) olguda var olduğu öğrenilmiştir. Diplopi gibi göz semptomları, ataksi, dizartri gibi serebellar semptomlar ve paroksizmal semptomlar gibi nörolojik semptomlar hiçbir olgu tarafından tanımlanmamıştır. Kontrol grubundaki tüm hastaların nörolojik muayenesinde normal sınırlarda bulgular saptanmıştır.

ELEKTRONİSTAGMOGRAFI BULGULARI

Hastalarda en fazla bozuk saptanan test trekking testi (n=16), bunu azalan sırayla sakkadik test bozukluğu (n=11), kalorik test bozukluğu (n=10), optokinetik test bozukluğu (n=5), pozisyonel test bozukluğu (n=5) ve gaze test bozukluğu (n=3) izliyordu. Tek tek testlere ait özelliklere bakıldığında;

1) Sakkadik test: Tüm hastaların sakkadik testi yapılmış ve 11 olguda (% 36,7) bozukluk saptanmıştır. Sakkadik testte dalga morfolojisinde anormallik incelendiğinde 5 olguda (% 16,7), sakkadik testin geçerliliğinde anormallik 10 olguda (% 33,3), 0–20 derecedeki sakkad amplütüdündeki pik sakkad hızlarında yavaşlama 5 olguda (% 16,7) ve sakkad latanslarında

uzama ise 10 olguda (% 33,3) olguda saptanmıştır. Hastalarda sakkadik test bulguları (Tablo–7) gösterilmiştir.

Tablo–7: Hastalarda sakkadik test bulguları.

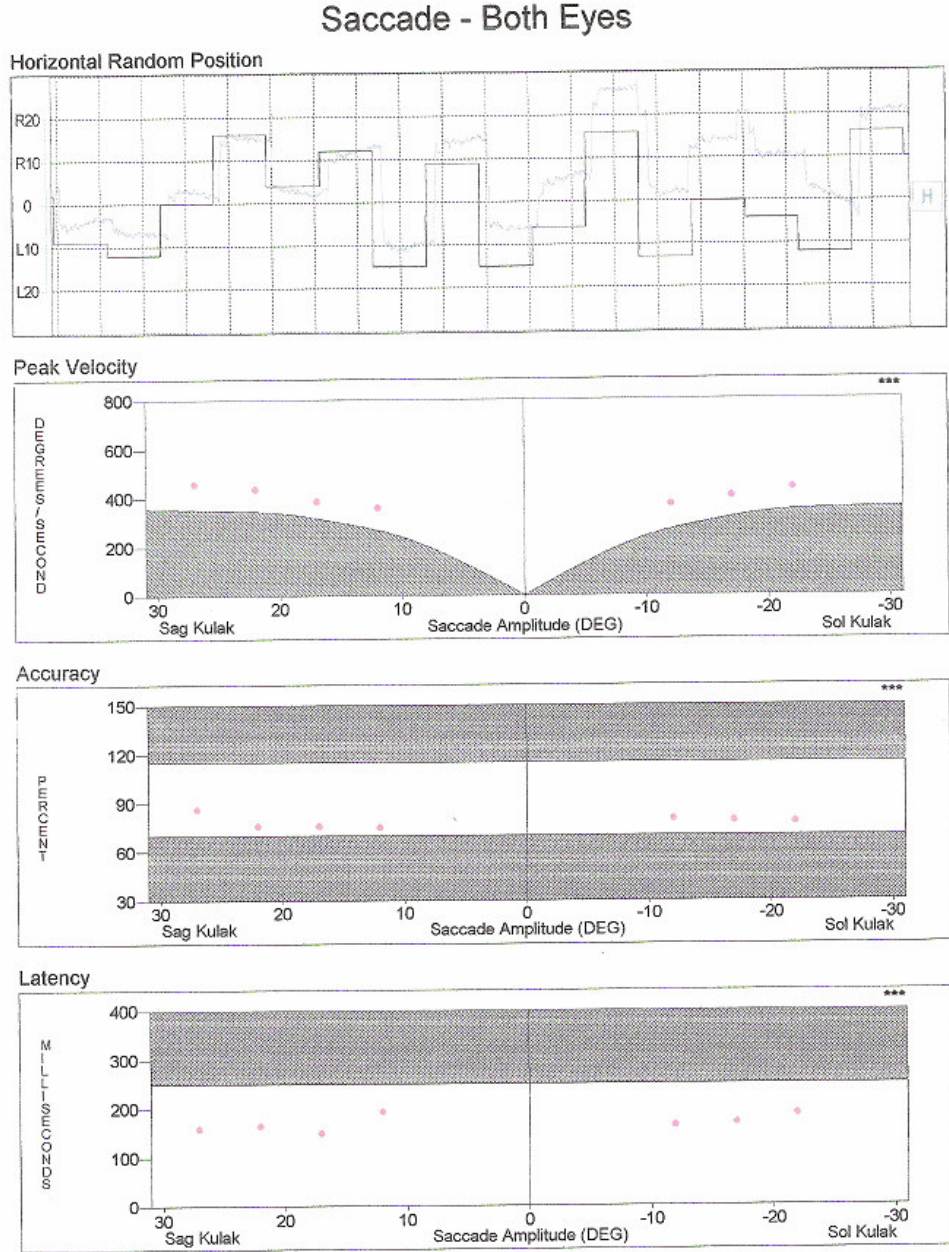
	Normal (n-(%))	Bozuk (n-(%))	Toplam (n)
Sakkad testi	19-(63,3)	11-(36,7)	30
Sakkad testi-dalga morfolojisi	25-(83,3)	5-(16,7)	30
Sakkad test-geçerlilik	20-(66,7)	10-(33,3)	30
Sakkad testi-pik sakkad hızları	25-(83,3)	5(16,7)	30
Sakkad testi-latansları	20-(66,7)	10-(33,3)	30

29 Ağustos 2003 tarihinde yapılan ENG testinde, testin yapıldığı dönemde vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada normal sakkadik test (Şekil-1) örneği gösterilmiştir.

Hasta Adı: TAKIM, HULUSI (MS)

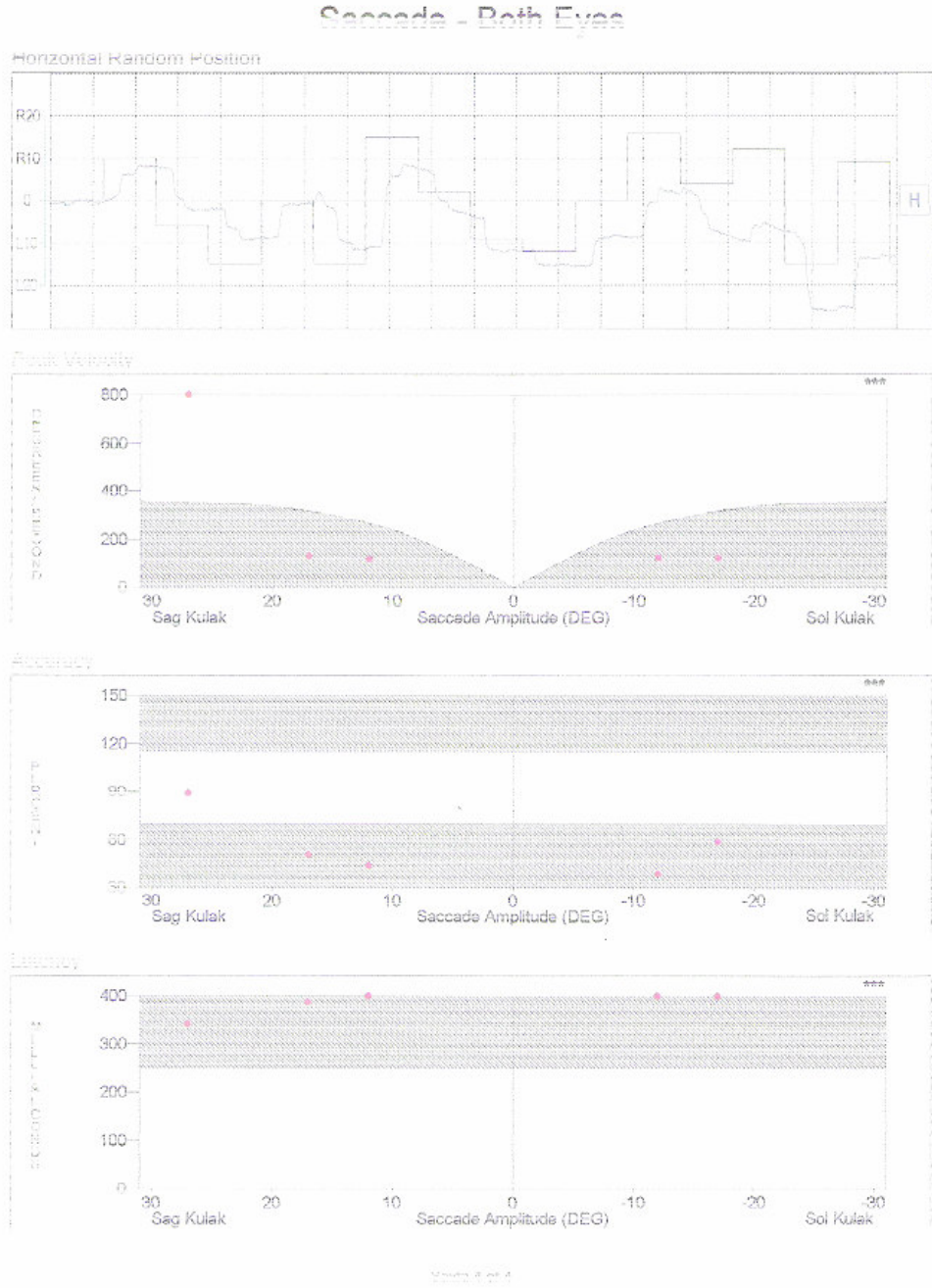
Hasta No:

Test Tarihi: 08/29/03



Şekil 1: Vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada normal sakkadik test örneği.

10 Ekim 2003 tarihinde yapılan ENG testinde, testin yapıldığı dönemde vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada patolojik sakkadik test (Şekil-2) örneği gösterilmiştir.



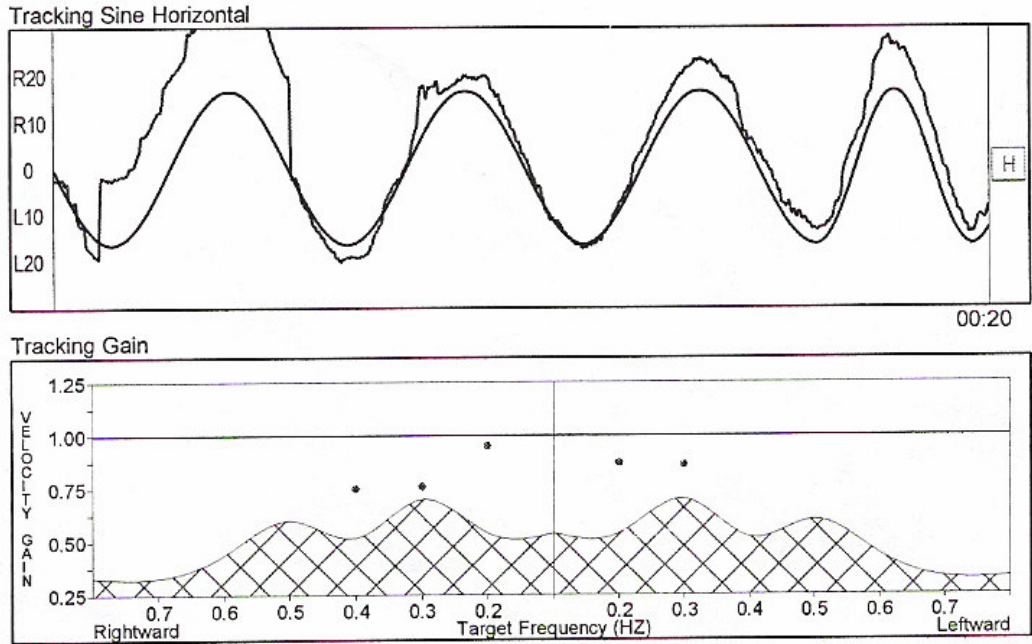
Şekil-2: Vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada tipik patolojik sakkadik test örneği.

2) Trekking test: 2 olgu teste uyum sağlayamadığı için toplam 28 hastaya trekking test yapılmıştır ve 16 (% 57,1) olguda trekking test anormalliği saptanırken 12 olgunun (% 42,9) trekking testi normaldir. Trekking teste 16 olguda (% 57,1) trekking hız kazançları (gain) anormalken, 14 olguda (% 50) dalga morfolojisinde bozukluk saptanmıştır. Hastalarda trekking test bulguları (Tablo–8) gösterilmiştir.

Tablo–8: Hastalarda trekking test bulguları.

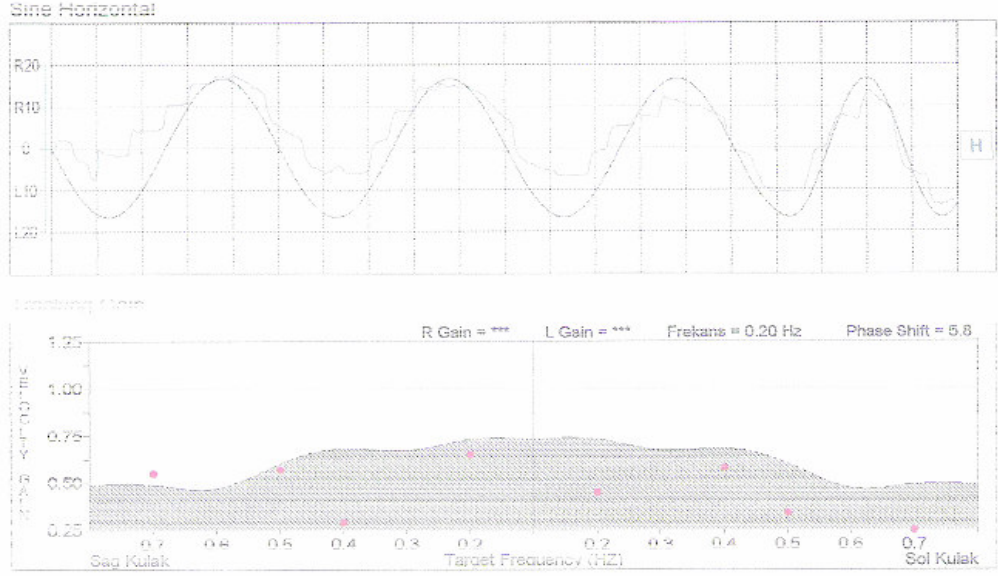
	Normal	Bozuk	Toplam
Trekking test	12 (%42,9)	16(%57,1)	28(%100)
Trekking test-hız kazançları	12(%42,9)	16(%57,1)	28(%100)
Trekking test-dalga morfolojisi	14(%50)	14(%50)	28(%100)

03 Mart 2006 tarihinde yapılan ENG testinde, testin yapıldığı dönemde vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada normal trekking test (Şekil–3) örneği gösterilmiştir.



Şekil–3: Vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada normal trekking test örneği

15 Kasım 2003 tarihinde yapılan ENG testinde, testin yapıldığı dönemde vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada patolojik trekking test (Şekil-4) örneği gösterilmiştir.



Şekil-4: Vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada patolojik trekking test örneği

3) Optokinetik test: 2 olgu teste uyum sağlayamadığı için test yapılamadı. Optokinetik test yapılan hastalardan 5 olguda (%17,8) anormallik saptanırken 23 olguda (% 82,1) optokinetik test normal saptanmıştır. Hastalarda optokinetik test bulguları (Tablo-9) gösterilmiştir.

Tablo-9: Hastalarda optokinetik test bulguları.

Optokinetik test	n	%
Normal	23	% 82,1
Bozuk	5	% 17,9
Toplam	28	% 100

4) Gaze testi: Tüm hastalara gaze test yapılabilmiştir. Gaze testinde toplam 3 olguda (% 6,7) bozukluk saptanırken, 27 olguda (% 93,3) normal saptanmıştır. Gaze testinde bozukluk saptanan olguların nistagmus, nörolojik muayene ve kranial MRG özellikleri (Tablo-10) gösterilmiştir.

Tablo–10: Gaze testte bozukluk saptanan olguların nistagmus, nörolojik muayene ve kranial MRG özellikleri.

Hastalar (n=3)	Nistagmus özelliği (ENG'de)	Nörolojik Muayene	Kraniyal MRG'de infratentorial lezyon
HK	Bakışla yön değiştiren iki yönlü nistagmus	Bir buçuk sendromu (sol), koordinasyon bozukluğu	Yok
SA	Bakışla yön değiştirmeyen iki yönlü nistagmus	Normal	Yok
OK	Bakışla yön değiştiren iki yönlü nistagmus	Minimal aksiyonel tremor+ataksi	Var

5) Pozisyonel test: Tüm hastalara pozisyonel test yapılabilmıştır. Pozisyonel testte bozukluk 5 olguda (% 16,7) saptanırken hastaların 25'inde (% 83,3) pozisyonel test normal olarak saptanmıştır. Pozisyonel testte bozukluk saptanan olguların nistagmus, nörolojik muayene ve kranial MRG özellikleri (Tablo–11) gösterilmiştir.

Tablo–11: Pozisyonel testte bozukluk saptanan olguların nistagmus, nörolojik muayene ve kranial MRG özellikleri.

Hastalar (n= 5)	Nistagmus özelliği (ENG'de)	Nörolojik muayene'de vestibüler sistemlerin tutuluşu	Kranial MRG'de infratentorial lezyon
NÖ	Yöne göre değişiklik göstermeyen sağa vuran tek taraflı nistagmus	Sağa daha belirgin vuran bilateral horizontal nistagmus	Sol ponsta kontrast tutan ve sağ krus serebride 1 adet plak
HK	Yöne göre değişiklik göstermeyen sağa vuran tek taraflı nistagmus	Yok	Yok
SA	Yöne göre değişiklik göstermeyen sağa ve yukarı vuran iki yönlü nistagmus	Normal	Yok
SÖ	Yöne göre değişiklik göstermeyen sağa vuran nistagmus	Solda minimal dismetri + tandem yürüyüşte sola denge kaybı	Sol serebellar pedinkülde plak
FY	Yöne göre değişiklik gösteren sağa vuran nistagmus	Bilateral postural tremor ve Romberg testi pozitifliği	Yok

6) Kalorik test: Tüm hastalara kalorik test yapılabildiği. 20 olguda (% 66,7) kalorik test sonuçları normal, 10 olguda (% 33,3) ise anormal kalorik test sonuçları saptanmıştır. Kalorik test sonuçları anormal saptanan olguların kalorik test bozukları (Tablo–12) gösterilmiştir.

Tablo–12: Anormal kalorik test sonuçları olan olguların kalorik test özellikleri

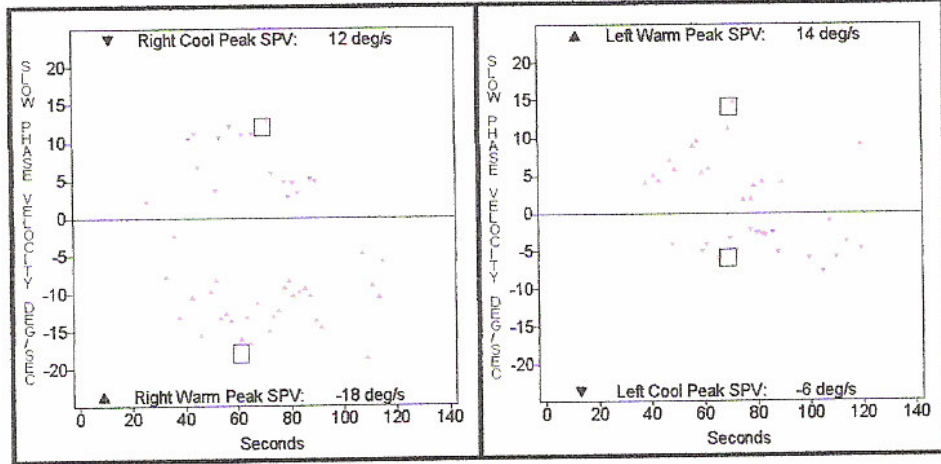
Hasta	Tek taraflı zayıflık	Tek taraflı zayıflık	Yön Üstünlüğü	Yön Üstünlüğü yönü
EÖ	24,00	Sağ	3,00	Sol
GK	22,00	Sağ	22,00	Sol
HK	21,00	Sağ	16,00	Sol
FS	40,00	Sol	53,00	Sol
SC	11,00	Sağ	39,00	Sol
FY	21,00	Sol	29,00	Sağ
KC	100,00	Sağ	100,00	Sol
EK	25,00	Sol	-*	-*
NM	50,00	Sağ	-*	-*
ZS	23,00	Sol	-*	-*

*: yön üstünlüğü değerlendirilemedi.

24 Kasım 2005 tarihinde yapılan ENG testinde, testin yapıldığı dönemde vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada normal kalorik test (Şekil-5) örneği gösterilmiştir.

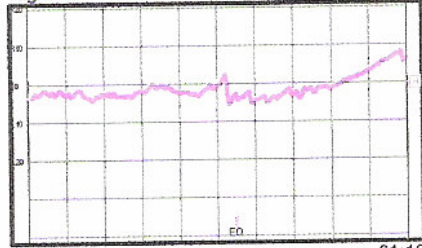
Patient Name: TURGUT, ALY ÝHSAN (MS) Patient ID: Session Date: 24.11.2005

Caloric - Both Eyes



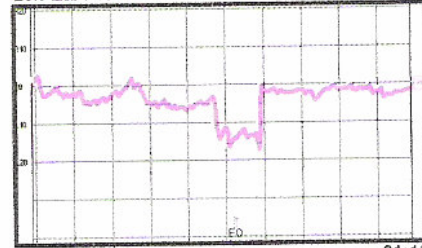
Caloric Weakness: 20% in the left ear
Directional Preponderance: 4% to the left

Right Ear / Cool - Horizontal



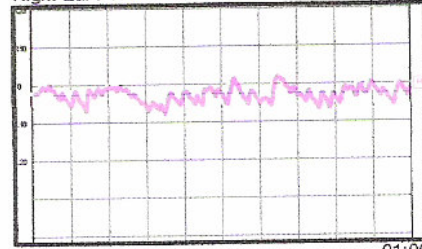
01:16

Left Ear / Warm - Horizontal



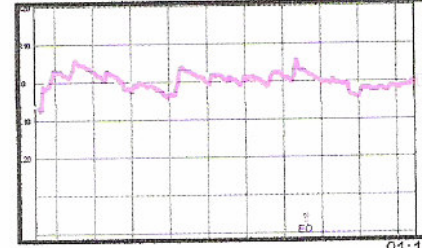
01:15

Right Ear / Warm - Horizontal



01:06

Left Ear / Cool - Horizontal

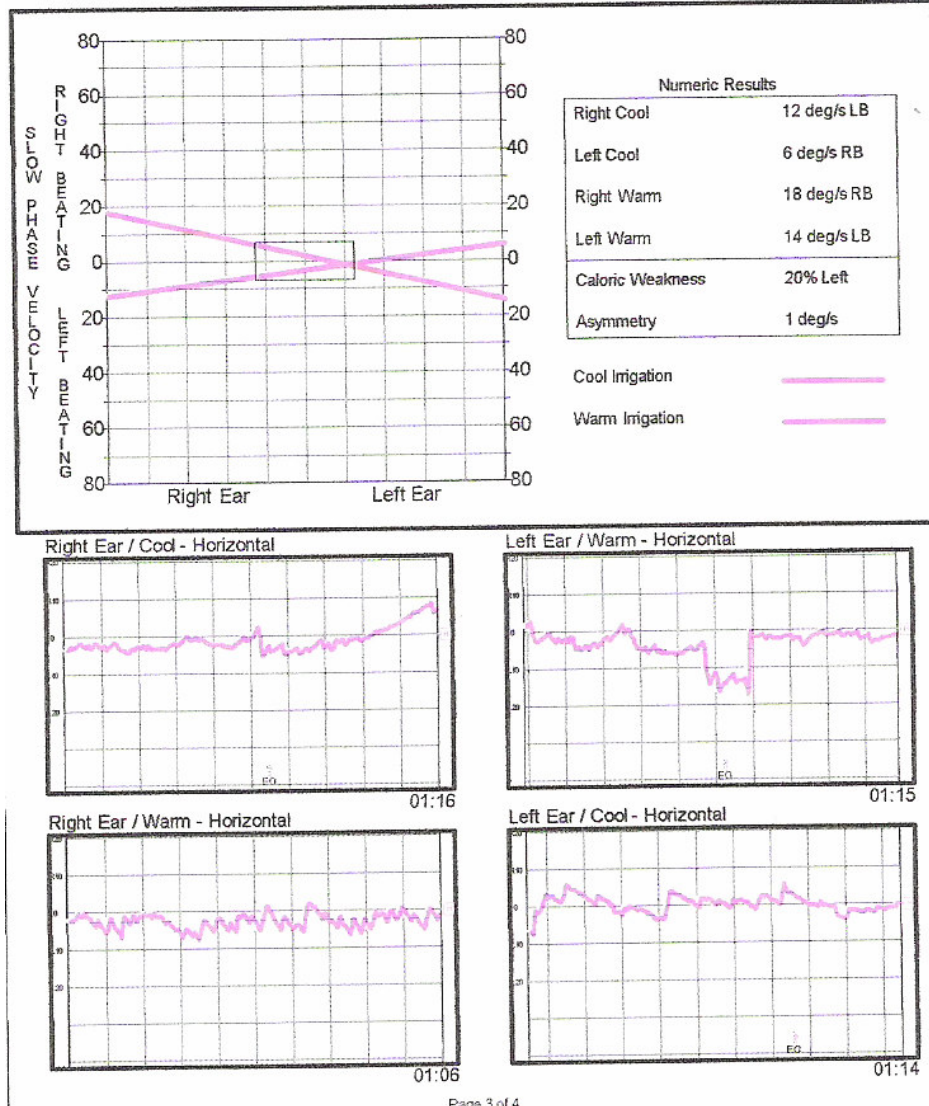


01:14

Page 2 of 4

Şekil-5: 24 Kasım 2005 tarihinde yapılan ENG testinde, testin yapıldığı dönemde vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada normal kalorik test örneği.

Caloric - Both Eyes



Page 3 of 4

Şekil-5 (Devamı): 24 Kasım 2005 tarihinde yapılan ENG testinde, testin yapıldığı dönemde vestibüler semptomu olan RRMS'li bir hastada normal kalorik test örneği.

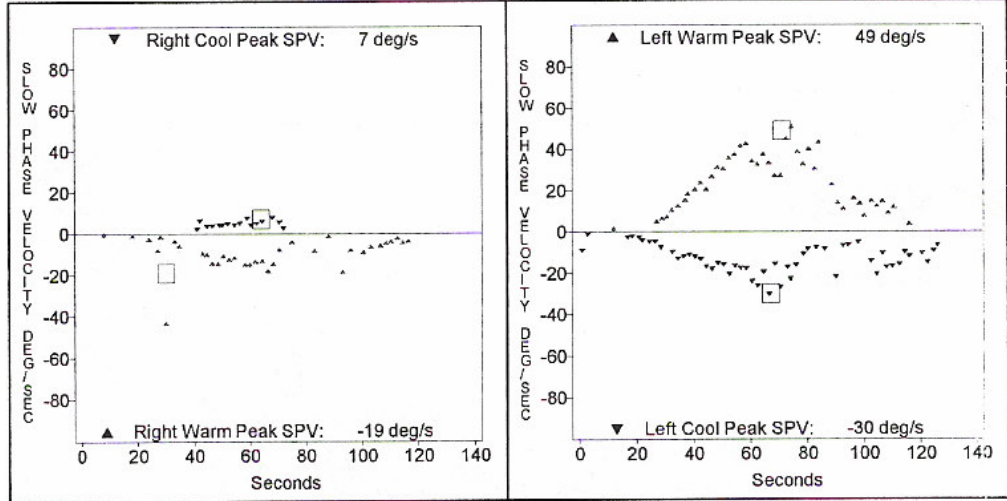
03 Mart 2005 tarihinde yapılan ENG testinde, testin yapıldığı dönemde vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada patolojik kalorik test (Şekil-6) örneği gösterilmiştir.

Patient Name: NEJLA, MEYDAN

Patient ID:

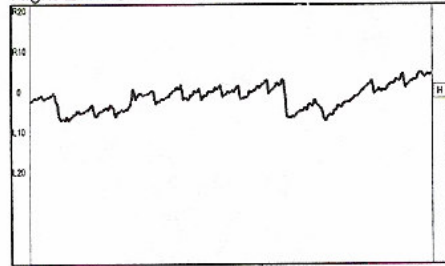
Session Date: 03.03.2006

Caloric - Both Eyes



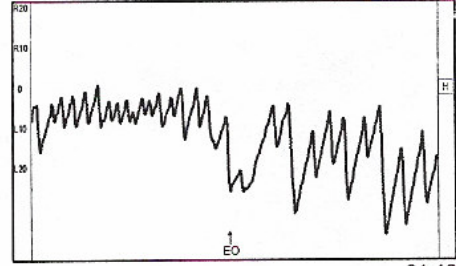
Caloric Weakness: 50% in the right ear

Right Ear / Cool - Horizontal



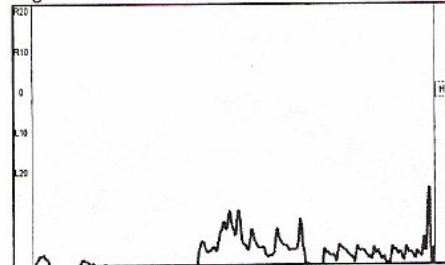
01:09

Left Ear / Warm - Horizontal



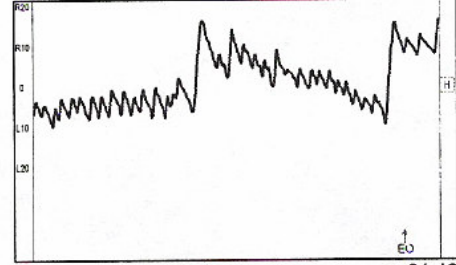
01:16

Right Ear / Warm - Horizontal



00:35

Left Ear / Cool - Horizontal

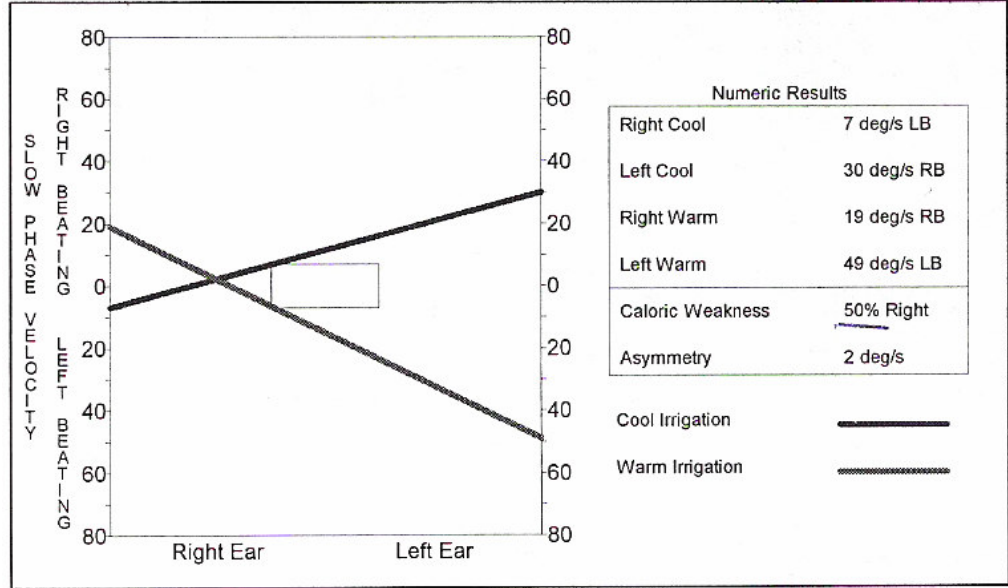


01:12

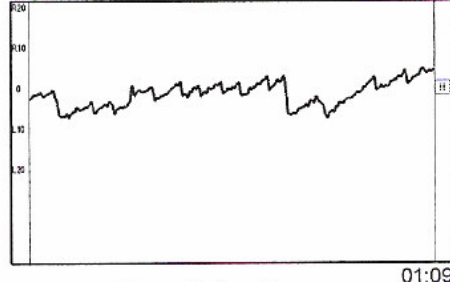
Page 2 of 4

Şekil-6: Vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada patolojik kalorik test örneği.

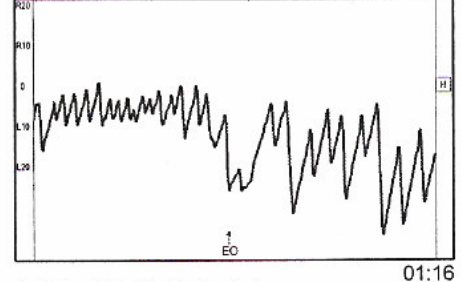
Caloric - Both Ears



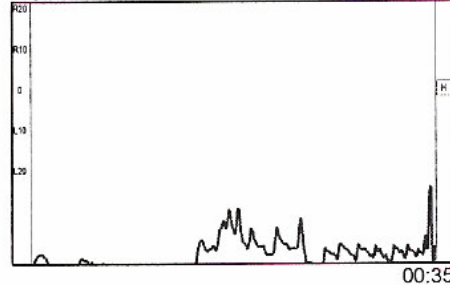
Right Ear / Cool - Horizontal



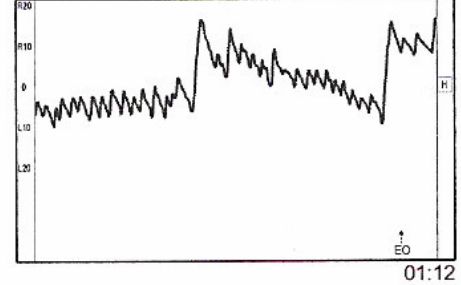
Left Ear / Warm - Horizontal



Right Ear / Warm - Horizontal



Left Ear / Cool - Horizontal



Şekil-6 (Devamı): Vestibüler semptomu olmayan RRMS'li bir hastada patolojik kalorik test örneği.

7) *Dix-Hallpike testi*: 4 olguda Dix-Hallpike testi yapılamamıştır ve test yapılabilen 26 olgunun 24'ünde (% 92,3) normal, 2'sinde (% 7,7) bozuk saptanmıştır.

8) ENG'de herhangi bir patoloji (kalorik test hariç) 27 (% 90) MS olgusunda saptanmıştır. 25 (% 83,3) olguda ENG'de santral patolojiyi düşündüren bulgular, 11 (% 36,7) olguda ENG'de periferik patolojiyi düşündüren bulgular saptanmıştır. 9 (% 30) olguda ise hem santral hem de periferik patolojinin birlikteliği saptanmıştır. ENG'de patoloji olan 27 olgunun % 59,2 (n=16) sadece santral, % 7,4'ünde (n=2) sadece periferik patoloji ve % 33,3'ünde (n=9) ise hem santral hem periferik patoloji saptanmıştır. ENG'de saptanan bulguların özeti (Tablo-13) gösterilmiştir.

Tablo-13: Hastalarda ENG'de saptanan bulgular.

ENG	Normal	Bozuk
Sadece santral patoloji		16
Sadece periferik patoloji		2
Hem santral hem periferik patoloji		9
Toplam (n=30)	3	27

9) Klinik internükleer oftalmopleji sadece 1 (% 3,3) olguda saptanırken ENG ile olguların % 33,3'ünde (n=10) subklinik internükleer oftalmopleji ile uyumlu bulgular saptanmıştır.

10) Öyküde veya teste alındığı dönemde herhangi bir vestibüler yakınması olan hastaların oranı % 86,7 (n=26) olarak saptanmıştır. Vestibüler yakınması olmayan diğer 4 (% 13,3) hastanın tümünde ENG'de herhangi bir patoloji saptanmıştır.

Kontrol grubuna olgular kabul etmediği için kalorik testler yapılmamıştır. Diğer alt testlerden trekking testte sadece 1 olgu teste koopere olamadığı için değerlendirmeye alınmamış, diğer testler tüm olgulara yapılabilmektedir. Kontrol grubunda sakkadik test, Dix-Hallpike testi, gaze test ve pozisyonel test tüm olgularda normalken, 1 olguda (% 3,3) optokinetik testte, 1 olguda ise (% 3,3) optokinetik testte ve trekking testte olmak olarak toplam 2 olguda (% 6,7) olguda bozukluk saptanmıştır. Her iki olguda da bozuk saptanan testler santral patolojiyi düşündürmekle birlikte kontrol grubuna kalorik test

yapılmadığı için periferik patoloji açısından istatistiksel kıyaslama yapılmamıştır.

İstatistiksel sonuçlarımıza bakacak olursak;

1) Yapılan tüm incelemelerde (kalorik test hariç) ENG'de herhangi bir patoloji 27 olguda (% 90) saptanırken, 3 olguda (% 10) normal ENG bulguları elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise 2 olguda (% 6,7) ENG patolojisi saptanırken 28 olgunun (% 93,3) ENG'sinde normal sınırlarda bulgular elde edilmiştir. Her iki grupta ENG'de herhangi bir patolojinin varlığını gösteren sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Ki-kare: 41,73, $p < 0,001$, Pearson Ki-Kare testi). Santral patolojinin varlığını gösteren ENG patolojisi hasta grubunda toplam 25 olguda (% 83,3) ve kontrol grubunda ise 2 olguda (% 6,7) saptanmış ve her iki grupta, santral patolojinin varlığını gösteren ENG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Ki-kare: 35,623, $p < 0,001$, Pearson Ki-Kare testi). Periferik patolojinin varlığını gösteren ENG patolojisi hasta grubunda toplam 11 olguda (% 36,6) saptanmakla birlikte kontrol grubunda daha çok periferik patolojilerden etkilenen kalorik test yapılmadığı için her iki grup arasında istatistiksel kıyaslama yapılmamıştır. ENG'de herhangi bir patoloji ve santral patoloji saptanan olguların oranları ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri (Tablo–14) gösterilmiştir.

Tablo–14: ENG'de herhangi bir patoloji ve santral patoloji saptanan olguların oranları ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

	Hasta	Kontrol	P
ENG'de herhangi bir patoloji (%-n)	%90 (n=27)	%6,7(n=2)	<0,001
ENG'de santral patoloji (%-n)	%83,3(n=25)	%6,7(n=2)	<0,001

Bu istatistiksel kıyaslamalar, çalışmaya katılan 30 RRMS olgusundan 8 olguda (% 26,7) immunmodölatör tedavi kullanımı olması nedeniyle testler üzerinde olası ilaç etkisi açısından bu 8 olgunun verileri alınmadan tekrar edilmiştir. 22 MS hastasının verileri ile yapılan istatistiksel incelemelerde Hasta grubunun yaş ortalaması $38,0 \pm 8,76$ (min= 23, max=56) ve kontrol grubunun yaş ortalaması $36,8 \pm 10,3$ (min=24, max=60) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,67$, Mann-Whitney U testi). Hasta grubunun % 50,0'si (n=11) kadın, % 50,0'si (n=13) erkekti. Kontrol grubunun % 46,7 (n=14) kadın, % 53,3 (n=16) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (Ki-kare=0,056, $p=0,812$, Pearson Ki-Kare testi). Yirmiiki MS hastasına yapılan tüm incelemelerde (kalorik test hariç) ENG'de herhangi bir patoloji 21 olguda (% 95,5) saptanırken 1 olguda (% 4,5) normal ENG bulguları elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise 2 olguda (% 6,7) ENG patolojisi saptanırken 28 olgunun (% 93,3) ENG'sinde normal sınırlarda bulgular elde edilmiştir. Her iki grupta ENG'de herhangi bir patolojinin varlığını gösteren sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Ki-kare: 40,56, $p < 0,001$, Pearson Ki-Kare testi). Santral patolojinin varlığını gösteren ENG patolojisi hasta grubunda toplam 19 olguda (% 86,4) ve kontrol grubunda ise 2 olguda (% 6,7) saptanmış ve her iki grupta, santral patolojinin varlığını gösteren ENG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Ki-kare: 33,48, $p < 0,001$, Pearson Ki-Kare testi). Periferik patolojinin varlığını gösteren ENG patolojisi hasta grubunda toplam 8 olguda (% 36,4) saptanmakla birlikte kontrol grubunda daha çok periferik patolojilerden etkilenen kalorik test yapılmadığı için her iki grup arasında istatistiksel kıyaslama yapılmamıştır.

2) Hastaların bazı klinik ve paraklinik özellikleri ele alındığında; İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta vestibüler semptomu vertigo olan, ilk atakta vestibüler semptomun dizziness olan, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, herhangi bir ataktaki vestibüler semptomu vertigo olan, herhangi bir atakta vestibüler semptomun dizziness olan, ataklar

arasında kalan dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan, ataklar arasında kalan dönemde vestibüler semptomu dizziness olan, kranial MRG'de infratentorial bölgede lezyonu olan, kranial MRG'de beyin sapında lezyonu olan, kranial MRG'de serebellumda lezyonu olan, kranial MRG'de jukstakortikal bölgede lezyonu olan, BOS incelemesinde oligoklonal band pozitifliği olan ve BOS incelemesinde immunglobulin G indeksini 0,66 değerinin üzerinde olan hasta alt grupları bu özellikleri taşımayanlara göre ENG'de bozuk olan test adeti farklı değildi (Sırasıyla $p=0,611$, $p=0,150$, $p=0,052$, $p=0,193$, $p=0,150$, $p=0,681$, $p=0,720$, $p=0,965$, $p=0,081$, $p=0,276$, $p=0,628$, $p=0,419$, $p=0,790$, Mann-Whitney U testi).

Ancak testlerin yapıldığı dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan hastalarda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedindeki fazlalık istatistiksel olarak anlamlıydı ($u=148,00$, $z=-4,823$ $p<0,001$, Mann-Whitney U testi). Ayrıca testlerin yapıldığı dönemde hastanın nörolojik muayenesinde vestibüler sistem tutuluş bulgusu olanlarda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedindeki fazlalık istatistiksel olarak anlamlıydı ($u=112$, $Z=-4,900$ $p<0,001$ Mann-Whitney U testi). Hastalardan testlerin yapıldığı dönemde hastanın nörolojik muayenesinde nistagmus saptananlarda saptanmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedindeki fazlalık istatistiksel olarak anlamlıydı ($u=59$, $Z=-2,754$ $p=0,006$ Mann-Whitney U testi). Hastalardan testlerin yapıldığı dönemde hastanın nörolojik muayenesinde koordinasyon bozukluğu bulunanlarda bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ENG'de bozuk olan test adedi daha fazlaydı ($u=144$, $Z=-4,356$ $p<0,001$ Mann-Whitney U testi).

Hastaların herhangi bir vestibüler semptomuna eşlik eden otolojik, otonomik ve nörolojik semptomlar sorgulandığında ve istatistiksel olarak test edildiğinde herhangi bir vestibüler semptomuna eşlik eden otolojik semptomu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde ENG'de bozuk olan test adedi fazlaydı ($u=154$, $Z=-3,186$, $p<0,001$, Mann-Whitney U testi). Herhangi bir vestibüler semptomuna eşlik eden otonomik semptomu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde ENG'de bozuk

olan test adedi fazlaydı ($u=203$, $Z=-2,892$, $p=0,004$, Mann-Whitney U testi). Herhangi bir vestibüler semptomuna eşlik eden nörolojik semptomu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde ENG'de bozuk olan test adedi fazlaydı ($u=143$, $Z=-3,960$, $p<0,001$, Mann-Whitney U testi).

3) Hastalarda ENG'de bozuk olan test adedi ile yaş, ilk atak yaşı, EDSS skoru, hastalık süresi, toplam atak sayısı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığında; ENG'de bozuk olan test adedi ile yaş, ilk atak yaşı, hastalık süresi, toplam atak sayısı arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı (sırası ile $p=0,624$, $p=0,268$, $p=0,845$, $p=0,137$, Spearman Korelasyon testi). Ancak ENG'de bozuk olan test adedi ile EDSS skoru arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu saptandı ($r=0,389$, $p=0,039$, Spearman Korelasyon testi)

Hasta ve kontrol grubunda testlere tek tek bakıldığında;

1) Sakkadik test tüm hastalarda yapıldı. Hasta grubunda sakkadik testte bozukluk toplam 11 olguda (% 36,7) saptandı, kontrol grubunda ise sakkadik testte bozukluk olan olgu yoktu. Sakkadik test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Ki-kare: 13,47, $p<0,001$, Pearson Ki-Kare testi). Trekking test hasta grubundan 2 olgu hariç tüm olgulara yapıldı. Trekking test yapılanlarda hasta grubunda trekking testte bozukluk olan olgu sayısı 16 (% 57,1) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise tüm olgulara test yapılabilmiş 1 (% 3,3) olguda bozukluk saptanmıştır. Trekking test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Ki-kare: 23,56, $p<0,001$, Likelihood Ratio testi). Pozisyonel test tüm olgulara yapıldı. Hasta grubunda toplam 5 olguda (% 16,6) bozukluk saptandı ve kontrol grubundan hiç kimsede pozisyonel testte bozukluk saptanmadı. Pozisyonel test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,026$, Fisher's Exact testi). Gaze testi tüm olgulara yapıldı. Hasta grubunda 3 olguda (% 10) bozukluk saptanırken kontrol grubundan hiçbir olguda gaze testte bozukluk saptanmamıştır. Gaze test sonuçlarında her iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,237$, Fisher's Exact testi). ENG alt testlerinden sakkadik test, trekking testi, pozisyonel test ve gaze testte saptanan patolojik test sayıları ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri (Tablo–15) gösterilmiştir.

Tablo–15: Sakkadik test, trekking test, pozisyonel test ve gaze testte saptanan patolojik test sayıları ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri.

	Hasta	Kontrol	P
Sakkadik Test	11	0	<0,001
Trekking Test	16	1	<0,001
Pozisyonel Test	5	0	0,026
Gaze test	3	0	0,237

2) Optokinetik test hasta grubundan 2 olguda ve kontrol grubundan 1 olguda yapılamadı. Hasta grubunda 5 olguda (% 17,9), kontrol grubunda ise 2 olguda 'si (% 6,7) optokinetik testte bozukluk saptanmıştır. Dix-Hallpike testi hasta grubundan 4 olguda yapılamadı. Dix-Hallpike testi yapılan 26 hastada 2 olguda (% 7,7) bozukluk saptandı, kontrol grubundan ise hiç kimsede Dix-Hallpike testinde bozukluk olmadığı saptandı. Optokinetik test ve Dix-Hallpike testinde elde edilen sonuçlar için, teste koöper olamayan olgular nedeniyle vaka sayısının azalması sonucu ileri istatistiksel çalışma yapılmamıştır. Kalorik test hastaların tümüne yapılmıştır ancak rahatsızlık verici bir test olarak kabul edilen kalorik test olgular testi kabul etmedikleri için kontrol grubuna yapılmamıştır.

Her iki grup arasında istatistiksel kıyaslamaları içeren bu testler de herhangi bir immunmodülatör kullanmayan 22 hasta için tekrar edilmiştir ve hasta grubunda sakkadik testte bozukluk toplam 7 olguda (% 31,8) saptanırken, 15 olguda (% 68,2) normal saptanmıştır, kontrol grubunda ise sakkadik testte bozukluk olan olgu yoktu. Sakkadik test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$, Fisher's Exact testi). Hasta grubunda trekking testte bozukluk olan olgu

sayısı 13 (% 59,1), normal olan olgu sayısı ise 9 (% 40,9) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise tüm olgulara test yapılabilmiş 1 (% 3,3) olguda bozukluk saptanmıştır. Trekking test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Ki-kare: 20,06, $p < 0,001$, Pearson Ki-Kare testi). Pozisyonel test tüm olgulara yapıldı. Hasta grubunda toplam 4 olguda (% 18,2) bozukluk saptandı ve kontrol grubundan hiç kimsede pozisyonel testte bozukluk saptanmadı. Pozisyonel test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,027$, Fisher's Exact testi). Gaze testi tüm olgulara yapıldı. Hasta grubunda 3 olguda (% 13,6) bozukluk, 19 olguda (% 86,4) normal saptanırken kontrol grubundan hiçbir olguda gaze testte bozukluk saptanmamıştır. Gaze test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,07$, Fisher's Exact testi).

Hastalarda bazı klinik ve para-klinik semptom ve bulguları olanlarda olmayanlara göre ENG'de ve ENG alt testlerinde patolojinin görülme oranları istatistiksel olarak araştırıldığında şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1) İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptom olan, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, herhangi bir atakta baş dönmesi olan, herhangi bir atakta nonvertijinöz dizziness'ı olan, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta baş dönmesi olan, ilk atakta nonvertijinöz dizziness'ı olan, ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan, ataklar arası dönemde nonvertijinöz dizziness'ı olan, herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörü olan, epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomu olan, devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otolojik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otonomik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden nörolojik semptomu olan, nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusu olan, nörolojik muayenede nistagmusu olan, nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusu olan ve kranial MRG'de infratentoriyal lezyonu olan, kranial MRG'de beyin sapı lezyonu olan, kranial MRG'de serebellum lezyonu olan ve kranial MRG'de

jukstakortikal lezyonu olan hastalarda ENG'de her hangi bir patolojinin görülme oranı olmayanlardan farklı değildi (sırasıyla p= 0,474, 0,548, 0,543, 1,00, 1,00, 0,543, 1,00, 0,279, 0,255, 0,532, 1,00, 1,00, 1,00, 0,565, 1,00, 0,251, 1,00, 1,00, 0,255, 0,548, 1,00). Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre ENG'de her hangi bir anormalliği yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları (Tablo–16) gösterilmektedir.

2) İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptom olan, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, herhangi bir atakta baş dönmesi olan, herhangi bir atakta nonvertijinöz diziness'ı olan, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta baş dönmesi olan, ilk atakta nonvertijinöz diziness'ı olan, ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan, ataklar arası dönemde nonvertijinöz diziness'ı olan, herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörü olan, epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomu olan, devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otolojik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otonomik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden nörolojik semptomu olan, nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusu olan, nörolojik muayenede nistagmusu olan, nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusu olan ve kranial MRG'de infratentorial lezyonu olan, kranial MRG'de beyin sapı lezyonu olan, kranial MRG'de serebellum lezyonu olan ve kranial MRG'de jukstakortikal lezyonu olan hastalarda ENG'de santral patolojinin görülme oranı olmayanlardan farklı değildi (sırasıyla p0,337, 0,128, 0,414, 0,330, 0,640, 0,414, 1,00, 0,129, 0,066, 0,640, 1,00, 1,00, 0,622, 1,00, 1,00, 1,00, 0,553, 0,640, 0,622, 0,364, 1,00, 0,355). Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre ENG'de santral bir patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları (Tablo–17) gösterilmektedir.

Tablo-16: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik özelliklere göre ENG'de her hangi bir anormalliği yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları

Semptom veya Bulgu	Bu özelliği olan hastalarda ENG'de her hangi bir patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	Bu özelliği olmayan hastalarda ENG'de her hangi bir patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	P
İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%100,0	%88,5	0,474
Herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%94,4	%83,3	0,548
Herhangi bir atakta baş dönmesi varlığı	%100,0	%88,9	0,543
Herhangi bir atakta diziness varlığı	%93,4	%86,7	1,00
İlk atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%90,0	%90,0	1,00
İlk atakta baş dönmesi varlığı	%100,0	%88,9	0,543
İlk atakta diziness varlığı	%85,7	%91,3	1,00
Ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%84,2	%100,0	0,279
Ataklar arası dönemde diziness varlığı	%85,0	%100,0	0,255
Herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörün varlığı	%89,5	%90,9	0,532
Epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%89,5	%90,9	1,00
Devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptom varlığı	%100,0	%87,0	1,00
Vestibüler semptomu eşlik eden otolojik semptomun varlığı	%91,7	%88,9	1,00
Vestibüler semptomu eşlik eden otonomik semptomun varlığı	%84,6	%94,1	0,565
Vestibüler semptomu eşlik eden nörolojik semptomun varlığı	%88,2	%92,3	1,00
Nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusunun varlığı	%95,0	%80,0	0,251
Nörolojik muayenede nistagmus varlığı	%100,0	%87,5	1,00
Nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusunun varlığı	%90,0	%90,0	1,00
Kranial MRG'de infratentorial lezyonun varlığı	%88,3	%100,0	0,255
Kranial MRG'de jukstakortikal lezyonun varlığı	%94,4	%83,3	0,548
Kranial MRG'de beyin sapı lezyonunun varlığı	%87,5	%92,9	1,00
Kranial MRG'de serebellum lezyonunun varlığı	%82,4	%100,0	0,238

Tablo–17: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik özelliklere göre ENG’de santral bir patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları.

Semptom veya Bulgu	Bu özelliği olan hastalarda ENG’de santral patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	Bu özelliği olmayan hastalarda ENG’de santral patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	P
İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%100,0	%80,8	0,337
Herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%94,4	%66,7	0,128
Herhangi bir atakta baş dönmesi varlığı	%100,0	%81,5	0,414
Herhangi bir atakta diziness varlığı	%93,3	%73,3	0,330
İlk atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%90,0	%80,0	0,640
İlk atakta baş dönmesi varlığı	%100,0	%81,5	0,414
İlk atakta diziness varlığı	%85,7	%82,6	1,00
Ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%73,7	%100,0	0,129
Ataklar arası dönemde diziness varlığı	%72,2	%100,0	0,066
Herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörün varlığı	%80,0	%90,0	0,640
Epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%84,2	%81,8	1,00
Devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptom varlığı	%85,7	%82,6	1,00
Vestibüler semptomu eşlik eden otolojik semptomun varlığı	%91,7	%77,8	0,622
Vestibüler semptomu eşlik eden otonomik semptomun varlığı	%84,6	%82,4	1,00
Vestibüler semptomu eşlik eden nörolojik semptomun varlığı	%82,4	%84,6	1,00
Nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusunun varlığı	%85,0	%80,0	1,00
Nörolojik muayenede nistagmus varlığı	%100,0	%79,2	0,553
Nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusunun varlığı	%80,0	%90,0	0,640
Kranial MRG’de infratentorial lezyonun varlığı	%77,8	%91,7	0,622
Kranial MRG’de juktakortikal lezyonun varlığı	%88,9	%75,0	0,364
Kranial MRG’de beyin sapı lezyonunun varlığı	%81,3	%85,7	1,00
Kranial MRG’de serebellum lezyonunun varlığı	%76,5	%92,3	0,355

3) İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptom olan, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, herhangi bir atakta nonvertijinöz dizziiness'ı olan, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta nonvertijinöz dizziiness'ı olan, ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan, ataklar arası dönemde nonvertijinöz dizziiness'ı olan, herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörü olan, epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomu olan, devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otolojik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otonomik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden nörolojik semptomu olan, nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusu olan, nörolojik muayenede nistagmusu olan, nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusu olan ve kranial MRG'de infratentoriyal lezyonu olan, kranial MRG'de beyin sapı lezyonu olan, kranial MRG'de serebellum lezyonu olan ve kranial MRG'de jukstakortikal lezyonu olan hastalarda ENG'de santral patolojinin görülme oranı olmayanlardan farklı değildi (sırasıyla p= 0,611, 0,121, 0,041*, 0,705, 1,00, 0,041*, 0,215, 1,00, 1,00, 0,702, 1,00, 0,372, 0,712, 0,132, 0,708, 0,246, 0,641, 0,702, 0,712, 1,00, 0,156, 1,00). Ancak herhangi bir atakta baş dönmesi olan ve ilk atakta baş dönmesi olan olgularda ENG'de sakkadik testte patolojinin görülme oranı olmayanlara göre farklıydı (sırasıyla p=0,041, p=0,041, Fisher's Exact testi). Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre ENG'de sakkadik testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları (Tablo-18) gösterilmektedir.

4) İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptom olan, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, herhangi bir atakta baş dönmesi olan, herhangi bir atakta nonvertijinöz dizziiness'ı olan, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta baş dönmesi olan, ilk atakta nonvertijinöz dizziiness'ı olan, ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan, ataklar arası dönemde nonvertijinöz dizziiness'ı olan, herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörü olan, epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomu olan, devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otolojik

septomu olan, vestibüler semptomla eşlik eden otonomik semptomu olan, vestibüler semptomla eşlik eden nörolojik semptomu olan, nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusu olan, nörolojik muayenede nistagmusu olan, nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusu olan ve kranial MRG'de infratentoriyal lezyonu olan, kranial MRG'de beyin sapı lezyonu olan, kranial MRG'de serebellum lezyonu olan ve kranial MRG'de jukstakortikal lezyonu olan hastalarda ENG'de trekking testte patolojinin görülme oranı olmayanlardan farklı değildi (sırasıyla 0,133, 0,109, 0,861, 0,213, 0,112, 0,861, 0,144, 0,382, 0,389, 0,226, 0,061, 0,200, 0,341, 0,555, 0,379, 0,609, 0,212, 0,615, 0,341, 0,341, 0,333, 0,054). Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre trekking testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları (Tablo–19) gösterilmektedir.

Tablo–18: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik özelliklere göre ENG’de sakkadik testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları.

Semptom veya Bulgu	Bu özeliği olan hastalarda ENG’de sakkadik testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	Bu özelliği olmayan hastalarda ENG’de sakkadik testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	P
İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%50,0	%34,6	0,611
Herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%50,0	%16,7	0,121
Herhangi bir atakta baş dönmesi varlığı	%100,0	%29,6	0,041
Herhangi bir atakta diziness varlığı	%40,0	%33,3	0,705
İlk atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%40,0	%35,0	1,00
İlk atakta baş dönmesi varlığı	%100,0	%29,6	0,041
İlk atakta diziness varlığı	%14,3	%43,5	0,215
Ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%36,8	%36,4	1,00
Ataklar arası dönemde diziness varlığı	%38,9	%33,3	1,00
Herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörün varlığı	%40,0	%30,0	0,702
Epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%36,8	%36,4	1,00
Devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptom varlığı	%57,1	%30,4	0,372
Vestibüler semptoma eşlik eden otolojik semptomun varlığı	%41,7	%33,3	0,712
Vestibüler semptoma eşlik eden otonomik semptomun varlığı	%53,8	%23,5	0,132
Vestibüler semptoma eşlik eden nörolojik semptomun varlığı	%41,2	%30,8	0,708
Nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusunun varlığı	%45,0	%20,0	0,246
Nörolojik muayenede nistagmus varlığı	%50,0	%33,3	0,641
Nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusunun varlığı	%40,0	%30,0	0,702
Kranial MRG’de infratentorial lezyonun varlığı	%33,3	%41,7	0,712
Kranial MRG’de jukstakortikal lezyonun varlığı	%38,9	%33,3	1,00
Kranial MRG’de beyin sapı lezyonunun varlığı	%25,0	%50,0	0,156
Kranial MRG’de serebellum lezyonunun varlığı	%35,3	%38,5	1,00

Tablo–19: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik özelliklere göre ENG’de trekking testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları.

Semptom veya Bulgu	Bu özelliği olan hastalarda ENG’de trekking testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	Bu özelliği olmayan hastalarda ENG’de trekking testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	P
İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%100,0	%46,2	0,133
Herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%66,7	%33,3	0,109
Herhangi bir atakta baş dönmesi varlığı	%66,7	%51,9	0,861
Herhangi bir atakta diziness varlığı	%66,7	%40,0	0,213
İlk atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%80,0	%60,0	0,112
İlk atakta baş dönmesi varlığı	%53,3	%53,3	0,861
İlk atakta diziness varlığı	%85,7	%43,5	0,144
Ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%52,6	%54,5	0,382
Ataklar arası dönemde diziness varlığı	%55,6	%50,0	0,389
Herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörün varlığı	%50,0	%60,0	0,226
Epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%27,3	%68,4	0,061
Devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptom varlığı	%48,6	%60,9	0,200
Vestibüler semptomla eşlik eden otolojik semptomun varlığı	%66,7	%46,4	0,341
Vestibüler semptomla eşlik eden otonomik semptomun varlığı	%53,8	%52,9	0,555
Vestibüler semptomla eşlik eden nörolojik semptomun varlığı	%58,8	%46,2	0,379
Nörolojik muayenede vestibüler sistem tutulmuş bulgusunun varlığı	%55,0	%50,0	0,609
Nörolojik muayenede nistagmus varlığı	%83,3	%45,8	0,212
Nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusunun varlığı	%50,0	%60,0	0,615
Kranial MRG’de infratentorial lezyonun varlığı	%50,0	%33,3	0,341
Kranial MRG’de jukstakortikal lezyonun varlığı	%50,0	%33,3	0,341
Kranial MRG’de beyin sapı lezyonunun varlığı	%50,0	%37,5	0,333
Kranial MRG’de serebellum lezyonunun varlığı	%58,8	%23,1	0,054

5) İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptom olan, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, herhangi bir atakta baş dönmesi olan, herhangi bir atakta nonvertijiniz dizziness'ı olan, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta baş dönmesi olan, ilk atakta nonvertijiniz dizziness'ı olan, ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan, ataklar arası dönemde nonvertijiniz dizziness'ı olan, herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörü olan, epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomu olan, devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otolojik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otonomik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden nörolojik semptomu olan, nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusu olan, nörolojik muayenede nistagmusu olan, nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusu olan, kranial MRG'de infratentoriyal lezyonu olan, kranial MRG'de beyin sapı lezyonu olan, kranial MRG'de serebellum lezyonu olan ve kranial MRG'de jukstakortikal lezyonu olan hastalarda pozisyonel teste patolojinin görülme oranı olmayanlardan farklı değildi (sırasıyla p=0,209, 1,00, 0,282, 1,00, 0,140, 0,282, 0,304, 1,00, 0,364, 1,00, 0,327, 0,565, 1,00, 1,00, 1,00, 1,00, 0,254, 1,00, 0,364, 1,00, 0,642, 1,00). Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre pozisyonel teste patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları (Tablo–20) gösterilmektedir.

6) İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptom olan, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, herhangi bir atakta baş dönmesi olan, herhangi bir atakta nonvertijiniz dizziness'ı olan, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta baş dönmesi olan, ilk atakta nonvertijiniz dizziness'ı olan, ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan, ataklar arası dönemde nonvertijiniz dizziness'ı olan, herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörü olan, epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomu olan, devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otolojik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otonomik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden nörolojik semptomu olan, nörolojik

muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusu olan, nörolojik muayenede nistagmusu olan, nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusu olan ve kranial MRG'de infratentorial lezyonu olan, kranial MRG'de beyin sapı lezyonu olan, kranial MRG'de serebellum lezyonu olan ve kranial MRG'de jukstakortikal lezyonu olan hastalarda gaze testte patolojinin görülme oranı olmayanlardan farklı değildi (sırasıyla $p= 0,341, 1,00, 0,414, 1,00, 0,532, 0,414, 1,00, 0,061, 1,00, 0,532, 0,537, 0,128, 0,054, 0,565, 1,00, 1,00, 0,501, 1,00, 0,548, 0,548, 0,586, 0,565$). Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik karakteristiklere göre gaze testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları (Tablo-21) gösterilmektedir.

Tablo–20: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik özelliklere göre ENG’de pozisyonel testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları.

Semptom veya Bulgu	Bu özelliği olan hastalarda ENG’de pozisyonel testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	Bu özelliği olmayan hastalarda ENG’de pozisyonel testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	p
İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%16,0	%19,2	0,209
Herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%16,7	%16,7	1,00
Herhangi bir atakta baş dönmesi varlığı	%12,0	%18,5	0,282
Herhangi bir atakta diziness varlığı	%20,0	%13,3	1,00
İlk atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%40,0	%25,0	0,140
İlk atakta baş dönmesi varlığı	%12,0	%18,5	0,282
İlk atakta diziness varlığı	%28,0	%21,7	0,304
Ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%15,8	%18,2	1,00
Ataklar arası dönemde diziness varlığı	%11,1	%25,0	0,364
Herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörün varlığı	%15,0	%20,0	1,00
Epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%10,5	%27,3	0,327
Devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptom varlığı	%28,6	%13,0	0,565
Vestibüler semptomla eşlik eden otolojik semptomun varlığı	%16,7	%16,7	1,00
Vestibüler semptomla eşlik eden otonomik semptomun varlığı	%15,4	%17,6	1,00
Vestibüler semptomla eşlik eden nörolojik semptomun varlığı	%17,6	%15,4	1,00
Nörolojik muayenede vestibüler sistem tutulmuş bulgusunun varlığı	%15,0	%20,0	1,00
Nörolojik muayenede nistagmus varlığı	%33,3	%20,0	0,254
Nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusunun varlığı	%15,0	%20,0	1,00
Kranial MRG’de infratentorial lezyonun varlığı	%11,1	%25,0	0,364
Kranial MRG’de jukstakortikal lezyonun varlığı	%16,7	%16,7	1,00
Kranial MRG’de beyin sapı lezyonunun varlığı	%12,5	%21,4	0,642
Kranial MRG’de serebellum lezyonunun varlığı	%17,6	%15,4	1,00

Tablo–21: Hastalarda klinik semptom ve bulgular ve bazı paraklinik özelliklere göre ENG’de gaze testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranları ve istatistiksel kıyaslamaları.

Semptom veya Bulgu	Bu özelliği olan hastalarda ENG’de gaze testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	Bu özelliği olmayan hastalarda ENG’de gaze testte patolojiyi yansıtan bozukluk oranı	p
İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%14,8	%11,5	0,341
Herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%11,5	%8,3	1,00
Herhangi bir atakta baş dönmesi varlığı	%11,1	%11,1	0,414
Herhangi bir atakta diziness varlığı	%13,3	%6,7	1,00
İlk atakta herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%37,0	%15,0	0,532
İlk atakta baş dönmesi varlığı	%11,1	%11	0,414
İlk atakta diziness varlığı	%25,9	%13,0	1,00
Ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%10,5	%9,1	0,061
Ataklar arası dönemde diziness varlığı	%11,1	%8,3	1,00
Herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörün varlığı	%15,0	%20,0	0,532
Epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomun varlığı	%5,3	%18,2	0,537
Devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptom varlığı	%28,6	%4,3	0,128
Vestibüler semptomla eşlik eden otolojik semptomun varlığı	%25,0	%13,0	0,054
Vestibüler semptomla eşlik eden otonomik semptomun varlığı	%15,4	%5,9	0,565
Vestibüler semptomla eşlik eden nörolojik semptomun varlığı	%11,8	%7,7	1,00
Nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusunun varlığı	%10,0	%10,0	1,00
Nörolojik muayenede nistagmus varlığı	%16,7	%8,3	0,501
Nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusunun varlığı	%10,0	%10,0	1,00
Kranial MRG’de infratentoriyal lezyonun varlığı	%5,6	%16,7	0,548
Kranial MRG’de jukstakortikal lezyonun varlığı	%5,6	%16,7	0,548
Kranial MRG’de beyin sapı lezyonunun varlığı	%6,3	%14,3	0,586
Kranial MRG’de serebellum lezyonunun varlığı	%5,9	%15,4	0,565

V.TARTIŞMA

MS'li hastalarda denge problemlerini araştırmak amacıyla ENG'nin kullanımı 1980'li yıllara dayansa da MS hastalarının klinik özelliklerini, vestibüler semptomların niteliklerini, muayene ve görüntüleme bulgularını ve ENG'de saptanan bulguları bir arada değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmamızda baş dönmesi veya benzeri dengesizlik hissi olsun ya da olmasın RRMS tanısı alan hastalarımızda, tutulumu oldukça iyi bilinen bir alt sistem olan vestibüler sistemi klinik ve elektrofizyolojik olarak detaylı bir biçimde değerlendirmeyi amaçladık. Bilgimiz dahilinde, çalışmamız erken dönemdeki RRMS'yi temsil eden bir popülasyonda, ENG'nin tüm alt testlerinin değerlendirilip, elde edilen bulguların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve klinik parametreler ile korelasyonlarının araştırıldığı ilk prospektif çalışmadır.

Klinik olarak sorgulandığında hastalarımızın % 13,3'ü ilk ataktan önce atak ölçütlerini tam olarak karşılamayan herhangi bir vestibüler semptom tanımlamıştır ve bu durum özellikle son yıllarda üzerinde durulan subklinik MS kavramı açısından da dikkat çekicidir (188). Atak kriterlerini tanımlamayan vertigo ve diğer dengesizlik hisleri bir grup hastada MS tanısı kesinleşmeden önce öncül bir semptom olarak ortaya çıkıyor olabilir. Ancak hastalar o dönemde ayrıntılı görüntüleme yöntemleri ve ENG gibi ayrıntılı bir elektrofizyolojik çalışma ile incelenmemiş olduklarından bu savı kesin olarak öne sürmek mümkün değildir.

İlk atakta vestibüler semptom tanımlayan olguların oranı % 33,3'dür ve bunların %30'unun vestibüler semptomu baş dönmesi iken % 70'inin ise nonvertijinöz dizziness'dir. Hastalık seyri boyunca herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptom % 60, herhangi bir dönemde herhangi bir vestibüler semptom ise % 86,7 oranında saptanmıştır. İlk atakta baş dönmesi sıklığı daha önce yapılan çalışmalarda genellikle % 10–20 arasında bildirilmiştir (8). Bir çalışmada, hastalığın seyri boyunca baş dönmesi % 30, başta boşluk hissi gibi nonvertijinöz dizziness ise yaklaşık olarak % 60

oranında bildirilmiştir (7). Başka bir çalışmada 1153 RRMS hastasının 4 yıllık kayıtları geriye dönük olarak incelenmiş ve hastaların % 6,8'inin (n=78) herhangi bir dönemde gerçek vertigo deneyimi yaşadığı saptanmıştır. Bu 78 kişinin 25 tanesi akut vertigo epizodu sırasında klinikte izlenmiş ve bunların % 52'si BPPV, % 32'si ise ponsta VIII. kraniyal sinirin giriş zonunda veya medullada medial vestibüler nükleusta bir plakla giden akut MS atağı tanısı almıştır (178). Bizim olgularımızda ise özellikle BPPV'nin varlığına işaret ettiği bildirilen Dix-Hallpike testinde % 7,7 oranında patoloji saptanmıştır. Ancak bu hastalar diğer testlerle birlikte değerlendirildiğinde hem nistagmusun özelliği daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konmuş hem de kaynağı konusunda daha kesin bir fikir ortaya çıkmıştır. Bu olgularda özellikle gaze test ve pozisyonel test nistagmusun karakteri konusunda bilgi vermiştir. Bu sonuç, klinikle birlikte detaylı ENG testlerinin yapılmasının mekanizmanın daha hassas bir biçimde ortaya konmasında ve MS için bazen periferik vestibüler patolojiyi andıran atipik bulguların ayırıcı tanısında önemli olduğuna işaret etmektedir. MS'de BPPV atakları gibi seyreden geçici, kısa süreli vestibüler semptomların da olabileceği bilinmesine rağmen (146), bu hastalarda bazen nörolojik muayene ve MRG de yol gösterici olamayabilir. Bu nedenle, kraniyal görüntülemelerin ilişkili bir lezyonu gösterememesi durumunda da olayı sadece periferik bir patoloji ile ilişkilendirmek hatalı olabilir.

MS'li birçok hasta hastalığın seyri boyunca denge problemleri yaşar ancak, MS hastalarına yaşadıkları en kötü semptom sorgulandığında, vertigonun % 4 oranı ile dikkat çektiği saptanmıştır (177). Bir grup olguda baş dönmesi inatçı bir biçimde ortaya çıkmakta ve yaşam kalitesindeki bozulmanın ve morbiditenin en önde gelen sebebinin teşkil etmektedir (177). İlk atakta vertigo deneyimi yaşayan 3 olgumuzun (% 10) daha sonraki ataklarında da yineleyici bir biçimde vertigonun ortaya çıktığı dikkati çekmiştir. Bu durum RRMS hastaları için yeni bir gözlemdir. Özellikle ilk atakta ortaya çıkan vertigo, hastalığın seyri boyunca denge sistemi ile ilgili sorunların tekrarlayıcı bir biçimde yaşanması adına bir risk faktörü olabilir,

daha çok sayıda hastanın ele alındığı çalışmalarla bu gözlemin doğrulanması gereklidir.

Ataklar dışında paroksizmal olarak, akut baş dönmesi, bulantı ve kusma şikayetleri tanımlayan 2 hastamız (% 6,7) bulunmaktaydı. MS'li hastalarda paroksizmal olarak ortaya çıkan vestibüler semptom ve bulguları açıklamak için önerilen mekanizmalar santral vestibülo-serebellar yolların anterior semisirküler kanallar üzerinde disinhibisyonu ve efaktik transmisyonudur(185). Bu semptomların kalıcılık kazanması, bazı yazarlarca beyin sapında gliosis gelişimine bağlanır (16). Kronik bulantı ve kusmaların ise emetik merkezde kemoreseptör zon sahalarının etkilenimine bağlı olabileceği söylenir (16). Çalışmamızda kronik biçimde, devamlı var olan vestibüler semptom tanımlayan olguların oranı % 50 idi. Bu olguların tümü yalnızca nonvertijinöz dizziness tanımlamıştır. Bu durum benzer ancak daha sınırlı mekanizmalarla ilintili olabilir.

Vestibüler yakınmalara eşlik eden diğer belirtilerin sorgulanması, hem MS için tipik olan bazı fenomenlerin yakalanması hem de olası periferik patolojilere yönelmemizi sağlayabilecek bilgilerin edinilmesine yardımcı olabilir düşüncesiyle çalışmamızda vestibüler semptomu baş dönmesi veya nonvertijinöz dizziness olan olgularımızda eşlik eden diğer yakınmalar sorgulanmıştır. Tinnitus, duyma kaybı, kulakta ağrı ve dolgunluk gibi otolojik semptomlardan herhangi birinin varlığı % 46,1, bulantı, kusma, çarpıntı, göz kararması, gerginlik ve flushing gibi otonomik yakınmalardan herhangi birinin varlığı ise % 50 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda da bu tür semptomlar sorgulandığında benzer oranlarda evet yanıtı alınmıştır. Oysa çift görme, yürüme ve konuşma güçlüğü gibi yakınmaların olup olmadığı sorgulandığında hasta grubunda % 64,4 oranında müspetlik elde edilirken kontrol grubunun hiçbirinde bu yakınmaların olmadığı izlenmiştir. Otolojik ve otonomik sübjektif semptomların hekim tarafından aktif olarak sorgulanmasının fazla bir değer taşımadığı ancak santral sinir sistemi tutulumuna yönlendiren semptomların varlığının güçlü bir indikatör olabileceği kanaatindeyiz.

Vestibüler sistemin uyum düzeneklerinin varlığı klinik muayenede çok az bulgu ortaya çıkartmaktadır (187). Bu nedenle sıklıkla kraniyal MRG'ye yönlendirilir. Ancak, beyin sapında vestibüler nükleuslar ve birçok afferent ve efferent yol çok dar bir anatomik alanda seyrettiğinden minör bir plak ciddi vestibüler anormalliklere yol açabilirken (15, 146) standart bir kraniyal MRG ile vestibüler semptomla ilişkili lezyon ya da lezyonların saptanamaması da mümkündür. Hastalarımızın hemen tümünde vestibüler semptom bulunmasına rağmen, nörolojik muayenede patolojik bulgu sıklığı oldukça düşüktür. Kraniyal MRG ise infratentoriyal lezyon varlığını olgularımızın % 60'ında göstermiştir. Oysa nörolojik muayenesinde patoloji saptanmayan, kraniyal MRG'de beyin sapı ve serebellumda plak gözlenmeyen olguların tümünde (% 100) beyin sapı ve/veya serebellar etkilenmeyi yansıtan ENG bulgusu elde edilmiştir. Bu durum vestibüler sistemi değerlendirirken ENG'nin klinik muayeneden ve MRG'den daha duyarlı olduğunu yansıtmaktadır. Benzer şekilde 22 RRMS hastasında yapılan başka bir çalışmada klinik muayene ve ENG'de gösterilen beyin sapı ve serebellar lezyonlar ultra-ince kesit MRG ile gösterilememiştir ve yazarlar bu durumu fonksiyonel olarak anlamlı lezyonların serebrumdaki lezyonlardan daha küçük olduğu için saptanamadığı şeklinde değerlendirmiştir. İnce-kesit MRG'nin özellikle serebellum ve beyin sapı için yalancı negatif sonuçlar verebileceği ve ENG'nin hala bu yapıları incelemede en duyarlı metod olduğu vurgulanmıştır (17).

Bununla birlikte, tüm nörolojik hastalıklarda olduğu gibi MS'de de ayrıntılı nörolojik muayene bazen yakınması olmayan hastalarda bile belli anatomik bölgelerin tutulumuna işaret edebilir. Ancak özellikle vestibüler sistemi değerlendirmek için muayenenin sık aralıklarla yinelenmesi gerekebilir. Örneğin yapılan bir çalışmada spontan nistagmus oranı % 59 olarak bildirilmiş ancak bir çok vakada nistagmusun tekrar eden muayenelerin sadece birinde izlendiği belirtilmiştir. Tek bir muayenede nistagmus saptanma oranı ise % 18 gibi oldukça düşük bir değerdedir (15). Çünkü nistagmus örneğinde olduğu gibi vestibüler bulgular vestibüler

semptomlar gibi geçici fenomenlerdir. MS'li hastalarda spontan nistagmus ise % 34 oranında bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda nistagmus saptanma oranı % 20'dir. Koordinasyon muayenesinde saptanan pozitif bulgular da eklendiğinde (minimal, şüpheli bulgular da dahil) vestibüler ve serebellar tutulumu yansıtır patolojik bulgu saptanma oranı en fazla % 66,7 dir.

ENG nörootoloji pratiğinde özellikle periferik vestibüler ve santral sistemleri etkileyen farklı patolojiler arasında ayırım yapmakta kullanılır (12). Çalışmamızda periferik vestibüler sistemin tutulumunu yansıtır patoloji oranı (özellikle kalorik test) kontrol grubu ile kıyaslama yapılamamış olmakla birlikte oldukça yüksektir (% 36,6). Bu durum vaka bazında ENG'nin MS'li hastalarda ayırıcı tanı yapılırken çok dikkatli yorumlanması gerektiği yönünde değerli bir gözlem ve bilgi birikimi sağlamıştır. Yaklaşık her 3 vakadan birinde kalorik test bozuktur, bu denli yüksek bir oranın iç kulak patolojisi ile açıklanması mantıklı görünmemektedir. Olguların KBB uzmanı tarafından değerlendirilmesi ve herhangi bir iç kulak sorunu olmadığı muayene ve diğer odyolojik testler eşliğinde tespiti de bu düşüncemizi desteklemektedir. Bu olguların tümünde santral tutulumu destekler en az bir ENG bulgusu da bulunmaktaydı. Dolayısı ile MS kalorik testleri de önemli oranda etkiliyor görünmektedir. Bu durum özellikle ponsta VIII. kranial sinirin giriş zonunda yerleşmiş bir plağa (6) bağlı olabilir. Kalorik testlerin bozuk saptanması durumunda semptomun MS ile ilintili olmadığını söylemek mümkün gözükmemektedir. Nitekim çalışmamızda kalorik testleri bozuk olan olguların tümünde diğer testlerden de en az birinde patoloji saptanmıştır. Bu nedenle, ENG tüm alt testleri ve klinikle birlikte yorumlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda MS'de kalorik test anormallikleri % 25 oranında bildirilmiş olup kalorik test anormallikleri genellikle periferik vestibüler end organ anormalliklerine bağlanmasına rağmen MS'de büyük olasılıkla santral vestibülo-oküler yolakların tutuluşuna sekonder bozuklukların izlenebileceği düşünülmektedir (7, 146).

RRMS'li hastalarda yapılan bir çalışmada ENG, BSİUP ve blink refleksi anlamlı olarak beyin sapı ve/veya serebellar tutulum ile ilişkili bulunmuştur.

ENG ile semptomatik lezyonlar % 84, asemptomatik lezyonlar ise % 49 oranında saptanabilmiştir (18, 19). Yapılan diğer bir çalışmada ise MS'de asemptomatik lezyonları SUP, BSİUP ve göz kırpma refleksi ile karşılaştırıldığında ENG'nin en fazla bilgi veren test olduğu ve optik nöritli hastalarda da SUP, BSİUP veya ENG gibi testlerden daha fazla tanısal fayda sağlayabileceği bildirilmiştir ancak bu çalışmada ENG ve GUP karşılaştırılmamıştır (18). Elektrofizyolojik anormallikler, ENG' de anormallik tek başına değerlendirildiğinde MS hastalarında % 76, optik nöritte (ON) % 36, toplamda % 68, GUP ile birlikte değerlendirildiğinde MS hastalarında % 78, ON' de % 100, toplamda % 90, BSİUP ile birlikte değerlendirildiğinde MS hastalarında % 92, ON'de % 40, toplamda % 92, GUP ve BSİUP birlikte değerlendirildiğinde MS hastalarında % 93, ON' de % 100, toplamda %95 oranında saptanmıştır (10). Bu durum da bize rutinde kullanılan görsel, işitsel ve duyuşal uyarılmış potansiyel çalışmalarının yanı sıra, MS'de sıkça tutulan vestibüler sistemi de elektrofizyolojik olarak incelemenin faydaları konusunda fikir vermiştir. Aynı zamanda başka bir çalışmada tüm vakalarda klinik olarak negatif olanların % 60'ında ENG'de beyin sapı-serebellum tutulumu bulguları saptanmıştır. ENG bulguları uyarılmış potansiyeller gibi non-spesifik olmakla birlikte, özellikle erken dönemlerde faydalıdır. 1980'lerde ENG, Poser tanı kriterlerine eklenebilecek bir paraklinik test olarak önerilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da ENG'de % 90 olguda en az bir adet bozukluk saptanmıştır. Öyküde veya teste alındığı dönemde herhangi bir vestibüler yakınması olan hastalarda (% 86,7) bu oran % 88,4, hiçbir vestibüler yakınması olmayan hastalarda (% 13,3) ise %100 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, vestibüler semptomu olsun ya da olmasın ENG'nin ne kadar sensitif bir test olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, kalorik test ve Dix-Hallpike testi, gaze test ve pozisyonel test ile elde edilen periferik patolojiyi yansıtır nistagmus özellikleri hariç, sakkadik test, trekking test ve optokinetik test gibi santral tutuluşu yansıtır verilere bakıldığında da oran ciddi düzeyde yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

ENG bir alt sistemin daha tutulumunu yüksek sensitiviteyle ortaya koyarak MS tanısına ek bir paraklinik destek sağlayabileceği gibi MS için tipik

olan bazı bulguları da göz önüne serebilir. Örnek olarak subklinik internükleer oftalmoplejiyi ortaya koyması MS tanısına dolaylı ve önemli bir katkı sağlayabilir. Genç bir hastada bilateral İNO varlığı MS için oldukça karakteristiktir (4). Internükleer oftalmoplejili hastaların elektrookülografik incelemelerinde abdüksiyon yapan gözle karşılaştırıldığında addüksiyon yapan gözde sakkadların yavaşlama derecesinin MLF lezyonunun derecesi ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir (169). Çalışmamızda da İNO'nun yorumlanması için bu bilgi kullanılmıştır. İNO her zaman klinik olarak saptanamayabilir (10). ENG'de subklinik İNO'yu saptama oranı bir çalışmada % 22,6 olarak bildirilmiştir (10) ve bu çalışmada unilateral İNO'ların tümünün subklinik olduğu ve sadece ENG ile saptandığı bildirilmiştir (18). Seksendokuz MS ve 25 optik nörit hastasında yapılan diğer bir çalışmada da ENG ile tüm İNO'ların (tek veya çift yönlü, klinik veya subklinik) saptanabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada göz kırpma refleksindeki patoloji ile ENG patolojileri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ve ENG ve BSİUP asemptomatik lezyonları en fazla tespit eden testler olarak bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da klinik internükleer oftalmopleji sadece % 3,3 olguda saptanırken ENG ile olguların % 33,3'ünde subklinik internükleer oftalmopleji ile uyumlu bulgular elde edilmiştir.

Sakkadlar gözleri en hızlı şekilde görme hattına yönlendiren hareketlerdir. Sakkadlar sırasında, istemli ve istemsiz fiksasyon değişiklikleri, vestibüler ve optokinetik nistagmusun hızlı fazları ve uyku sırasında ortaya çıkan hızlı göz hareketleri (REM) birlikte çalışırlar (14,146,176). Çalışmamızda tüm hastaların sakkadik testi yapılmış ve % 36,7 oranında bozukluk saptanmıştır. Onsekiz MS hastasında yapılan bir çalışmada sakkadik göz hareketlerinin pik hızlarının MS hastalarında daha yavaş olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca MS'li hastalarda sakkadik hareket bozukluklarına anlamlı ölçüde rastandığı vurgulanarak özellikle yavaş sakkad hareketlerinde (20 derece) addüksiyon pik hızlarının abdüksiyon pik hızlarına göre rölatif olarak yavaşlaması sakkadik bozukluklar açısından tanısal bir ölçüt olarak önerilmiştir (14). Bizim çalışmamızda 0–20 derecedeki sakkad amplitüdündeki pik sakkad hızlarında yavaşlama % 16,7 oranında

saptanmıştır. MS için sık karşılaşılan bir durum olan sakkad pik-hızlarında yavaşlama başka bir çalışmada % 30 oranında bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise sakkad pik-hızlarında yavaşlama McAlpine kriterlerine göre kesin MS'de % 56, probable MS'de % 16 ve olası possible MS'de % 5 oranında bildirilmiştir (7). Yüzkırkdört MS hastasında yapılan başka bir çalışmada, asemptomatik hastalarda sakkadik hareket bozuklukları, trekking test bozuklarına oranla daha fazla sıklıkta bulunmuştur (13). Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda ENG alt testlerinden sakkadik test bozukluğu ikinci sıklıkta saptanmıştır. Sakkadik morfolojik anormallikler serebellum disfonksiyonunu düşündürür, sakkadik hareketlerde bozukluk, pursuitlerden daha belirginse serebellar bir lezyonun varlığı kesindir (13, 14, 186). Bizim çalışmamızda sakkadik testte dalga morfolojisinde anormallik % 16,7 olguda, sakkadik test geçerliliğinde ve sakkad latanslarında uzama ise % 33,3 olguda saptanmıştır. Sakkadik göz hareketlerinde izlenen uzamış latans ve azalmış pik hızların beyin sapı ve serebellar lezyonların varlığının bir belirtici olduğuna inanılır (7, 176). Bizim olgularımızda ise bu bulgular aynı bölgelerde yerleşmiş bir MS plağına ikincil olarak gelişmiş olabilir. Sakkadik testte elde edilen sonuçlarımız genel olarak diğer yayınlarla uyumlu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda herhangi bir atakta baş dönmesi ve ilk atakta baş dönmesi olan olgularda ENG'de sakkadik testte patolojinin görülme oranı olmayanlara göre anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Serebellumun dorsal vermis ve fastigial nükleus bölgesini etkileyen lezyonlarda ENG'de diğer testlerden daha çok sakkadik dismetrinin ön planda olduğu sakkadik test patolojileri izlenir ve aynı bölgenin tutulumu klinik olarak kolaylıkla periferik patolojiler ile karışabilen yineleyici vertigoya yol açabilir (146, 189). Bu nedenle ilk atak veya herhangi bir atakta vertigo tanımlayan olgularımızda sakkadik test patolojinin anlamlı olarak daha fazla saptanması, ilgili bölgelerin tutulumunun klinik olarak vertigoya yol açmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda % 53,3 oranında olmak üzere en fazla anormallik trekking testte saptanmıştır. Trekking test, beyin sapı, serebellum, kısmen de serebro-pontin bağlantıları değerlendiren bir testtir (146). Trekking testi bozuk

olan olguların tümünde (% 53,3) trekking hız kazançları (gain) anormalken, % 46,7 olguda dalga morfolojisinde bozukluk saptanmıştır. Trekking teste dalga morfolojisindeki anormallikler tipik olarak beyin sapı patolojilerinde görülür, ancak nadiren serebellum ve serebral korteks lezyonlarında da görülebilir. Trekking testte hız kazancında anormallik ise beyin sapı patolojileri hakkında ipucu verebilirler (128, 129). Yapılan bir çalışmada ENG parametrelerinden sadece yavaş takip anormalliği ile SUP ve blink refleks anormallikleri ilişkili bulunmuştur ve ENG ile MLF ve paramedian pontin retiküler formasyonda tek bir plağın bile saptanabileceği tartışılmıştır (18). Çalışmamızda trekking testten sonra en fazla patoloji saptanan test sakkadik testtir. Bizim olgularımızda olduğu gibi smooth pursuit anormalliği ve sakkadik doğruluk arasındaki yakın ilişki anormalliğin büyük olasılıkla serebellar lezyonlara bağlı olduğunu düşündürür (18, 146). Başka bir çalışmada kesin MS'de % 65, probable MS'de % 52 ve possible MS'de %28 oranında trekking testinde bozukluk olduğunu bulmuşlardır (7). Bu oranlar çalışmamızda elde edilen sonuçlar ile oldukça uyumludur. Trekking testin diğer testlere göre beyin sapı, serebellum ve kortiko-pontin yollar gibi daha fazla bölgenin etkilenmesini ortaya koyabilmesi ve MS'nin de oldukça farklı lokalizasyonları tutabilmesi, hastalarımızda trekking test patolojisinin daha sık olmasının nedeni olabilir.

ENG'de değerlendirdiğimiz diğer bir test optokinetik testti. Bender ve Shanzer'e göre horizontal optokinetik nistagmusun yavaş fazı oksipital korteks tarafından regüle edilir (15). Vertikal optokinetik nistagmusun yolakları ise net bilinmemekle birlikte horizontal optokinetik yollara benzediği düşünülür ve vertikal bakışın merkezi mezensefalondadır (7, 15). Çalışmamızda optokinetik testte bozukluk % 17,9 oranında saptanmış olup bu bozukluk kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildir. 18 MS hastasında yapılan bir çalışmada 30 derece/saniye veya daha yavaş stimüluslarda optokinetik nistagmusun yavaş fazında anormallik olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde başka bir çalışmada da MS hastalarında optokinetik testin değerlendiremediğini ve bunun nedeninin MLF dışındaki diğer ek lezyonlar olabileceği tartışılmıştır (169). Optokinetik testin patolojiyi saptama konusunda başarısızlığı uygun

stimulusun verilmemesine de bağlı olabilir (169, 176). Aslında stimulus hızını arttırarak optokinetik nistagmusun yavaş fazını arttırmak mümkündür (169). Ayrıca optokinetik test hasta ile iyi kooperasyon gerektiren ve doğru yanıt için göz hareketleri ve balans gibi diğer dengeyi etkileyen yapıların iyi çalışır konumda olması gereken bir testtir (129, 146, 176). Bizim hastalarımızda ve hatta kontrol grubumuzda bile bu testte uyum sağlayamadığı için değerlendirmeye alınmayan olgular bulunmaktadır. Bu durum örnek sayısının da azalmasına yol açmıştır. Bu nedenle aslında subklinik tutulumları ortaya koyma potansiyeli olan (190) optokinetik test, bizim çalışmamızda kontrol grubundan farklı, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verememiştir.

Çalışmamızda gaze testte yapılmış ve gaze testte toplam % 6,7 (n= 3) bozukluk saptanmıştır ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gaze teste bozukluk saptanan 3 olgunun 2'sinde bakışla yön değiştiren iki yönlü nistagmus, 1 olguda ise bakışla yön değiştirmeyen iki yönlü nistagmus saptandı. Gaze testinde patoloji saptanan bir olguda hem nörolojik muayenede hem de kraniyal MRG'de nistagmusu açıklayacak bulgu saptanmamıştır. Bir diğer olguda ise nörolojik muayenede saptanan nistagmus sadece ENG ile desteklenebilmiştir. Sonuç olarak gaze testde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da, klinik olarak bakıldığında bu iki vaka örneğinde olduğu gibi MS'de subklinik oküler motor patolojilerin olabileceğini göstermiştir. MS'de subklinik oküler hareket bozuklukları daha önce de bildirilmiştir (13). Hastalarımızda olduğu gibi klinik muayenede saptanamayan bulguların bazen ENG'de gaze test gibi alt testlerde saptanabileceği ve bu durumun ENG ile klinik muayenede çok fazla bulgu vermeyen arşioserebellum patolojilerinin ortaya koyulması ile ilişkili olabileceği savunulmuştur (13).

Değerlendirdiğimiz diğer bir test olan pozisyonel testte bozukluk % 16,7 (n=5) olguda saptanmıştır ve bu olgulardan sadece 1 tanesinde nörolojik muayenede nistagmus izlenirken, 2 olguda MRG'de nistagmusa neden olabilecek infratentorial lezyon saptanmıştır. Bu testte elde edilen sonuçlar da subklinik tutuluşu yansıtmaya açısından pozisyonel testin faydalı olabileceğini

göstermiştir. Başka bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak pozisyonel nistagmus %15 oranında saptanmıştır (15). MS hastalarında tüm yönlerde hem horizontal hem de vertikal nistagmus varlığı mezensefalonu da içeren diffuz lezyonları veya beyin sapı ve serebellum lezyonları ile kombine bilateral serebral hemisfer lezyonlarını düşündürür ve bu da MS'deki disseminasyon ile uyumludur (15, 146). MS hastalarında yapılan ENG çalışmalarında gaze test ve pozisyonel test sonuçları birlikte değerlendirilmiş ve 70 hastanın % 27'sinde pozisyonel nistagmus bildirirken, başka bir çalışmada 16'sı bakış yönüyle değişmeyen, 3'ü bakış yönüyle değişen olmak üzere 38 hastanın 19'unda nistagmus bildirilmiştir (7). Bizim olgularımızda gaze test ve/veya pozisyonel testte nistagmus saptanan olguların oranı % 20 (n=6) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların bazı klinik ve paraklinik özellikleri ele alındığında testlerin yapıldığı dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan hastalarda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedi daha fazlaydı ve bu bulgu da özellikle semptomatik olan hastalarda ENG'nin daha hassas bir test olduğu görüşünü destekler (10, 13, 15). Ayrıca testlerin yapıldığı dönemde hastanın nörolojik muayenesinde vestibüler sistem tutuluş bulgusu, koordinasyon bozukluğu ve nistagmusu olanlarda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedi daha fazlaydı. Yirmiiki MS hastasında yapılan başka bir çalışmada da nörolojik muayenedeki anormal bulgularla ENG ile yapılan nörootolojik muayenedeki anormal bulguların sayısının anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (17). Aynı zamanda herhangi bir vestibüler semptomu eşlik eden otolojik, otonomik ve nörolojik semptomu olan olgularımızda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedi anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Bu bakış açısıyla, ENG'nin pek çok subklinik patolojiyi hastaların bir çok özelliğinden bağımsız olarak ortaya koyabildiği ancak ENG'deki patolojik bulgu sayısı ve derecesinin klinikle kısmen de olsa korelasyon gösterdiği söylenebilir.

Hastalarda ENG'de bozuk olan test adedi ile yaş, ilk atak yaşı, hastalık süresi, toplam atak sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmayıp sadece EDSS

ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Aslında bu sonuçlar ENG'nin pek çok faktörden bağımsız olarak hastada bulunan vestibüler sistem tutuluşunu oldukça hassas bir şekilde ortaya koyabildiği fikrini oluşturmuştur. Başka bir çalışmada da ENG anormalliği ile hastalık süresi ve SSS semptom ve bulguları arasında anlamlı bir ilişkili saptanmamıştır (10). MS'de vertigo özellikle serebellum kaynaklı ise daha kötü bir klinik seyir için belirleyicidir (4, 5). Malign MS'lerde serebellar-vestibüler semptomları en sık başlangıç semptomları olarak bildirilmiştir. Özellikle ekstremitte inkoordinasyonu, intensiyonel tremor gibi bulguları olan hastaların en kısa sağ kalıma sahip olduğunu ve başlangıç semptomunun vertigo olmasının yaşam beklentisini kısalttığını vurgulanmaktadır (7). Bu nedenle, EDSS ile ENG'de bozuk olan test adedi arasında ilişki saptanmasının hastalığın ilerleyen süreç içerisinde vestibüler sistemin daha çok ve belki de multipl lokalizasyonda tutulması ve kalıcı bulgulara yol açabilmesi ile ilgili olabileceği görüşündeyiz.

Çalışmamıza alınan hastaların ortalama EDSS puanı 1,77 (min= 0,0 max= 3,5) olarak saptanmıştır. Diğer bir deyişle hasta grubumuzun genç ve belirgin özürüllüğü olmayan, daha çok erken dönem MS hastalarınca oluştuğu söylenebilir. Ancak bu duruma rağmen istatistiksel sonuçlarımızın da doğruladığı gibi ENG hastanın vestibüler semptomu olsun veya olmasın % 90 (n=27) gibi yüksek oranlarda patolojik saptanmıştır. Bu sonuç, ENG'nin klinik pratikte vestibüler semptomu olan bir MS hastasında santral ve periferik patolojilerin ayrımını için kullanılmasının yanı sıra özellikle erken dönem MS hastalarında vestibüler sistem tutulumunu incelemek amacıyla kullanılabileceği görüşünü doğrulamaktadır. Bu durum hipotezimizi doğrulayan bir sonuçtur.

Hastalarımızın % 26,7'sinin teste alındığı dönemde immünmodülatör tedavi aldığı öğrenilmiştir. MS'de kullanılan immunmodülatör tedavilerin ENG üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını değerlendiren çalışma yoktur ancak çalışmamızda bu olası etkiyi de ortadan kaldırmak amacıyla yapılan tüm istatistiksel kıyaslamalar immünmodülatör tedavi alan hastalar çıkarılıp tekrar edilmiştir ve sonuçlarımızda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Bu çalışma, RRMS'li hastalarda vestibüler yakınmaları, bu yakınmaların özelliklerini, nörolojik muayene bulgularını, kraniyal MRG bulgularını ve BOS incelemesi bulgularını ayrıntıları ile araştıran ve hastalarda ENG testinin tüm alt testlerini yaparak, kalorik test dışında kalan tüm testleri kontrol grubu ile karşılaştıran son yıllardaki tek çalışmadır. Çalışmamız MS'de vestibüler sistem tutulumu açısından MS'de ilk atakta (% 70) veya hastalığın seyri sırasında (% 80) ortaya çıkan vestibüler semptomun vertigodan çok daha yüksek oranlarda nonvertijnoz dizziness olduğu, hastalığın seyri sırasında herhangi bir vestibüler semptomu olmayan olguların oranının sadece % 13,3 olduğu, ataklarda vestibüler semptomu baş dönmesi olan olguların (% 10) bu yakınmalarının ilk atakta ortaya çıktığı, MS hastaları tarafınca duyumsanan vestibüler semptomların % 50'sinden fazlasında daha saniyeler süren, ani başlangıçlı, epizodik dengesizlik hissi şeklinde olduğu ve paroksizmal semptom olarak baş dönmesi ataklarının sıklığının % 6,7 olduğu; MS'de ENG üzerine yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulguların yanında ilk atak veya herhangi bir atakta vertigo tanımlayan olgularda ENG'de sakkadik test patolojinin anlamlı olarak daha fazla saptanabileceği ve EDSS ile ENG'de bozuk olan test adedi arasında anlamlı ilişki olduğu gibi yeni bilgileri ortaya koymuştur.

Sonuç olarak çalışmamız ENG'nin, tüm parametreleri detaylı olarak çalışılıp, değerlendirilirse herhangi bir denge problemi olmayan asemptomatik multipl skleroz olgularında bile yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda, ENG'nin vestibüler sistem ve bağlantılarının tutulumunu nörolojik muayeneden çok daha belirgin ve detaylı olarak hastalığın erken döneminde bile ortaya koyduğu saptanmıştır. MS hastalarında vestibüler sistem ile ilişkili bilgi edinilmek istendiğinde, ya da tıpkı uyarılmış potansiyel çalışmalarının kullanımında olduğu gibi farklı alt sistemlerin tutulumu ortaya koyarak, bu hastalığın adıyla da uyumlu olan "multipl" 'liğini destekleyici paraklinik ek bir kanıt isteniyorsa, ENG kuvvetle önerilir.

VI. SONUÇLAR

RRMS hastalarında vestibüler semptomlar ve ENG bulguları üzerine yapılan çalışmamızın sonuçları:

Yapılan testlerde (kalorik test hariç) herhangi bir patolojiyi gösteren ENG bulgusu % 90 olguda saptanmıştır. % 83,3 olguda ENG'de santral patolojiyi düşündüren bulgular ve % 36,7 olguda ENG'de periferik patolojiyi düşündüren bulgular saptanmıştır. % 30 olguda ise hem santral hem de periferik patolojinin birlikteliği saptanmıştır.

Her iki grup herhangi bir patolojinin varlığını gösteren ENG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$).

Her iki grup arasında santral patolojinin varlığını gösteren ENG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$).

Hastalarda ENG'de bozuk olan test adedi ile yaş, ilk atak yaşı, hastalık süresi, toplam atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (sırası ile $p=0,624$, $p=0,268$, $p=0,845$, $p=0,137$). Ancak ENG'de bozuk olan test adedi ile EDSS skoru arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde istatistiksel olarak önemli bir ilişkinin olduğu saptanmıştır ($p= 0,039$).

Testlerin yapıldığı dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan hastalarda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedindeki fazlalık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$).

Testlerin yapıldığı dönemde hastaların nörolojik muayenesinde vestibüler sistem tutuluş bulgusu olanlarda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedi fazlalığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$).

Testlerin yapıldığı dönemde hastaların nörolojik muayenesinde nistagmus saptananlarda saptanmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedi fazlalığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,006$).

Testlerin yapıldığı dönemde hastaların nörolojik muayenesinde koordinasyon bozukluğu bulunanlarda bulunmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedi fazlalığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$).

Hastaların herhangi bir vestibüler semptomuna eşlik eden otolojik semptomu olanlarda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedindeki fazlalık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Herhangi bir vestibüler semptomuna eşlik eden otonomik semptomu olanlarda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedi fazlalığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$).

Herhangi bir vestibüler semptomuna eşlik eden nörolojik semptomu olanlarda olmayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedi fazlalığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Hastaların klinik özelliklerinden ilk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta vestibüler semptomu vertigo olan, ilk atakta vestibüler semptomun dizziness olan, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, herhangi bir ataktaki vestibüler semptomu vertigo olan, herhangi bir atakta vestibüler semptomun dizziness olan, ataklar arasında kalan dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan, ataklar arasında kalan dönemde vestibüler semptomu dizziness olan, kraniyal MRG'de infratentorial bölgede lezyonu olan, kraniyal MRG'de beyin sapında lezyonu olan, kraniyal MRG'de serebellumda lezyonu olan, kraniyal MRG'de jukstakortikal bölgede lezyonu olan, BOS incelemesinde oligoklonal band pozitifliği olan ve BOS incelemesinde immunglobulin G indeksini 0,66 değerinin üzerinde olan hasta alt grupları bu özellikleri taşımayanlara göre ENG'de bozuk olan test adedi

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,611$, $p=0,409$, $p=0,150$, $p=0,052$, $p=0,193$, $p=0,150$, $p=0,681$, $p=0,720$, $p=0,965$, $p=0,081$, $p=0,276$, $p=0,628$, $p=0,419$, $p=0,790$, Mann-Whitney U testi).

Hasta ve kontrol grubunda sakkadik test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Ki-kare: 13,47, $p < 0,001$, Pearson Ki-Kare testi).

Trekking test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Ki-kare: 23,56, $p < 0,001$, Likelihood Ratio testi).

Pozisyonel test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,026$, Fisher's Exact testi).

Gaze test sonuçlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,237$, Fisher's Exact testi).

Optokinetik test, Dix-Hallpike testi ve kalorik test sonuçları kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmamıştır.

İlk ataktan önce herhangi bir vestibüler semptom olan, herhangi bir atakta herhangi bir vestibüler semptom olan, herhangi bir atakta baş dönmesi olan, herhangi bir atakta nonvertijnoz dizinessı olan, ilk atakta herhangi bir vestibüler semptomu olan, ilk atakta baş dönmesi olan, ilk atakta nonvertijnoz dizinessı olan, ataklar arası dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olan, ataklar arası dönemde nonvertijnoz dizinessı olan, herhangi bir vestibüler semptomu başlatıcı faktörü olan, epizodik seyirli herhangi bir vestibüler semptomu olan, devamlılık gösteren herhangi bir vestibüler semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otolojik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden otonomik semptomu olan, vestibüler semptoma eşlik eden nörolojik semptomu olan, nörolojik muayenede vestibüler sistem tutuluşu bulgusu olan, nörolojik muayenede nistagmusu olan, nörolojik muayenede koordinasyon bozukluğu bulgusu

olan, kranial MRG'de infratentorial lezyonu olan, kranial MRG'de beyin sapı lezyonu olan, kranial MRG'de serebellum lezyonu olan ve kranial MRG'de jukstakortikal lezyonu olan hastalarda ENG'de her hangi bir patolojinin görülme oranı, ENG'de santral patolojinin görülme oranı, ENG'de sakkadik test patolojisinin görülme oranı, ENG'de trekking test patolojisinin görülme oranı, ENG'de pozisyonel test patolojisinin görülme oranı ve ENG'de gaze test patolojisinin görülme oranının olmayanlardan farkı istatistiksel olarak araştırıldığında sadece ilk atakta ve herhangi bir atakta baş dönmesi olan olgularda ENG'de sakkadik teste patolojinin görülme oranı olmayanlara göre farklı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,041$, $p=0,041$).

VII. ÖZET

MS'de ENG ile vestibüler sistem tutulumunu incelen çalışmalar yetmişli yılların sonrasından bu yana yapıla gelmekle birlikte, yeterli sayıda hasta ile sakkad test, trekking test, optokinetik test, Dix-Hallpike testi, pozisyonel test, gaze test ve kalorik testi kapsayan ayrıntılı çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu çalışmada relapsing-remitting multiple skleroz hastalarında ayrıntılı ENG testlerini kullanarak vestibüler tutulumuna ait klinik ve elektronistagmografik özellikleri incelenmesi ve klinik ve subklinik vestibüler tutulumda ENG'nin tanısal değerinin araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda klinik özellikler ile ENG arasındaki ilişki de incelenmiştir. Bilgimiz dahilinde, çalışmamız hastalığın erken döneminde olan RRMS hastalarından oluşan bir popülasyonda ENG'nin tüm alt testlerinin değerlendirilip, elde edilen bulguların klinik parametreler ile korelasyonlarının araştırıldığı ilk prospektif çalışmadır.

Çalışmaya Mc-Donald tanı kriterlerine göre kesin RRMS tanısı alan 30 hasta ve 30 sağlıklı kişi kabul edilmiştir. Hastalar Eylül 2003 ve Mart 2005 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü'nde değerlendirilmiştir. Sakkadik test, trekking test, optokinetik test, Dix-Hallpike, pozisyonel test ve gaze testi içeren detaylı ENG çalışmaları hem hasta hem de kontrol grubunda yapılmıştır ancak kalorik test rahatsızlık verici bir tetkik olduğu için sadece hasta grubunda yapılmıştır.

RRMS hastalarında en sık bozukluk saptanan test trekking testti (% 57,1) ve bunu sakkadik test (% 36,7) izliyordu. Hastaların % 33,3 'ünde kalorik test bozukluğu, % 17,9'unda optokinetik test bozukluğu, % 16,7'sinde pozisyonel test bozukluğu, %10,0'unda gaze test bozukluğu ve % 7,7'sinde Dix Hallpike testinde bozukluk saptanmıştır.

Hasta grubunda testlerde (kalorik test hariç) herhangi bir patolojinin varlığını gösteren ENG bulgusu % 90 (n=27), kontrol grubunda ise % 6,7 (n=2) oranında saptanmıştır ve her iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmiftir ($p < 0,001$). Santral patolojinin varliğini gösteren ENG patolojisi hasta grubunda % 83,3 ($n=25$), kontrol grubunda % 6,7 ($n=2$) oranında saptanmiftir ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmiftir ($p < 0,001$).

ENG'de bozuk olan toplam test adedi testlerin yapıldığı dönemde herhangi bir vestibüler semptomu olanlarda ($p < 0,001$), nörolojik muayenesinde vestibüler sistem tutuluş bulgusu, nistagmus ve koordinasyon bozukluğu olanlarda (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,006$ ve $p < 0,001$), vestibüler semptomuna eşlik eden otolojik, otonomik ve nörolojik semptomu olanlarda (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,004$ ve $p < 0,001$) olmayanlara göre istatistiksel olarak farklıydı.

ENG'de bozuk olan test adedi ile yaş, ilk atak yaşı, hastalık süresi ve toplam atak sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmazken (sırası ile $p = 0,624$, $p = 0,268$, $p = 0,845$ ve $p = 0,137$), ENG'de bozuk olan test adedi ile EDSS puanı arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak önemli bir ilişkinin olduğu saptanmiftir ($p = 0,039$). Bu korelasyonlar aynı zamanda tüm diğer alt testler için de araştırılmış ancak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Ayrıca her iki grup arasında sakkad test ($p < 0,001$), trekking test ($p < 0,001$) ve pozisyonel test ($p = 0,026$) sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmiftir.

Tüm istatistiksel kıyaslamalar testlerin yapıldığı dönemde immün-modülatör kullanmayan 22 RRMS hastasına ait verilerle tekrar edilmiştir ve farklı her hangi bir sonuç saptanmamıştır.

Çalışmamız, literatüre MS'de ilk atakta (% 70) veya hastalığın seyri sırasında (% 80) ortaya çıkan vestibüler semptomunların daha fazla sıklıkla izlenmesi, hastalığın seyri sırasında herhangi bir vestibüler semptomu olmayan olguların oranının sadece % 13,3 olduğu gibi yeni bilgiler katmaktadır. Aynı zamanda ataklarda gerçek baş dönmesi deneyimi yaşayan olguların bu yakınmalarının ilk atakta ortaya çıktığını gözlenmedik. İlk atak

veya herhangi bir atakta vertigo tanımlayan olgularda sakkadik test patolojinin anlamlı olarak daha fazla saptanabileceği ve EDSS ile ENG'de bozuk olan test adedi arasında anlamlı bir ilişki olduğu da MS için yeni bilgiler arasındadır.

Sonuç olarak çalışmamız, ENG'nin tüm alt testleriyle detaylı olarak değerlendirilirse asemptomatik multipl skleroz olgularında bile yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ortaya koymuştur. MS hastalarında vestibüler sistem ile ilişkili bilgi edinilmek istendiğinde, ya da farklı bir alt sistemin tutulumu ortaya koyarak destekleyici paraklinik ek bir kanıt isteniyorsa, ENG kuvvetle önerilir.

VII. SUMMARY

Studies of electronystagmographic investigation in MS patients has been done since seventies, but detailed ENG test including saccade test, tracking test, optokinetic test, Dix-Hallpike test, gaze test, positional test and caloric test had not been done among adequate number of MS patient. In this study we aimed to evaluate clinical and electronystagmographical characteristics of vestibular system involvement in RRMS patients by performing detailed ENG test, and to investigate the diagnostic value of ENG in clinical and subclinical vestibular involvement. We also investigated the association of ENG and clinical characteristics. To the best of our knowlegde, this study is the first prospective study that contains all of the sub-tests in ENG, and correlates the datas with clinical parameters in a population of RRMS patients who are in the early states of the disease.

Thirty patients who were diagnosed as definite relapsing remitting multiple sclerosis due to Mc-Donald's diagnostic criteria and 30 healthy individuals included in this study. The entire population of patients was examined at the Pamukkale University Hospital, Neurology Department during the period from September 2003 and March 2005. ENG test including saccade test, tracking test, optokinetic test, Dix-Hallpike test, gaze test, and positional test were performed in all patient and control group, but caloric test which is an uncomfortable test was only performed in patient group.

The most common abnormal test in RRMS patients in this study was tracking test (57.1 %), and saccade test (36.7 %) follows it. Caloric test abnormalities was found in 33.3 %, optokinetic test abnormalities was found 17.9 %, positional test abnormalities was found in 16.7 % patients, gaze test abnormalities was found in 10.0 %, and abnormalities of Dix-Hallpike test was found 7,7 % of the patients.

Any abnormality in ENG subtests (except caloric test) was found in 90.0 % (n=27) of the patients and in 6.7 % (n=2) of the individuals in the

control group. Difference of existence of any ENG abnormality between two groups was statistically significant ($p < 0,001$). Abnormalities showing central pathology in ENG subtests was found in 83.3 % ($n=25$) of the patients and in 6,7 % ($n=2$) of the controls. Statistically significant difference was found between central pathology in ENG subtests between groups ($p < 0,001$).

Total number of abnormal tests in ENG were statistically different between patients who have any vestibular symptom during the test ($p < 0,001$), vestibular system involvement's findings ($p < 0,001$), nystagmus ($p = 0,006$), coordination difficulty ($p < 0,001$) in neurological examination, concomitant otological symptoms ($p < 0,001$), concomitant autonomic symptoms ($p = 0,004$) and concomitant neurological symptoms ($p < 0,001$) or who have not.

Correlation of total number of abnormal tests in ENG with patient age, age of the patient during first attack, number of the years after the diagnosis of MS, and number of total attacks was not statistically significant, but correlation of total number of abnormal tests in ENG with EDSS score was statistically significant ($p = 0,039$). These correlations were also investigated for all subtests, but any significant correlation was not found.

Statistically significant difference was found between patients and controls in saccade test ($p < 0,001$), tracking test ($p < 0,001$), and positional test ($p = 0,026$).

These statistical analyses were also repeated in 22 RRMS patients who were not using any immune-modulating drug during the time that we performed ENG and we did not find any different result in the statistically analyses.

Our study adds new knowledge to the literature as higher frequencies of non-vertiginous dizziness in first attack (70.0 %) and any time during the

disease course (80.0 %); very low frequency (13.3 %) of patients without any vestibular symptom during the course of disease. In addition we observed that the patients who experience true vertigo during attacks have the history of true vertigo also in their first attacks. We also found that saccade test pathology is statistically different between the patients who have any vestibular symptom during the first or any attack and who have not. Existence of significant correlation between EDSS score and total number of abnormal subtests in ENG is also a new knowledge.

As a result ENG has high levels of sensitivity if all subtests evaluated in details even if in asymptomatic patients in RRMS. ENG is strongly suggested for both vestibular evaluation of MS patients and detection of involvement of a different sub-system when additional paraclinical evidence is needed.

IX. KAYNAKLAR

- 1- Cepok S, Zhou D, Srivastava R, Nessler S, Stei S, Bussow K, Sommer N, Hemmer B. Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2005;115:1352-1360.
- 2- Hellings N, Raus J, Stinissen P. Insights into the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immun Res* 2002; 25:27-51.
- 3- Haegert DG. Clinical multiple sclerosis occurs at one end of a spectrum of CNS pathology: a modified threshold liability model leads to new ways of thinking about the cause of clinical multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2005;65:232-237.
- 4- Adams RD, Victor M, Ropper AH. Disorders of the Special Senses. In Wonsiewicz MJ, Medina MP and Navzorov M eds. *Principles of Neurology*, 7th edition. McGraw-Hill Companies, New York 2001: 235-310.
- 5- Troost BT. Dizziness and Vertigo. In Bradley WG, Daroff R, Fenichel GM, and Marsden CD eds. *Neurology in Clinical Practise*, Volume II. Third edition, Butterworth Heineman, Boston 2000: 239-53.
- 6- Bir LS. Multipl Skleroz. Fazıl Nejdet Ardıç ed. *Vertigo* 1. Basım. Güven Kitapevi, İzmir 2005: 335-345.
- 7- Williams NP, Roland PS, Yellin W. Vestibular evaluation in patients with early multiple sclerosis. *Am J Otol* 1997;18:93-100.
- 8- O'Connor P. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002;59:1-33.

9-İdman F. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004;2: 161-256.

10- Sanders EACM, Reulen JPH, Hogenhuis LAH, van der Velde EA. Electrophysiological disorders in multiple sclerosis and optic neuritis. Can. J. Neurol. Sci 1985;12:308-313.

11- Alpini D, Caputo D, Pugnetti L, Giuliano DA, Cesarani A. Vertigo and multiple sclerosis: aspect of different diagnosis. Neurol Sci 2001;22;84-87.

12- Agliano D, Cox HA. The dizzy patient ENG, yes or no? J. Florida M.A. 1976;63:418-420.

13- Cipparrone L, Fratiglioni L, Siracusa G, Amato MP, Amaducci L, Pagnini P, Giaccai F. Electronystagmography in the diagnosis of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1989;80;193-200.

14- van Vliet AGM, van Lith GHM. Nystagmography as a diagnostic tool in multiple sclerosis. Documenta Ophthalmologica 1979; 46:339-344.

15- Johnsen NJ, Dam M, Thomsen J, Zilstorff K. Multiple sclerosis. The value of clinical vestibular examination. Clin otolaryngol 1976;1:225-232.

16- Macleod D. Ondansetron in multiple sclerosis. J Pain Symptom Manage 2000;20:388-91.

17- Grenman R, Aantaa E, Katevuo VK, Kormano M, Panelius M. Otoneurological and ultra low field MRI in multiple sclerosis patients. Acta Otolaryngol (Stockh) 1988;449:77-83.

18- Sanders EACM, Reulen JPH, Hogenhuis LAH, van der Velde EA. Brainstem involvement in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiological study. Acta Neurol Scand 1985;71:54-61.

- 19- Sanders EACM, Reulen JPH, Van der Velde EA, Hogenhuis LAH. The diagnosis of multiple sclerosis: contribution of non-clinical tests. *J Neurol Sci* 1986;72:273-285.
- 20- Friese MA, Fugger L. Autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy? *Brain* 2005;128:1747-1763.
- 21- Lindsey JW. Familial recurrence rates and genetic models of multiple sclerosis. *Am J Med Genet A* 2005;135:53-58.
- 22- Montgomery SM, Lambe M, Olsson T, Ekbom A. Parental age, family size, and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2004;15: 717-723.
- 23- Bager P, Nielsen NM, Bihmann K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfart J, Koch-Henriksen N, Melbye M, Westergaard T. Childhood infections and risk of multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:2491-2497.
- 24- Ewing C, Bernard CC. Insights into the aetiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Immunol Cell Biol.* 1998;76:47-54.
- 25- Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.* 2004;3:709-718.
- 26- Hanson LJ, Cafruny WA. Current concepts in multiple sclerosis: Part II. *S D J Med.* 2002;55:477-481.
- 27- Bruck W, Bitsch A, Kohenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997;42:783-794.
- 28- Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N.

Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004;363:1773-1774.

29- Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005;330:120-125.

30- Compston A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1623-1634.

31- Oksenberg JR, Barcellos LF. Multiple sclerosis genetics: leaving no stone unturned. *Genes Immun* 2005;6:375-387.

32- Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, Sotgiu A, Castiglia P, Solinas G, Dolei A, Serra C, Bonetti B, Rosati G. Multiple sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy. *Eur J Neurol* 2002;9:329-341.

33- Sadovnick AD, Dyment D, Ebers GC. Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Epidemiol Rev* 1997;19:99-106.

34- Martino G, Adorini L, Rieckmann P, Hillert J, Kallmann B, Comi G, Filippi M. Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex. *Lancet Neurology* 2002;1:499-509.

35- Nakajima H, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Ikemoto T, Shimizu A. Decreased CD14+CCR2+ monocytes in active multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2004;363:187-189.

36- Markovic-Plese S, Pinilla C, Martin R. The initiation of the autoimmune response in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:218-222.

- 37- Compston A. The pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:246-248.
- 38- Wucherpfennig KW. The structural interactions between T cell receptors and MHC-peptide complexes place physical limits on self-nonsel self discrimination. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005;296:19-37.
- 39- Zhou D, Hemmer B. Specificity and degeneracy: T cell recognition in CNS autoimmunity. *Mol Immunol* 2004;40:1057-1061.
- 40- Chitnis T, Khoury SJ. Role of costimulatory pathways in the pathogenesis of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:837-849.
- 41- Stinissen P, Medaer R, Raus J. Myelin reactive T cells in the autoimmune pathogenesis of multiple Sclerosis. *Mult Scler* 1998;4:203-211.
- 42- Pedotti R, De Voss JJ, Steinman L, Galli SJ. Involvement of both allergic and autoimmune mechanisms in EAE, MS and other autoimmune diseases. *Trends Immunol* 2003;24:479-484.
- 43- Bullard DC, Hu X, Schoeb TR, Axtell RC, Raman C, Barnum SR. Critical requirement of CD11b (Mac-1) on T cells and accessory cells for development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2005;175:6327-6333.
- 44- Dymant DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3:104–110.
- 45- Maggs FG, Palace J. The pathogenesis of multiple sclerosis: is it really a primary inflammatory process? *Mult Scler* 2004;10:326-329.

- 46- Freedman MS. Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases. *Advances in Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006: 111-185
- 47- Rinaldi L, Gallo P. Immunological markers in multiple sclerosis: tackling the missing elements. *Neurol Sci* 2005; 26:215–217.
- 48- Mycko MP, Papoian R, Boschert U, Raine CS, Selmaj KW. Microarray gene expression profiling of chronic active and inactive lesions in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106: 223-229.
- 49- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-1438.
- 50- Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2006;20:67-78.
- 51- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606-616.
- 52- Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci* 1995;129:1-8.
- 53- Szilasiova J, Klimova E, Vesela D. Optic neuritis as the first sign of multiple sclerosis. *Cesk Slov Oftalmol* 2002;58:259-264.
- 54- Kraft GH, Freal JE, Coryell JK, Hanan CL, Chitnis N. Multiple sclerosis: early prognostic guidelines. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62:54-58.

- 55- Rot U, Mesec A. Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:271-274.
- 56- Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:720-723.
- 57- Fisher M, Long RR, Drachman DA. Hand muscle atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983;40:811-815.
- 58- Fryze W, Zaborski J, Czlonkowska A. Pain in the course of multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2002;36:275-284.
- 59- Ramirez-Lassepas M, Tulloch JW, Quinones MR, Snyder BD. Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:255-258.
- 60- Bartosik-Psujek H, Psujek M, Stelmasiak Z. Rare first symptoms of multiple sclerosis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 2004;59:242-144.
- 61- Serra A, Derwenskus J, Downey DL, Leigh RJ. Role of eye movement examination and subjective visual vertical in clinical evaluation of multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:569-575.
- 62- Barton JJ, Cox TA, Digre KB. Acquired convergence-evoked pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 1999;19:34-38.
- 63- Vidovic T, Cerovski B, Vidovic DH, Cerovski J, Novak-Laus K. Inapparent visual field defects in multiple sclerosis patients. *Coll Antropol* 2005;29:67-73.
- 64- Alcalá A, Fernández O, Juárez C. Neuroophthalmological alterations in multiple sclerosis. *Neurologia* 1994;9:46-53.

- 65- Humm AM, Beer S, Kool J, Magistris MR, Kesselring J, Rosler KM. Quantification of Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2493-2501.
- 66- de Seze J, Vukusic S, Viallet-Marcel M, Tilikete C, Zephir H, Delalande S, Stojkovic T, Defoort-Dhellemmes S, Confavreux C, Vermersch P. Unusual ocular motor findings in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006;243:91-95.
- 67- Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:315-320.
- 68- Cerovski B, Vidovic T, Petricek I, Popovic-Suic S, Kordic R, Bojic L, Cerovski J, Kovacevic S. Multiple sclerosis and neuro-ophthalmologic manifestations. *Coll Antropol* 2005;1:153-158.
- 69- Schmidt EZ, Hofmann P, Niederwieser G, Kapfhammer HP, Bonelli RM. Sexuality in multiple sclerosis. *J Neural Transm* 2005;112:1201-1211.
- 70- Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:425-433.
- 71- DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003;63:153-166.
- 72- Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:643-452.
- 73- Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, Oschmann P, Kaps M, Vaitl D. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006;30:891-898.

- 74- Habek M, Brinar M, Brinar VV, Poser CM. Psychiatric manifestations of multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:290-294.
- 75- Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:463-468.
- 76- Belletrutti PJ, Courchesne CE, Gray GW. Seizure as the manifestation of relapse of multiple sclerosis in a military pilot. *Aviat Space Environ Med* 2004;75:367-369.
- 77- Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003;24:322-328.
- 78- Tuzun E, Akman-Demir G, Eraksoy M. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001;7:402-404.
- 79- Solaro C, Messmer Uccelli M, Uccelli A, Leandri M, Mancardi GL. Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000;44:45-48.
- 80- Taylor RS. Multiple sclerosis potpourri. Paroxysmal symptoms, seizures, fatigue, pregnancy, and more. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9:551-559.
- 81- Solaro C, Lunardi GL, Capello E, Inglese M, Messmer Uccelli M, Uccelli A, Mancardi GL. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51:609-611.
- 82- Reipert B. Multiple sclerosis: a short review of the disease and its differences between men and women. *JMGH* 2004;4: 334–340.

83- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120:393-399.

84- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281-288.

85- Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B, Rovira A, Frederiksen J, Miller D, Fernando K, Filippi M, Agosta F, Rocca M, Fazekas F, Enzinger C, Matthews P, Parry A, Polman C, Montalban X, Barkhof F. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:221-227.

86- Li DK, Li MJ, Traboulsee A, Zhao G, Riddehough A, Paty D. The use of MRI as an outcome measure in clinical trials. *Adv Neurol* 2006;98:203-226.

87- Bakshi R, Shaikh ZA, Janardhan V. MRI T2 shortening (black T2) in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation. *Neuroreport* 2000;11:15-21.

88- Russo C, Smoker WR, Kubal W. Cortical and subcortical T2 shortening in multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1997;18:124-126.

89- Traboulsee AL, Li DK. The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006;98:125-46.

90- Tench CR, Morgan PS, Jaspan T, Auer DP, Constantinescu CS. Spinal cord imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005;15:94-102.

91- Inglese M, Grossman RI, Filippi M. Magnetic resonance imaging monitoring of multiple sclerosis lesion evolution. *J Neuroimaging* 2005;15:22-29.

- 92- Minagar A, Gonzalez-Toledo E, Pinkston J, Jaffe SL. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2005;67:165-201.
- 93- Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:58-65.
- 94- Chaudhuri A, Behan PO. Treatment of multiple sclerosis: beyond the NICE guidelines. *Q J Med* 2005; 98:373-378
- 95- Rousseff RT, Tzvetanov P, Rouseva MA. The bifid visual evoked potential-normal variant or a sign of demyelination? *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:113-116.
- 96- Fukutake T, Kuwabara S, Kaneko M, Kojima S, Hattori T. Sensory impairments in spinal multiple sclerosis: a combined clinical, magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential study. *Clin Neurol Neurosurg* 1998;100:199-204.
- 97- Drislane FW. Use of evoked potentials in the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *Clin Neurosci* 1994;2:196-201.
- 98- Perretti A, Balbi P, Orefice G, Trojano L, Marcantonio L, Brescia-Morra V, Ascione S, Manganelli F, Conte G, Santoro L. Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: a study in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2128-2133.
- 99- Pender MP. CSF testing for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:522-523.
- 100- Yang CC. Diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Taiwan* 2005;14:213-220.

101- Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2004;25:350-355.

102- Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GR. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology* 2005;44:434-442.

103- Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system--value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:207-213.

104- Schmutzhard E. Multiple sclerosis and Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:539-543.

105- Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:159-171.

106- Gomez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, Hughes GR, Khamashta MA. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine* 2005;84:225-230.

107- de Seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, Hachulla E, Matthias T, Lefranc D, Hatron PY, Vermersch P, Witte T. Autoantibodies against alpha-fodrin in Sjogren's syndrome with neurological manifestations. *J Rheumatol* 2004;31:500-503.

108- Heinzlef O, Weill B, Johanet C, Sazdovitch V, Caillat-Zucman S, Tournier-Lasserre E, Roullet E. Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to

clinical, familial, and biological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:647-649.

109- Allinquant B, Giraud V, Piciotti M, Schuller E. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to single-stranded and double-stranded nucleic acids in neurological diseases. *J Neuroimmunol* 1982;3:77-89.

110- Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF. Cooperative Study in the evaluation of therapy in MS. ACTH vs placebo. Final report. *Neurology* 1970;20:1-59.

111- Torkildsen O, Vedeler CA, Ulvestad E, Aarseth JH, Nyland HI, Myhr KM. High dose methylprednisolone induces FcγRI on granulocytes in MS-patients. *J Neuroimmunol* 2005;167:138-142.

112- El-Etr M, Vukusic S, Gignoux L, Durand-Dubief F, Achiti I, Baulieu EE, Confavreux C. Steroid hormones in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;233:49-54.

113- Pitzalis C, Sharrack B, Gray IA. Comparison of effects of oral versus intravenous methylprednisolone regimens on peripheral T lymphocyte adhesion molecule expression, T cell subsets distribution and TNF alpha concentrations in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol* 1997;74:62-68.

114- Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:425-432.

115- Cohen JA, Carter JL, Kinkel RP, Schwid SR. Therapy of relapsing multiple sclerosis. Treatment approaches for nonresponders. *J Neuroimmunol* 1999;98:29-36.

116- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:169-178.

117- Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilgia G, Aguglia U, Bono F, Fera F, Gambardella A, Zappia M, Pardatscher K, Quattrone A. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50:1833-1836.

118- Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci* 1998;160:16-25.

119- Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergul M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Multipl skleroz tedavisinde haftada bir interferon beta-1a kullanımına karşı, gün aşırı interferon beta-1b kullanımı: 2 yıllık ileriye dönük, randomize, çok merkezli araştırmanın (INCOMIN) sonuçları (Türkçe çeviri). *Lancet* 2002;359:1453-1460.

120- Kappos L, Clanet M, The European Interferon Beta-1a Dose Comparison Study Group. Sustained efficacy of Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: 4-year results from the European dose-comparison study. 54th Annual Meeting of the American Academy of Neurology April 13-20,2002, Denver, CO;USA.

121- Burks J. Interferon-beta1b for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2005;5:153-164.

122- Barkhof F, van Waesberghe JHTM, Filippi M, Yousry T, Miller DH, Hahn D, Thompson AJ, Kappos L, Brex P, Pozzilli C, Polman CH. T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001;124:1396-1402.

123- Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-

1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004;63:1788-1795.

124- Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K, Hansen HJ, Koch-Henriksen N, Bach FW. Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Arch Neurol* 2003;60:1089-1094.

125- Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:35-41.

126- Zephir H, de Seze J, Dujardin K, Dubois G, Cabaret M, Bouillaguet S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. One-year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:360-363.

127- Martinelli-Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD002127.

128- Çakır N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. Vestibüler sistem fizyolojisi, vestibüler fonksiyon testleri. Nobel Tıp Kitapevleri Ankara: 7. Baskı 1993;14-41.

129- Versino M, Colnaghi S, Callieco R, Bergamaschi R, Romani A, Cosi V. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1464-1469.

130. Perez N, Martin E, Garcia-Tapia R. Dizziness: relating the severity of vertigo to the degree of handicap by measuring vestibular impairment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:372-381.

131. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1830-1834.

- 132- Lychakov DV, Rebane YT. Otolith regularities. *Hear Res* 2000;143:83-102.
- 133- Brown JE, Yates BJ, Taube JS. Does the vestibular system contribute to head direction cell activity in the rat? *Physiol Behav* 2002;72:743-748.
- 134- Eatock RA, Rusch A, Lysakowski A, Saeki M. Hair cells in mammalian utricles. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:172-181.
- 135- Moschovakis AK. The neural integrators of the mammalian saccadic system. *Front Biosci* 1997;2:552-577.
- 136- Yu KK, Mukherji S, Carrasco V, Pillsbury HC, Shores CG. Molecular genetic advances in semicircular canal abnormalities and sensorineural hearing loss: a report of 16 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:637-646.
- 137- Karino S, Ito K, Ochiai A, Murofushi T. Independent effects of simultaneous inputs from the saccule and lateral semicircular canal. Evaluation using VEMPs. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1707-1715.
- 138- Highstein SM, Rabbitt RD, Holstein GR, Boyle RD. Determinants of spatial and temporal coding by semicircular canal afferents. *J Neurophysiol* 2005;93:2359-2370.
- 139- Cathers I, Day BL, Fitzpatrick RC. Otolith and canal reflexes in human standing. *J Physiol*. 2005;563:229-234.
- 140-Kaufman GD, Anderson JH, Beitz AJ. Otolith-brain stem connectivity: evidence for differential neural activation by vestibular hair cells based on quantification of FOS expression in unilateral labyrinthectomized rats. *J Neurophysiol* 1993;70:117-127.

141- Highstein SM, Holstein GR. The Anatomy of the vestibular nuclei. *Prog Brain Res* 2005;151:157-203.

142- Yates BJ, Bronstein AM. The effects of vestibular system lesions on autonomic regulation: observations, mechanisms, and clinical implications. *J Vestib Res* 2005;15:119-129.

143- Li C, Zhang YK, Guan ZL, Shum DK, Chan YS. Vestibular afferent innervation in the vestibular efferent nucleus of rats. *Neurosci Lett* 2005;385:36-40.

144-Barmack NH. Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res Bull* 2003;60:511-541.

145- Straka H, Vibert N, Vidal PP, Moore LE, Dutia MB. Intrinsic membrane properties of vertebrate vestibular neurons: function, development and plasticity. *Prog Neurobiol* 2005;76:349-392.

146-Leigh RJ, Zee DS. A survey of eye movements and teleology. *The Neurology of Eye Movements*, 3rd edition, Oxford University Press. New York, USA. 1999;3-19.

147- Kerr AG. Assessment of vertigo. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:285-288.

148- Igarashi M, Takeda N, Chae S. Uvula-nodulus and gravity direction (a study on vertical optokinetic-oculomotor functions). *Acta Astronaut* 1992;27:25-30.

149- Dieterich M, Brandt T. Vestibular system: anatomy and functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2001;11:263-273.

- 150- Salvinelli F, Firrisi L, Casale M, Trivelli M, D'Ascanio L, Lamanna F, Greco F, Costantino S. What is vertigo? Clin Ter 2003;154:341-348.
- 151- Mira E. Neuro-otology. Curr Opin Neurol Neurosurg 1991;4:777-782.
- 152- Pfaltz CR, Ildiz F. The optokinetic test: interaction of the vestibular and optokinetic system in normal subjects and patients with vestibular disorders. Arch Otorhinolaryngol 1982;234:21-31.
- 153- Belal A Jr, Linthicum FH Jr. Pathologic correlates of electronystagmographic tracings. Am J Otolaryngol 1980;1:213-223.
- 154- Rambold H, El Baz I, Helmchen C. Differential effects of blinks on horizontal saccade and smooth pursuit initiation in humans. Exp Brain Res 2004;156:314-324.
- 155- Fukushima K. Roles of the cerebellum in pursuit-vestibular interactions. Cerebellum 2003;2:223-232.
- 156- Tusa RJ. Nystagmus: diagnostic and therapeutic strategies. Semin Ophthalmol 1999;14:65-73.
- 157- Straka H, Dieringer N. Basic organization principles of the VOR: lessons from frogs. Prog Neurobiol 2004;73:259-309.
- 158- Bridgeman B. A review of the role of efference copy in sensory and oculomotor control systems. Ann Biomed Eng 1995;23:409-422.
- 159- Garbutt S, Harwood MR, Kumar AN, Han YH, Leigh RJ. Evaluating small eye movements in patients with saccadic palsies. Ann N Y Acad Sci 2003;1004:337-346.

160- Parker SW. Vestibüler Evaluation – Electronystagmography, Rotational Testing, and Posturography. Clin Electroencephalography 1993;24:151-159.

161-Pratti-Patterson E, Young ML. The use of subjective and objective audiologic test procedures in the diagnosis of multiple sclerosis. Otolaryngologic Clinics of North America 1985;18:241-255.

162- Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikroşirurjisi. Ogun Kardeşler Matbaacılık Ankara: 7. baskı, 1992;217-249.

163- Ferguson JH, Altrocchi PH, Brin M, Goldstein ML, Gorelick PB, Hanley DF, Lange DJ, Nuwer M. Assessment: Electronystagmography: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee. Neurology 1996;46:1763-1766.

164- Hoffman RM, Einstadter D, Kroenke K. Evaluating Dizziness. Am J Med 1999;107:468–478.

165- Huygen PL, Verhagen WI, Holmes OR, Nicolaisen MG. Short vestibulo-ocular reflex time constants associated with oculomotor pathology in multiple sclerosis. Acta Otolaryngol 1990;109:25-33.

166- Sterman-Marinchescu C, Lupu I. Contribution of electronystagmography to the clinical diagnosis of neurological diseases with central vestibular involvement. Neurol Psychiat 1980;18:3-8.

167- Matsumoto S, Ohyagi Y, Inoue I, Oishi A, Goto H, Nakagawa T, Yamada T. Periodic alternating nystagmus in a patient with MS. Neurology 2001;2: 276-277.

168- Brandt T, Strupp M. General vestibular testing. Clin Neurophysiol 2005;116:406-426.

- 169- Kirkham TH, Katsarkas A. An electrooculographic study of internuclear ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 1977;2:385-392.
- 170- Barghuti J. Observations on the neuro-otologic diagnosis of multiple sclerosis. *Revue de laryngologie* 1979; 100: 137-149.
- 171- Bhansali SA, Honrubia V. Current status of electronystagmography testing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:419-426.
- 172- Arenber K, Smith DB. Diagnostic neurotology. *Neurol Clin* 1990;8:199-481.
- 173- Perez N, Martin E, Garcia-Tapia R. Dizziness: relating the severity of vertigo to the degree of handicap by measuring vestibular impairment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:372-381.
- 174- Salami A, Dellepiane M, Cervoni E, Mascetti G. Temporal analysis of the vestibular and optokinetic nystagmus. *International Congress Series* 2003;1240:1333–1337.
- 175- Oe H, Kandori A, Murakami M, Miyashita K, Tsukada K, Naritomi H. Cortical functional abnormality assessed by auditory-evoked magnetic fields and therapeutic approach in patients with chronic dizziness. *Brain Res* 2002; 957: 373-381.
- 176- Barber HO, Stockwell CW. *Manual of Electronystagmography*. Second edition. The C.V. Mosby Company, London. 1980;1-188.
- 177- Rae-Grant AD, Eckert NI, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999;5: 179-183.

- 178- Frohman EM, Zhang HZ, Dewey RB, Hawker KS, Racke MK, Frohman TC. Vertigo in MS: utility of postural and particle repositioning maneuvers. *Neurology* 2000;55:1566-1568.
- 179- Daugherty WT, Lederman RJ, Nodar RH, Conomy JP. Hearing Loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983;40:33-35.
- 180- Gstoettner W, Swoboda H, Muler C, Burian M. Preclinical detection of initial vestibulocochlear abnormalities in a patient with multiple sclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250:40-43.
- 181- Flanchenecker P, Wolf A, Krauser M, Hartung HP, Reiners K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol* 1999;246: 578-586.
- 182- Bever CT. The current status of studies of aminopyridines in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36:118-121.
- 183- Van Diemen HAM, Polman CH, Koetsier JC, Van Loenen AC, Nauta JJP, Bertelsmann FW. 4-Aminopyridine in patients with multiple sclerosis: dosage and serum level related to efficacy and safety. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:195-204.
- 184- Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Miada EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 983-987.
- 185- Minagar A, Sheremata WA, Tusa RJ. . Perverted head-shaking nystagmus: a possible mechanism. *Neurology* 2001;57:887-889.
- 186- Ojala M, Vaheri E, Larsen TA, Matikainen E, Juntunen J. Diagnostic value of electroencephalography and brainstem auditory evoked potentials in dizziness. *Acta Neurol Scand* 1988;78:518-523.

187- Leigh RJ, Wolinsky JS. Keeping an eye on MS. *Neurology* 2001;57:751-752.

188- Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:333-338.

189- Muraia N, Funabikib K, Naitoc Y, Itob J, Fukuyama H. Validity and limitation of manual rotational test to detect impaired visual–vestibular interaction due to cerebellar disorders. *Auris Nasus Larynx* 2005;32:23-28.

190- Lang J, Mester AF. Optokinometry: a diagnostic tool in multiple sclerosis. *Adv Oto-Rhino-Laryng* 1983;30:128-130.

X. EKLER

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA VESTİBÜLER SEMPTOMLAR VE ELEKTRONİSTAGMOGRAFI BULGULARI ADLI TEZ ÇALIŞMASI FORMU

Hastanın

Adı, Soyadı:

Tarih:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Adresi:

Telefon No:

Mesleği:

Eğitim Seviyesi:

Memleketi:

Öykü: (Hastanın geçirdiği tüm atakların ve ataklar arası dönemlerin ayrıntılı sorgulanması aynı zamanda bu dönemdeki vestibuler semptomların olup olmadığı, karakteri (Vertijinöz dizziness/nonvertijinöz dizziness) başlangıç bulgusu olup olmadığı, atak boyunca devam edip etmediği, bu dönemde epizodik mi devamlı mı olduğu, süresi, ataklar arası dönemde paraksismal vestibüler semptomun varlığı ve atakta başlayan semptomun kalıcılığını sorgulayınız)

Değerlendirmeye alındığı dönemde ana yakınması:

Vestibüler Semptom: (Semptomları atak dönemi, ataklar arası dönem olarak ayrı ayrı sorgulayınız)

Vertigo/non-vertiginöz dizziness:

- Başlangıç zamanı
- Süresi
- Başlangıcı
 - Ani başlangıçlı
 - Yavaş başlangıçlı
 - Başlatan faktör
 - baş pozisyonu
 - Vücut pozisyonu
 - Emosyonel stres
 - Diğer faktörler
- Seyri
 - Epizodik
 - Sıklığı ve süresi
 - Devamlı
- Eşlik eden otolojik semptomlar
 - Tinnitus
 - Duyma kaybı
 - Ağrı
 - Dolgunluk hissi
 - Diğer
- Eşlik eden otonomik semptomlar
 - Bulantı
 - Kusma
 - Çarpıntı
 - Hipotansiyon
 - Hipertansiyon
 - Flushing
 - Diğer
- Eşlik eden diğer nörolojik semptomlar
 - Diplopi ve diğer göz semptomları
 - Ataksi, dizartri ve diğer serebellar semptomlar
 - Paroksizmal semptomlar
 - Diğer

Değerlendirmeye alındığı dönemde nörolojik muayene bulguları:

EDSS:

Kranial Sinirler:

Işık Reaksiyonu:

Görme keskinliği:

Göz hareketleri:

Nistagmus:

Yönü:

Tipi:

Ortaya çıkışı:

Diğer Kranial Sinirler

Motor Sistem:

Kas gücü:

Tonus:

Duyu Muayenesi:

Yüzeyel duyu

Pozisyon:

Vibrasyon:

Serebellar Testler:

Dismetri:

Disdiadokokinezi:

Tremor:

Hipermetri:

Trunkal ataksi:

Yürüme ataksisi:

Titubasyon:

DTR:

Patolojik Refleks:

M.İ.B.:

Romberg Testi:

Kr. MRG (beyin sapı ve/veya serebellum tutulumunu belirtiniz):

BOS Bulguları:

Direk bakı:

Oligoklonal Band:

IgG İndeksi:

ENG:

1- Spontan nistagmus:

ışıkta:

karanlıkta:

2- Pursuit testi:

3- Optokinetik Nistagmus testi:

4- Sakkad Testi:

5- Kalorik test:

6- GazeTest:

7- Pozisyonel Test:

8- Dix-Hallpike Testi: