

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ODYOLOĞİ DOKTORA PROGRAMI**

**MULTİPLE SKLEROZUN ALT TİPLERİNE GÖRE**  
**ODYO-VESTİBÜLER BULGULAR**

**HAZIRLAYAN**

**FATMANUR UYSAL**

**DOKTORA TEZİ**

**ANKARA-2022**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ODYOLOĞİ DOKTORA PROGRAMI**

**MULTİPLE SKLEROZUN ALT TİPLERİNE GÖRE**  
**ODYO-VESTİBÜLER BULGULAR**

**HAZIRLAYAN**

**FATMANUR UYSAL**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Alper KÖYCÜ**

**ANKARA-2022**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Doktora Programı çerçevesinde Fatmanur Uysal tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/06/2022

**Tez Adı:** Multiple Sklerozun Alt Tiplerine Göre Odyo-Vestibüler Bulgular

**Tez Jüri Üyeleri ( Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu )**

**İmza**

Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Hatice Seyra Erbek

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Gonca Sennaroğlu

Hacettepe Üniversitesi

Doç. Dr. Meral Didem Türkyılmaz

Hacettepe Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Dr. Sabuhi Jafarov

Başkent Üniversitesi

**ONAY**

Prof. Dr. F. Belgin ATAÇ

Enstitü Müdürü

Tarih: 17 / 06 / 2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 17/06/2022

Öğrencinin Adı, Soyadı: Fatmanur UYSAL

Öğrencinin Numarası: 21710458

Anabilim Dalı: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Programı: Odyoloji Doktora Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Doç.Dr.Alper KÖYÇÜ

Tez Başlığı: Multiple Sklerozun Alt Tiplerine Göre Odyo-Vestibüler Bulgular

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 55 sayfalık kısmına ilişkin, 12/04/2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 14.'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

"Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını" inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: 20/07/2022

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyadı, İmza:

Doç.Dr.Alper Köyçü

## İTHAF

*Kızları için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve onlara her zaman inanıp, arkalarında destek olan canım annem Neriman KEKEÇ ve canım babam Necdet KEKEÇ'e ithafen.*

## TEŞEKKÜR

Çalışma ve eğitimim süresince ayrıca tezimin her aşamasında bana yol gösteren bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, doktora eğitimimde sonsuz katkı sağlayan, bilimsel alanda bana her zaman yeni ufuklar açan, sabrını ve hoşgörüsünü her zaman yanımda hissettiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Selim S. ERBEK'e

Bu çalışmanın yürütülmesi konusunda desteğini esirgemeyen, değerli bilgi ve deneyimlerini paylaştığım tez danışmanım Doç. Dr. Alper KÖYÇÜ'e

Doktora eğitimim boyunca değerli bilgi ve birikimleriyle akademik donanımını bizlerle paylaşan, akademik disiplin edinmemde büyük katkısı olan Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. H. Levent N. ÖZLÜOĞLU'na,

Odyoloji bilimini sevmemde büyük emeği olan, beni her anlamda sonsuz sevgi ve bilgisiyile kucaklayan, yol gösteren, bilgisini esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Hatice Seyra ERBEK'e

Tez çalışmam süresinde klinikte her zaman bana destek olan Doç. Dr. Osman Halit ÇAM'a, tezim süresince yardımlarını esirgemeyen, güleryüzlerini eksik etmeyen Uzm. Ody. Emel IŞIK ve Ody. Oğuzhan ÇETİN'e

Doktora sürecimin başından itibaren maddi ve manevi katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, eğitim hayatım boyunca gösterdikleri anlayış ve sınırsız destekle her zaman yanımda olan sevgili annem Neriman KEKEÇ'e, sevgili babam Necdet KEKEÇ'e, canım kardeşim Betül YÜCEL'e ve Kerem YÜCEL'e

Bu süreçte neşesiyle motivasyonumu arttıran canım yeğenlerim Yavuz Selim KUL'a ve Aslı YÜCEL'e

Akademik çalışma hayatım ve tezim süresince bana desteğini esirgemeyen ve daima her türlü ilgi, özveri, yardım ve manevi katkılarıyla yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yol göstericilerim canım ablam Uzm. Dr. Gülnur KUL'a ve Op. Dr. Halil KUL'a

Akademik sürecimin her aşamasında beni destekleyen, sözleriyle hep motive eden her zorluğun üstesinden gelebileceğime inanmamı sağlayan, sevgisini en derinde hissettiğim biricik eşim İslam UYSAL'a

En içten dileklerle teşekkür ederim.

## ÖZET

**Fatmanur UYSAL, Multiple Sklerozun Alt Tiplerine Göre Odyo-Vestibüler Bulgular, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Doktora Programı, 2021**

Multiple skleroz (MS) genellikle birkaç günden birkaç aya kadar süren ataklarla seyreden, merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik otoimmün demiyelinizan ve aynı zamanda nörodejeneratif bir hastalıdır. Birçok sistemi etkilediği gibi işitme ve denge sistemi üzerine de etkileri vardır. Çalışmanın amacı MS'in alt tiplerine göre odyo-vestibüler bulguların objektif ve subjektif olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar dâhil edilmiştir. Katılımcılar, klinik izole sendrom (KİS), relapsing remitting MS(RRMS), sekonder progresif MS (SPMS), primer progresif MS (PPMS) ve kontrol grubu olmak üzere gruplandırılmıştır. Araştırma toplam 50 bireyden oluşmaktadır. Her bir katılımcıya immitansmetrik inceleme yapıldıktan sonra yüksek frekansların da dahil olduğu saf ses odyometri testi, okülomotor testler (gaze fiksasyon testi, sakkadik test, pursuit testi, optokinetik test), VNG (videonistagmografi) ile pozisyonel testler ve baş savurma testi (VHIT) uygulanmıştır. Aynı zamanda baş dönmesinin subjektif değerlendirmesi olarak Dizziness Handikap Envanteri (DHE) de yapılmıştır.

Araştırmamızda SPMS alt tipinin işitme eşikleri diğer MS alt tiplerinin işitme eşiklerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p<0,005$ ). PPMS alt tipinde yer alan hastaların okülomotor testlerdeki patoloji varlığı diğer MS alt tiplerindeki patoloji varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur ( $p<0,005$ ). Çalışmamızda hiçbir MS alt tipinde ve kontrol grubunda spontan nistagmus ve baş sallama testinden sonra nistagmus gözlenmemiştir. Katılımcılarda VNG test bataryasında değerlendirilen pozisyonel testler ile sağ ve sol vHIT kanal kazançlarında da istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,005$ ). Çalışmamızda DHE skorları ile MS alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,005$ ). DHE skorları medyan değerine göre PPMS ve SPMS alt tiplerinin daha yüksek skorlamalar yaptığı belirlenmiştir. Böylece daha ağır seyreden MS alt tiplerinin subjektif bulgusunun da daha fazla olduğu çıkarımında bulunulmuştur.

Çalışmamız sonucunda MS'in işitme ve denge sistemi üzerinde etkilerinin olduğu görülmektedir. MS hastalığının sistemler üzerine etkileri ne kadar fazla olur ise prognozun da aynı derecede kötü olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** multiple skleroz, vestibüler, DHE

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.03.2020 tarih ve 20/29 sayılı kararı (Proje No: KA20/55) ile onaylandı (Ek 1).

## ABSTRACT

**Fatmanur UYSAL, Audio-Vestibular Findings According to Subtypes of Multiple Sclerosis, Başkent University, Institute of Health Sciences, Audiology PhD Program, 2021**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS), which usually progresses with attacks lasting from a few days to a few months. As it affects many systems, it also has effects on the hearing and balance system. The aim of the study is to evaluate the audio-vestibular findings objectively and subjectively according to the subtypes of MS.

Adult patients aged 18 years and older were included in the study. Participants were grouped into clinical isolated syndrome (CIS), relapsing remitting MS (RRMS), secondary progressive MS (SPMS), primary progressive MS (PPMS), and control group. The research consists of 50 individuals in total. Pure tone audiometry test including high frequencies, oculomotor tests (gaze fixation test, saccadic test, pursuit test, optokinetic test), VNG (videonystagmography) positional tests and video head impulse test (VHIT) were applied to each participant after immittance examination was performed. The Dizziness Handicap Inventory (DHE) was also performed as a subjective assessment of dizziness.

In our study, the hearing thresholds of the SPMS subtype were found to be statistically significantly lower than the hearing thresholds of the other MS subtypes ( $p < 0.005$ ). The presence of pathology in the oculomotor tests of the patients in the PPMS subtype was found to be statistically significantly higher than the presence of pathology in the other MS subtypes ( $p < 0.005$ ). Spontaneous nystagmus and nystagmus after the nod test were not observed in any MS subtype and control group in our study. There was no statistical difference between the positional tests evaluated in the VNG test battery and the right and left vHIT channel gains in the participants ( $p > 0.005$ ). In our study, a statistically significant difference was found between DHE scores and MS subtypes ( $p < 0.005$ ). It was determined that PPMS and SPMS subtypes scored higher than the median value of DHE scores. Thus, it was concluded that more severe MS subtypes had more subjective findings.

As a result of our study, it is seen that MS has effects on the hearing and balance system. We think that the more the effects of MS disease on the systems, the worse the prognosis.

**Key words:** multiple sclerosis, vestibular, DHE,

This study was approved by Başkent University Medical and Health Sciences Research Board and non-interventional clinical research ethics board with Resolution No. 20/29 dated 11/03/2020 (project no: KA20/55) and supported by Başkent University Research Fund.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR LİSTESİ .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.İşitme Sistemi.....	3
2.1.1.İşitme sistemi anatomisi.....	3
2.1.2.İşitme sistemi fizyolojisi.....	7
2.2.Vestibüler Sistem .....	8
2.2.1.Periferik vestibüler sistem anatomisi ve fizyolojisi .....	9
2.2.2.Santral vestibüler sistem anatomisi ve fizyolojisi.....	12
2.3.Multiple Skleroz .....	14
2.3.1.Multiple skleroz tanımı.....	14
2.3.2.Tarihçe .....	14
2.3.3.Multiple skleroz epidemiyolojisi .....	15
2.3.4.Multiple sklerozda etiyoloji.....	15
2.3.5.Etyopatogenez.....	15
2.3.6.Risk faktörleri .....	16
2.3.7.Multiple sklerozun klinik belirtileri .....	18
2.3.8.Multiple sklerozda tanı.....	20
2.3.9.Multiple skleroz alt tipleri .....	22
2.3.10.Multiple Sklerozda Tedavi .....	23
3.GEREÇ ve YÖNTEM .....	25
3.1.Çalışma İzni ve Etik Kurul Onayı.....	25
3.2.Çalışma Yeri.....	25
3.3.Katılımcılar.....	25

3.4.Çalışma Planı.....	26
3.5.Veri Toplama Yöntemi.....	26
3.5.1.Demografik bilgiler formu .....	26
3.5.2.Akustik immitansmetrik değerlendirme.....	27
3.5.3.Baş savurma testi (vHIT) .....	30
3.5.4.Baş dönmesi engellilik ölçeği.....	30
3.5.5.İstatistiksel analiz.....	31
4.BULGULAR .....	32
4.1.Demografik Değişkenler ile MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması .....	32
4.2.Hava Yolu İşitme Eşikleri ile MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması .....	32
4.3.Kemik Yolu Eşiklerin MS Alt Tipleri Arasında Karşılaştırılması.....	36
4.4.Okulomotor Testler ile MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması.....	39
4.5.Pozisyonel Testler ile MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması .....	40
4.6.vHIT Kazanç Değerlerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması.....	40
4.7.Dizziness Handicap Envanteri Skoru Değerlerine Göre MS Gruplarının Karşılaştırılması.....	42
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER .....	51
KAYNAKLAR .....	53
EKLER	
EK 1: Araştırma Projesi Etik Kurul Onayı	
EK 2: Katılımcıların Demografik Özellikleri Formu - Hasta Değerlendirme Formu	
EK 3: Aydınlatılmış Onam Formu	
EK 4: Dizziness Handikap Envanteri (DHI)	

## TABLULAR LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 2.1. Revize Mc Donald 2017 Kriterleri.....	21
Tablo 4.1. Sağ Kulaktaki Hava Yolu İşitme Eşiklerine Göre MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.2. Sol Kulaktaki Hava Yolu İşitme Eşiklerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.3. Sağ Kulaktaki Kemik Yolu İşitme Eşiklerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.4. Sol Kulaktaki Kemik Yolu İşitme Eşiklerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.5. Sağ Kulaktaki Konuşma Testlerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması...	38
Tablo 4.6. Sol Kulaktaki Konuşma Testlerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması ...	39
Tablo 4.7. Okülomotor Testlerin Sonuçlarına Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması ....	40
Tablo 4.8. Sağ vHIT Kanal Kazançlarına Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması .....	41
Tablo 4.9. Sol vHIT Kanal Kazançlarına Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması .....	41
Tablo 4.10. Dizziness Handicap Envanteri Skoru Değerlerine Göre MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması.....	42

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 3.1. VNG testi ile vestibüler sistemin değerlendirilmesi .....	28
Şekil 3.2. vHIT testi ile vestibüler sistemin değerlendirilmesi .....	30

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ANSI	American national standards institue
Ark	arkadaşları
BOS	beyin omurilik sıvısı
dB	desibel
DHE	dizziness handicap envanteri
DKK	dış kulak kanalı
DKY	dış kulak yolu
DTH	dış tüy hücresi
EEG	elektroensefalogram
HL	hearing level (işitme seviyesi)
Hz	hertz
ITH	iç tüy hücresi
KİS	linik izole sendrom
MGB	medial genikulat body
MLF	medial longitudinal fasciculus
MMS	merkezi sinir sistemi
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
MS	multipl skleroz
PPMS	primer progresif multipl skleroz
RİS	radıyolojik izole sendrom
RRMS	relapsing remitting multipl skleroz
SOC	superior olivery complex
SPL	sound pressure level (ses basınç seviyesi)
SPMS	sekonder progresif multipl skleroz
SRT	speech reception threshold
SSK	semisirküler kanallar
SSO	saf ses ortalaması
SSS	santral sinir sistemi
TM	timpanik membran
VNG	videonistagmografi
VOR	vestibüler oküler refleks

# 1. GİRİŞ

Multiple skleroz (MS) genellikle birkaç günden birkaç aya kadar süren ataklarla seyreden, merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik otoimmün demiyelinizan ve aynı zamanda nörodejeneratif bir hastalıdır. Öngörülemeyen inflamatuvar ataklarda en sık ve en şiddetli miyelin kılıf ve oligodendrositler, daha az derecede nöronlar ve aksonlar zarar görür (1).

Multiple skleroz, dünya genelinde her 100.000 kişiden 50-300 kişide görülmektedir. 2013 verilerine göre bu hastalık dünya çapında 2.300.000 insanı etkilemektedir (2). MS, alt tipine ve coğrafik bölgeye göre değişmekle birlikte, genel olarak kadınlarda erkeklere oranla 2,5 kat daha sık görülmektedir. Ayrıca 20-40 yaş aralığında genç erişkinlerde daha sıktır. Ülkemizde son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, MS prevalansı her 100,000 kişide 41,1 ila 101,4 arasındadır (2, 3).

Multiple sklerozda klinik olarak elde edilen belirti ve bulgular; motor becerilerde bozulma, duyu-koordinasyon bozuklukları, mesane ve bağırsak problemleri şeklindedir. MS hastalarında sıklıkla görülen bir diğer semptom ise denge bozukluklarıdır. Denge problemleri, MS'li bireylerde hastalığın seyri boyunca yaklaşık olarak %75 oranında meydana gelmektedir. İşitme kaybı varlığı ise %6 gibi bir oranla diğer semptomlara nazaran daha az sıklıkla oluşmaktadır (4).

Multiple skleroz MSS'nin miyelin hastalığı olarak bilinmekte ve periferik myelin kılıf tutulumları da meydana gelmektedir. İşitme impulsların beyin sapına iletimini sağlayan vestibülokoklear sinirde lezyon veya sklerotik odak görülme sıklığının düşüklüğü bilinmektedir. VIII. sinirdeki MS tutulumları ise beyin sapının girişinde veya beyin sapında gözlenmektedir (5). MS'li bireylerde işitme kaybı varlığı hastalığı boyunca değişkenlik gösterebilir. Bu grupta çoğunlukla yüksek frekansları meydana gelen ve ilerleyici tipte işitme kaybı olduğu bilinmektedir. Ayrıca işitme kaybı olan MS hastalarında belirlenen işitme eşiği seviyesiyle konuşmayı ayırt etme skorları arasında uyumsuzluklar olduğu saptanmıştır. Normal işitme eşiği seviyesinde olmasına rağmen konuşmayı ayırt etme skorlarında anormal düşüklükler meydana gelebilmektedir (6).

Denge bozukluğu ise MS hastalarının büyük bir kısmında görülmektedir. Bozukluğa vestibüler sinirin beyin sapına giriş bölgesindeki hasarlanmalar veya vestibüler

çekirdeklerdeki lezyonlar sebep olmaktadır. Postural olarak stabilitenin olmasında görev yapan sistemlerin kortikal noktaları da etkilenen bu bölgelerin başında yer almaktadır (6).

Multiple sklerozda meydana gelen baş dönmesi ve dengesizlik hissi genellikle birkaç saniye devam etmekte, bazen de semptomların süresinde artış olabilmektedir. Ayrıca MS'a bağlı olarak beyin sapı ve serebellumu etkilenen hastalarda belirli pozisyonlarda ısrarlı pozisyonel vertigo şikayeti meydana gelebilir (5).

Multiple skleroz fenotipleri 2013 yılında Lublin ve arkadaşları tarafından potansiyel görüntüleme ve biyolojik olarak karşılatırmalar yapılarak belirlenmiştir (7). Buna göre MS fenotipleri, Klinik İzole Sendrom (KİS), Relapsing-Remitting (ataklı) MS ve Progresif (kötüleşen) MS olmak üzere üç ana başlık altında revize edilmiştir (7).

Ancak belirlenen bu fenotiplerin etkilenen sistemler üzerindeki farklılıkları incelenmemiştir. İşitme ve denge sistemleri için de bu farklılıklar literatürde bulunmamaktadır. Çalışmanın amacı; MS'in alt tiplerine göre odyo-vestibüler bulguların objektif ve subjektif olarak değerlendirilmesidir.

H0: MS alt tipleri ile işitme fonksiyonlarındaki bozulma arasında ilişki yoktur.

H1: MS alt tipleri ile işitme fonksiyonlarındaki bozulma arasında ilişki vardır.

H0: MS alt tipleri ile vestibüler test bataryalarından elde edilen sonuçlar arasında ilişki yoktur.

H1: MS alt tipleri ile vestibüler test bataryalarından elde edilen sonuçlar arasında ilişki vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İŞİTME SİSTEMİ

#### 2.1.1. İşitme Sistemi Anatomisi

İşitme, kulağımıza ulaşan ses dalgalarının beynimizdeki daha üst merkezlerde anlam ve karakter olarak algılanmasının sağlanmasıdır. Bu süreçteki yer alan yapılar işitme sistemini oluşturur (8). Bu sistem; periferik ve santral olmak üzere incelenmektedir. Temporal kemiğin petröz parçası içerisinde yer alan kulağımız, periferik işitme ve denge sistemini oluşturmaktadır. Periferik işitme sisteminin ise üç kısma sahiptir. Bu kısımlar dış, orta ve iç kulaktır (9).

Dış kulak, kulak kepçesi (aurikula, pinna) ve dış kulak yolu olmak üzere iki yapıdan oluşur. Dış kulak; sesin toplanmasında, lokalizasyonunda görev alır ve orta kulağın korunma mekanizmasına yardımcı olur. Pinnanın ortalama uzunluğu, yaklaşık 65 milimetre ve ortalama genişliği yaklaşık 35 mm'dir. Pinna çok sayıda oluk ve girintiden oluşan engebeli bir yüzeye sahiptir. Çevreden gelen akustik ses dalgalarını toplar, bir ses hunisi gibi görev yaparak kulak kanalına iletir. Pinna aynı zamanda 4500 Hz civarında sesleri arttıran rezonatör olarak da görev yapar (10, 11). Kulak kanalı, baş taraftan yaklaşık 23-29 mm uzunluğunda olan, akustik dalgaların timpanik membrana iletilmesini sağlayan "S" şeklinde bir kanaldır. Kulak kanalının, dıştaki 1/3'lük kısmı kıkırdak ile, kalan 2/3'lük kısmı ise kemik ile çevrilidir. Kulak zarının kıkırdak kısmı, sebasöz ve apokrin bezlerin salgılarından oluşan, cildi nemlendiren, tüylerle birlikte kulak kanalına giren tozu ve diğer zararlı küçük nesnelere tutan bir serümen üretir (12). Kulak kanalının kemik kısmı ise, timpanik membranın dış katmanına kadar devam eder ve kıkırdak kısma göre daha ince derili bir yapıdadır (yaklaşık 0.2 mm kalınlığında). Kulak kanalının bu kısmında yer alan kıllar veya sekresyon üreten bezler yoktur. Kulak kanalı ayrıca, 2700 Hz civarındaki sesleri arttıran rezonatör görevi de görür (10).

Orta kulak, kulak zarı, orta kulak boşluğu, kemikçikler, Tuba Eustachi, stapedius ve tensör timpani kasları ve 2 ligamentten oluşan bir yapıdır. Ses, dış kulak yolundan gelen ses dalgalarının oluşturduğu basınç ile kulak zarını titreştirerek, vücudun en küçük kemikçikleri olarak bilinen malleus, incus ve stapes üzerinden içi sıvı dolu cochleaya aktarılmaktadır. Bu

kemikçik zincirinden malleus kulak zarıyla yapışıkken, stapes oval pencereye oturur konumda bulunmaktadır (13).

Orta kulağın asıl görevi; bu kemikçikler aracılığıyla kohleaya iletilen seslerin amplifikasyonunu sağlamak ve burada bulunan stapedius kasının çift taraflı kasılmasıyla iç kulağı yaklaşık olarak 80 dB SPL'den daha yüksek şiddetteki seslerden korumaktır (14). Sesin en iyi iletilme şekli dış kulak ve orta kulak arasındaki kulak zarının her iki tarafında da basıncın eşit olduğu durumda gerçekleşmektedir. Yutkunma, esneme, çiğneme gibi hareketlerle basıncın her iki tarafta da eşit olmasını ve orta kulağın havalanmasını sağlayan tuba eustachi, orta kulak boşluğunu ve nazofarenksi birbirine bağlamaktadır (15).

İç kulak, temporal kemiğin petröz kısmında konumlanmış, kohlea (işitme organı) ve vestibüler (denge) organlarını içeren, kemik ve membranöz labirentten oluşmaktadır (15). Kohlea, modiolus çevresinde  $2^{3/4}$  tur yapan, salyangoza benzeyen primer işitme organı olup skala vestibuli, scala tympani ve scala media adında içi sıvı dolu 3 ana kısımdan oluşmaktadır. Scala tympani ve scala vestibuli, perilenf sıvısı içerirken, scala media ise endolenf sıvısı içermektedir (16). Perilenf sıvısı içerik olarak potasyum bakımından fakir ve sodyumca zengindir. Endolenf sıvısı ise potasyum bakımından zengin ve sodyumca fakirdir. Endolenf ve perilenf sıvıları, her bir hücrenin apeksini çevreleyen bağlantılar sayesinde korunarak birbirine karışmaz. Scala media ve scala vestibülünün arasında reissner's membran bulunurken, scala media ve scala tympani arasında basillar membran bulunmaktadır. Scala tympani ve scala vestibuliyi birleştiren kemik labirentin ucuna doğru açılan helikotrema denilen yapı bulunmaktadır (17).

İşitmede görevli reseptör hücrelerin bulunduğu korti organı, basillar membranda bulunmaktadır. Bu işitme reseptörleri; dış tüy hücreler (DTH) ve iç tüy hücreler (İTH) olarak ikiye ayrılır. DTH 12500 adet 3-5 sıra halinde, İTH'ler 3500 adet tek sıra halinde dizilmiştir (18). Tüy hücreleri ile yaklaşık olarak 30000 kadar sinir lifi temas halindedir. Buradaki liflerin %90-95'i Tip-I nöronlardır ve iç tüylü hücrelerde sonlanır. Diğer yandan %5-10'u Tip-II nöronlardır ve dış tüylü hücrelerde sonlanmaktadır (19). Stapesin oval pencereyi uyarması ile cochleadaki sıvılar titreşir ve membranöz labirentte ki yapılar harekete geçer. Bu sayede tüylü hücreler uyarılarak sinirsel uyarım gerçekleşmesine ilerleyen dalga modeli denir. Tüy hücreler temel olarak mekanik enerjiyi elektriksel enerjiye çevirir ve bu enerji, afferent sinir lifleri sayesinde cortexe iletilir (20). Basillar membranın apikal ucu daha geniş ve gevşektir, bu yüzden alçak frekanslı sesler burada algılanırken, bazal ucu daha dar ve sert

olduğundan yüksek frekanslı sesler burada algılanır. Basilar membrane ile işitsel cortexe kadar ilerleyen sinir fibrillerinin frekansa özel yerleşim özelliğine tonotopik organizasyon denir (17).

Sekizinci kranial sinir: vestibüler sinir ve kohlear sinir olarak iki bölüme ayrılmaktadır. Vestibül ve kohlea ile direk bağlı olan bu sinirler beyin sapına internal akustik kanaldan geçerek gitmektedir (21).

### **Santral İşitsel Yollar**

Santral işitsel işleme sistemi, beyin sapındaki koklear nukleustan işitsel kortekse kadar uzanır ve kochleadaki korti organından gelen bilgileri işleme işlevi görür. Ayrıca sesin lokalizasyonundan ve ayırt edilmesinden sorumludur (22).

**Koklear nukleus (CN):** Yukarı çıkan işitme yollarının ilk aktarım çekirdeğidir. Alt beyin sapında, medulla ile pons (pontomedüller kavşak) arasındaki kavşakta, inervasyon aldığı kulakla aynı tarafta bulunur. CN üç ana bölümden oluşur: dorsal koklear çekirdek (DCN), posterior ventral koklear çekirdek (PVCN) ve anterior ventral çekirdek (AVCN). Sinir CN'ye ulaşmadan önce her bir sinir lifi iki kola ayrılır ve iki daldan biri AVCN'de sonlanır ve diğer dal PVCN ve DCN hücrelerinde sonlanmadan önce tekrardan iki kola ayrılır. Böylece her işitsel sinir lifi, CN'nin üç bölümünün tümüne bağlanır. Bu bölümlerin her birinde bulunan heterojen hücre popülasyonu, muhtemelen işledikleri ses bilgisinin durumu ile ilgili spesifik morfoloji ve ateşleme özelliklerini ortaya çıkarır. İki tarafın CN'leri birbiri ile bağlantılıdır. Bu iki tarafın yukarı çıkan işitme yolları arasındaki en periferik bağlantıdır ancak işlevsel önemi kesin olarak bilinmemektedir (15).

**Superior oliver kompleks (SOC):** üç ana çekirdekten oluşur: medial superior olivary (MSO) çekirdeği; lateral superior olivary (LSO) çekirdeği; medial trapezoid body (MTB) çekirdeği. SOC'nin çekirdekleri, özellikle MSO, her iki taraftaki CN'den girdi almaktadır. Böylece SOC, her iki kulaktan da bilgileri birleştiren ilk çekirdek grubudur. SOC'nin çekirdekleri (MSO ve LSO), yönlü işitme ile ilişkilidirler (15). LSO başlıca nöronları, ipsilateral kokleadan yukarı çıkan uyarıcı girdiler ve kontralateral kokleadan inhibe edici girdilerini kendi AVCN ve PVCN'leri aracılığıyla alırlar, böylece interaural şiddet / seviye farkı kodlaması sağlanır (23, 24). Benzer şekilde, MSO nöronları, ipsilateral ve kontralateral PVCN ve AVCN'den interaural zaman farklarının kodlamasını sağlayan afferentleri alır

(25). SOC'nin çekirdekleri, yukarı çıkan işitsel yolların en karmaşık kısımlarından bazılarını içerir ve farklı memeli türleri arasında büyük farklara sahiptir (15).

**Lateral lemniskus (LL):** yukarı çıkan işitsel yolların en belirgin lif yoludur. LL, CN'den çıkan üç stria tarafından oluşturulur. LL, CN'nin tüm bölümlerinden gelen liflerden oluşur. SOC çekirdeğindeki hücrelerden gelen aksonlar LL'ye katkıda bulunur. LL liflerinin bir kısmı SOC'nin çekirdeğindeki nöronlarda sonlanırken bazıları da lateral lemniscusun dorsal (DNLL) ve ventral (VNLL) çekirdeğindeki nöronlarda sonlanır. LL'deki bazı lifler VNLL'de kesintiye uğramaktadır. Bu nedenle, kontralateral PVCN'deki spesifik hücrelerden (ahtapot hücreleri) orjin alan LL aksonları, LL'nin diğer aksonlarının yaptığı gibi doğrudan inferior kollikulusa (IC) gitmez, ancak bunun yerine VNLL'de sonlanır. DNLL, her iki kulaktan da girdi alır ve binaural işitmede yer alırken, VNLL esas olarak kontralateral kulaktan girdi alır (15).

**İnferior kollikulus (IC):** Beynin orta kısmında, superior kolikulusa kaudal yerleşmiştir. IC, multimodal bilgiyi yukarı çıkan ve aşağı inen işitsel sinyallerle entegre etmekten sorumlu önemli bir merkez olan orta beyin çekirdeğidir. IC, merkezi çekirdek (ICC), dış çekirdek (ICX) (lateral çekirdek olarak da bilinir) ve IC'nin dorsal korteksinden (DC) oluşur. ICC girdisini LL'den alır ve LL'nin tüm lifleri ICC'deki nöronlar tarafından kesilir. Bir taraftaki ICC, diğer taraftaki ICC'ye bağlanır ve bu bağlantılar, iki kulaktaki ses şiddetindeki farklılıklara dayanan yönlü işitme için önemlidir (15).

**Medial genikulat cisim (MGB):** ICC'den orjin alan tüm liflerin kesintiye uğradığı talamik işitsel röle çekirdeğidir. MGB'nin üç ayrı bölümü vardır: ventral; dorsal ve medial. Ventral bölüm, girdisini ICC'den alır (15). Esas olarak primer işitsel kortekse ve diğer bazı kortikal işitsel alanlara yansır. Dorsal bölüm IC'den işitsel sinyaller alır ve çeşitli beyin sapı ve talamik girdilerden işitsel olmayan bilgiler alır. Esas olarak işitsel birleşim korteksine ve çok çeşitli diğer kortikal bölgelere yansır. Medial bölüm, hem işitsel girdilerden hem de multisenöriyel işitsel olmayan girdilerden geniş bir alan alır ve somatosensör ve prefrontal korteksler dahil olmak üzere korteksin farklı alanlarına yansır (26). Son çalışmalar, limbik sistem ve medial bölüm arasında daha çeşitli nöronal bağlantıların varlığına işaret ediyor. MGB, güçlü multimodal girdi, AC ile karşılıklı bağlantı ve limbik sisteme açık bir şekilde katılımı dikkate alındığında işlevsel olarak çeşitlilik gösterir (27).

**İşitsel korteks (İK):** Lateral fissürün (Sylvian) hemen altındaki temporal lobun üst sınırı boyunca bir doku bandı kaplar, büyük ölçüde transverse temporal girus (Heschl's) ve

superior temporal girusun arka üçte ikisini içerir (26). İşitsel korteks, hücreler arasındaki bol miktarda bağlantı sayesinde işitsel bilginin karmaşık sinirsel işlemlerini sağladığı karmaşık bir yapıdır (15). Ses algısı AC'de gerçekleşir. AC, türe bağlı olarak çok sayıda kortikal alana bölünebilir, ancak genellikle hassas tonotopik düzen sergileyen bir birincil bölgeden ve daha ayrıntılı frekans gösterimleri olan birleşme bölgelerinden oluşur (28).

### 2.1.2. İşitme Sistemi Fizyolojisi

Ses, ortamda bulunan bir kaynaktan çıkan titreşimlerin etkisiyle katı, sıvı ve gaz ortamlarında moleküllerin sıkışıp geveşmesiyle ortaya çıkan bir enerjidir (17). Sesin saniyede oluşan titreşim sayısına sesin frekansını, meydana gelen ses dalgalarının amplitüdü ise sesin şiddetini belirlemektedir. Frekans birimi Hertz (Hz) olup insan kulağı 20-20000 Hz arası sesleri işitmeye duyarlıdır. Alçak frekanslı sesler pes sesleri, yüksek frekanslı sesler ise tiz sesleri oluşturur. En iyi algılanan ses 1000 Hz'dir. Ses şiddet birimi Desibel (dB)'dir. Normal işitmeye sahip insan kulağı 0-120 dB arasındaki sesleri duyabilir. En rahat dinlediği ses şiddeti seviyesi de 50-70 dB'dir (17). Sesin, dış kulaktan başlayıp orta kulağa, ardından oval pencere aracılığıyla iç kulağa iletilmesine hava iletimi adı verilmektedir. Kokleanın çevredeki kemik dokular aracılığıyla uyarılmasına ise kemik yolu ile işitme adı verilmektedir (21).

Ses enerjisi ortam değişikliğine bağlı olarak enerji kaybına uğramaktadır. Örneğin havadan sıvıya geçen sesin enerjisinde azalma meydana gelmektedir. Havadan deniz suyuna çarpan ses dalgasının ise %99'u geri yansımaktadır. Bu durumu insan işitme sisteminde düşündüğümüzde dışardan gelen bir ses dalgası hava ortamından sıvı ortama geçerken yaklaşık 30 dB kayba uğrar. Dış ve orta kulak yapıları bu kaybı telafi etme üzere görev görür. İşitme sistemimiz periferik ve santral işitme sistemi olmak üzere iki bölümde ele alınabilir. Periferik işitme sistemini dış, orta ve iç kulak oluşturmaktadır. Santral işitme sistemi ise koklear nukleuslar, süperior oliver kompleks, inferior kollikulus, medial genikulat cisim ve işitme korteksinden oluşmaktadır (26). Aurikula; çevredeki seslere odaklanmaya, sesleri toplamaya ve DKY'ye iletmekle görevlidir. DKY rezonatör özelliğinden dolayı sesleri orta kulağa yükselterek iletir. Bu yükseltme özelliği 3000-4000 Hz'de en fazladır. DKY'den timpanik membrana iletilen ses, kemikçiklere iletilir. Malleus ve inkus arasındaki kaldıraç şeklindeki eklem; ses şiddetini 1,3 kat artırarak inkusun uzun koluna aktarır. Zarın titreşen alanı 55 mm<sup>2</sup>, stapes başının alanı ise 3,2 mm<sup>2</sup> 'dir. Bu iki durum dış kulaktan gelen sesin iç kulağa yaklaşık 17 kat artırılarak iletilmesini sağlar.

Böylece yaklaşık 24 dB'lik kazanç elde edilmiş olur. Stapes tabanı ve oval pencere aracılığıyla skala vestibüliye ulaşan titreşimler, kokleada baziler membranda hareketi sağlar ve böylece korti organında uyarılmış olur (9).

Kokleada ses dalgalarının iletimi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan en çok kabul göreni Bekesy'nin ilerleyen dalga (travelling wave) teorisidir. Bekesy'nin teorisine göre, ses dalgaları perilenfin hareketine, bu da endolenfin hareketini sağlayarak baziler membranda titreşime ve değişikliklere yol açar, sonuçta bir dalga oluşur. Bu dalga kokleanın bazalinden başlayarak apeksine doğru yayılır. Oluşan dalga hareketi baziler membranda yerleşen Corti organındaki silyaların hareketini ve tüylü hücrelerin bazalindeki sinir uçlarının uyarılmasını sağlar. Bekesy'e göre dalganın önemli bir özelliği en güçlü titreşimi oluşturduğu noktanın bazal membranda her frekans için farklı olmasıdır. Yani işitilebilen her frekans için baziler membran üzerinde değişmeyen en büyük titreşim noktası mevcuttur (tonotropik dizilim). Bu nokta, frekans arttıkça (tiz sesler) kokleanın bazal kısmına, frekans azaldıkça (pes sesler) ise kokleanın apeksine doğru yer değiştirmektedir (17). Helmholtz'un yer (place) teorisine göre ise baziler membran ve Corti organı piyano gibi rezonatördür ve ses dalgalarının frekansına göre uygun bölgeler titreşir. Rutherford ve Boring'in frekans veya telefon teorisine göre ise frekans algılanması 8. kranial sinirde oluşan impuls sayısı ile açıklanır. Örneğin 400 Hz'lik bir ses işitme sinirini 400 defa uyarmaktadır. Fakat işitme sinirindeki lifler saniyede en fazla 1000 kez uyarılabilmektedir. Bugünkü bilgilerimizle bu teori geçerliliğini kaybetmiştir (26).

Wever'in yayılım (volley) teorisi ise 'yer ve frekans' teorilerinin sentezidir. Buna göre 5000 Hz ve altındaki seslerin algılanması frekans teorisi ile açıklanırken, daha yüksek frekansların algılanması ise yer teorisi ile açıklanır (26).

## **2.2. VESTİBÜLER SİSTEM**

Denge, insanlarda ilk gelişen duyu sistemi olup uzayda oryantasyonumuzu sağlayan bir sistemdir. Vücut postürümüzü ayarlayarak düşmeyi engelleyen mekanizmadır. Denge mekanizmasının 2 temel işlevi vardır; yapılan baş hareketleri sırasında görme alanını sabitlemek ve yer çekimine karşı postürü kontrol etmek (29). Denge mekanizması, bilgilendirme, girdilerin algılanması-hazırlanması ve uygulama yani motor yanıt olmak üzere 3 aşamadan oluşur. Bilgilendirme aşamasında vestibüler sistem, vizüel sistem ve proprioseptif sistemler görev alır. Bu sistemler uzaydaki oryantasyonumuz hakkında bilgiler

verir. Santral sinir sistemi gelen bilgilerin işlenmesini ve gerekli kas gruplarını uyarır. Santral sinir sisteminden gelen uyarılar sonucunda gerekli kas gruplarında meydana gelen değişiklikler ise motor yanıtları sağlar (6, 29-31). Sağlıklı bir dengenin sağlanabilmesi için 3 aşamanın birbiri ile uyumlu bir şekilde çalışması gerekmektedir.

### **2.2.1. Periferik Vestibüler Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi**

Periferik vestibüler sistem temporal kemiğin petröz parçasında bulunur. Kemik labirent, membranöz labirent ve vestibüler sistemin hareket sensörleri olan tüylü hücrelerden oluşmaktadır. Periferik vestibüler sistem iç kulakta yer alır. Orta kulak yapılarının medialinde ve kokleanın posteriorunda yerleşmiştir (29, 32).

Kemik labirent üç adet SSK, koklea ve vestibül adı verilen santral bir odadan oluşmaktadır. Kemik labirent serebrospinal sıvıya benzer perilenfatik bir sıvı ile doludur (32). Perilenf labirent damarlarından filtrasyon ile oluşur. Perilenfte sodyum (Na) yüksek, potasyum (K) düşüktür. Koklear aquaduktus aracılığı ile perilenf ve beyin omurilik sıvısı arasında bağlantı vardır (33).

Zar labirent kemik labirentin içinde bulunmaktadır. 5 duyu organı içerir. Bunlar her üç semisirküler kanalın membranöz bölümleri ve otolit organlar olan utrikül ile sakküldür. Her semisirküler kanalın sonu çap olarak genişlemekte ve ampulla olarak adlandırılmaktadır. Zar labirent endolenfatik bir sıvı ile doludur (32). Endolenf kokleada stria vaskularis ve vestibüler labirentte dark hücreler tarafından üretilmektedir. Perilenfin aksine endolenfte potasyum (K) yüksek, sodyum (Na) düşüktür. Endolenf ve perilenf arasında bağlantı yoktur (34).

### **Semisirküler Kanallar**

Semisirküler kanallar (SSK), anterior (superior), posterior (inferior) ve lateral (horizontal) olarak adlandırılmıştır. Her iki kulakta üçer tane olup başın açısız hareketlerine duyarlı olan vestibüler organlardır. Birbirine yaklaşık dik açı ile yerleşmiş olan kanallar bu özelliği sayesinde başın farklı açısız hareketlerine duyarlılık kazanmaktadır (21). Lateral kanal oturur ve baş tam karşıya bakar durumdayken horizontal düzlem ile yaklaşık 30 derece açı yapacak şekilde yerleşimlidir. Başın nötral pozisyondan 30 derecelik öne eğilmesi sonucunda horizontal düzlem ile paralel hale gelir. Anterior kanal vertikal düzlemde ön ve dışa doğru yaklaşık 45 derecelik açı yaparken posterior kanal arka ve dışa doğru yaklaşık 45

derecelik açı yapacak şekilde bulunur. Bu anatomik yerleşim zıt kulaklarda anterior ve posterior kanalların birbiri ile paralel olmasını sağlar (30).

Lateral kanalların her iki ucu utrikulusa açılırken, anterior ve posterior kanalların sadece birer ucu utrikula açılır. Anterior ve posterior kanalların utrikula açılmayan diğer iki ucu ise birleşerek ortak krusu meydana getirir (35). Ortak krus tekrardan utrikula açılır. Her iki tarafta üç semisirküler kanalında utrikula açılan yerleri biraz daha genişçedir. Bu geniş bölüme ampulla denir. Ampulla içinde üzerinde dizilmiş vestibüler reseptör hücrelerin bulunduğu krista denen yapı bulunur. Kristanın tabanında vestibüler reseptör hücreler (tüylü hücreler) ile bağlantı yapan vestibüler afferent sinir lifleri yer alır. Krista üzerinde jelatinöz bir membran olan kupula bulunur. Kupula krista ile ampullanın üst duvar arasında bulunur ve bu boşluğu tamamen doldurur. Kristada yer alan vestibüler reseptör hücrelerin tüyleri ise kupulaya gömülüdür (21, 30).

Baş herhangi bir yöne olan hareketi sonucunda semisirküler kanallarda ters yönde bir endolenf hareketi meydana gelir. Bu hareket sonucunda ters yönde oluşan endolenf hareketi kupulanın bükülmesine sağlar. Kristada kupulaya gömülü bulunan vestibüler reseptör hücreler kupula ile aynı yöne doğru eğilir. Her tüylü hücrede stereosilyum denilen tüycükler ve bir tane en kenarda bulunan daha uzun olan kinosilyum bulunur (35). Stereosilyumlar farklı boyutlarda olup kinosilyuma doğru boyları uzar. Ayrıca her stereosilyumun tepesinde birbiri ile bağlantı kuran ipliksi yapılar vardır. Böylelikle birlikte hareket ederler. Endolenf hareketine neden olan bir baş hareketi sırasında stereosilyalar kinosilyuma doğru bükülüyorsa hücrelerde uyarı artışına sonucu depolarizasyon meydana gelir. Hareket esnasında eğer stereosilyalar kinosilyumdan uzağa doğru hareket oluşuyorsa hücrelerde uyarı azalması sonucu hiperpolarizasyon olur. Stereosilyumların hareket yönü ve eğilme derecesi oluşan potansiyeller ile doğru orantılıdır (21, 30).

Her semisirküler kanal kendi düzleminde olan açılmal hareketlere duyarlı kristalar bulunur. Her bir taraftaki semisirküler kanal karşı kulakta eşiyile simetrik çalışır. Sağ lateral SSK ile sol lateral SSK, sağ anterior SSK ile sol posterior SSK, sol anterior SSK ile sağ posterior SSK birbiri ile uyumlu bir çift olarak çalışır. Birbiri ile eşgüdümlü çalışan bu çiftlerden herhangi bir tarafta uyarı artışı olduğunda zıt tarafta uyarı azalma meydana gelir (35, 36).

Kinosilyumlar kupulada aynı tarafa bakacak şekilde dizilmiştir. Lateral kanalların kristalarında bulunan kinosilyumlar utrikule yakın konumda yerleşmiştir. Bu nedenle lateral

kanal düzleminde yapılan ve ampullaya doğru (ampullopetal) olan endolenf hareketleri kristada uyarı artışına neden olurken zıt kulakta uyarının azalmasına neden olur. Baş sol tarafa çevrildiğinde sol lateral kanalda ampullopetal hareket olur ve uyarı artarken sağ lateral kanalda ampullofugal akım olur ve uyarının azalmasına neden olur (37). Anterior ve posterior kristalarında kinosilyumlar utrikule uzak yerleşimlidir. Lateral kanalın tam tersine yerleşmiş olan kinosilyumlar oluşan endolenf hareketi sonucunda zıt tepkiler oluşur. Yani ampullaya doğru (ampullopetal) olan endolenf hareketi uyarımın azalmasına neden olur. Karşı taraftaki çiftin de ise uyarı artışına neden olur (29, 38).

### **Otolit Organlar**

Utrikül ve sakkül; kemik labirentin en geniş parçası olan ve koklea ile yarım daire kanallarının ortasında bulunan vestibül'ün içerisinde yer alır. Utrikül ve sakkül birbirine dik olarak yerleşmiş ve utrikül utrikulosakkuler duktus ile sakküle bağlıdır. Utrikül ve sakkül başın doğrusal (lineer) düzlemdeki hareketlerini monitörize ederler (21, 35).

Utrikül ve sakkül içindeki vestibüler reseptör hücreleri (kinosilyum ve stereosilyum) makula denilen bölgede bulunur. Makuladaki tüylü hücrelerin tüyleri "otolitik membran" denilen ve içinde kalsiyum karbonat kristallerini (otolitleri/otokoniaları) barındıran jelatinöz bir yapının içine gömülüdür. Jeletinöz tabaka içindeki otolitlerin yoğunlukları kendilerini çevreleyen endolenfin 2-3 katı daha fazladır. Utriküler makula yatay düzlemde, sakküler makula ise dikey düzlemde bulunur (39). Her makula da yer alan tüylü hücreler farklı yönlere bakacak şekilde dizilmiştir. Makula içinde aynı yöne bakan hücreleri ayrı yöne bakan hücrelerden ayıran, merkezde yerleşen bir hat yer alır. Bu hatta striola denir. Utriküler makulada tüylü hücrelerin kinosilyumları striolaya yakın, sakküler makulada tüylü hücrelerin kinosilyumları striolaya uzak yerleşimlidir. Makuladaki tüylü hücrelerin bu yerleşim özelliğinden dolayı utrikül daha çok yatay düzlemdeki doğrusal kafa hareketlerini; sakkül ise daha çok yerçekiminin ve dikey düzlemdeki doğrusal kafa hareketlerini algılar. Örneğin kafa sabitken vücudun aşağı-yukarı hareketleri ve yerçekimi etkisi sakküler makula; kafa sabitken vücudun ileri geri, sağa sola hareketleri ise utriküler makulası tarafından tespit edilir (29, 40).

### **Vestibüler Sinir**

Tüylü hücreler ile temas eden afferent lifler scarpa ganglionunda yer alan bipolar nöronların periferik uzantılarıdır. Scarpa ganglionundan iki ana demet (süperior ve inferior)

şeklinde çıkan lifler vestibüler sinir demetini oluşturarak vestibüler çekirdeklere ulaşır. Süperior vestibüler sinir; utrikül, anterior SSK ve lateral SSK'lerden ve sakkülün bir kısmından lifler alır. İnférieur vestibüler sinir ise posterior SSK ve sakkülün ana bölümünden lifler alır. Süperior ve inferior vestibüler sinir koklear sinirle birleşerek Vestibülokoklear (VIII. kranial sinir) siniri meydana getirir. Vestibülokoklear sinir de fasiyal sinirle birlikte internal akustik kanal içinden geçerek vestibüler çekirdeklere ulaşır (10, 29, 35).

### **2.2.2. Santral Vestibüler Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi**

Vestibüler sinir liflerinin bir kısmı bağlantı yapmadan direkt, bir kısmı ise vestibüler çekirdeklere ordan santral vestibüler yapılara ulaşır. Temel olarak vestibüler çekirdekler ve serebellum santral vestibüler yapıları oluşturur. Santral vestibüler sisteminin görevi; gelen sinyallerin alınması, gerekli yapılara dağıtımı ve bunun takibini yapmaktır (41, 42).

#### **2.2.2.1. Vestibüler Çekirdekler**

Vestibüler çekirdekler yaklaşık olarak medulla ve pons arasında, beyin sapında yerleşmiş durumdadır. Vestibüler çekirdekler dört ana bölgeye ve birçok minör hücre grubuna ayrılmıştır. Bu dört ana bölge; süperior vestibüler çekirdek, lateral vestibüler çekirdek, medial vestibüler çekirdek ve inferior vestibüler çekirdek (10).

**Süperior Vestibüler Çekirdek:** Vestibüler komplekse dorsal ve rostral olarak yerleşmiştir. SSK'lerden meydana gelen VOR için ana yönlendirme çekirdeğidir.

**Lateral Vestibüler Çekirdek:** İki alt çekirdeğe ayrılır. Dorsal lateral ve ventral lateral vestibüler çekirdek. Ventral yüzünde utrikülden gelen dorsal yüzünde ise serebellumdan gelen uyarıları alır.

**Medial Vestibüler Çekirdek:** Vestibüler çekirdeklerin en genişidir. VOR için önemli olan SSK girdilerini almaktadır. Ayrıca kas tonusunu sağlamak ve düzenlemek için vestibülospinal traktusa giden vestibüler sinyalleri yönlendirmektedir.

**İnférieur Vestibüler Çekirdek:** Geniş bir afferent ve efferent sinir ağına sahip olan çekirdektir. Sahip olduğu bu geniş sinir ağıyla diğer vestibüler yapılar arasındaki bütünleşmeyi sağladığı düşünülür (29, 43, 44).

## **2.2.2.2. Vestibüler Refleksler**

Vestibüler sistemde Vestibülo-oküler refleks (VOR), Vestibülo-spinal refleks (VSR), Vestibülo-kolik refleks olmak üzere üç temel refleks bulunmaktadır.

### **2.2.2.2.1. Vestibülo-öklüler Refleks (VOR)**

Başın açısal ve doğrusal hareketlerine cevap olarak meydana gelen refleksif göz hareketidir (17).

VOR'un üç görevi vardır:

1. Baş hareketleri sırasında bakışın stabil durumda kalmasını sağlar. Diğer bir deyişle baş hareketliken gözün sabit görüntü elde etmesini sağlamaktır. Bu amaçla gözler retinadaki imajı sabitlemek için başın aksi yönünde ve aynı hızla hareket ederler (10, 31).

2. Kişinin kendi hareketlerini ve baş pozisyonunu algılaması ile talamus ve vestibüler korteks tarafından uzaysal oryantasyonunun bilinmesini sağlar.

3. Vestibülospinal bağlantıları ile VSR'e katkıda bulunarak vücut postürünün sağlanmasına yardımcı olur.

Semisirküler kanallar, baş pozisyonunda her deyişim olduğunda baştaki bu deyişikliğı algılayarak; gözlerin baş hareketinin tam tersi yönde ve kafa hareketi büyüklüğünde kaymasını sağlayan uyarılar gönderirler. Bu durum uyarıların vestibüler çekirdekler ve medial longitudinal fasikulus ile gözlerin hareketini sağlayan kaslara iletilmesiyle oluşur (45, 46).

### **2.2.2.2.2. Vestibülo-spinal Refleks (VSR)**

VSR'nin temel görevi vücudu stabil ve denge halinde tutmaktır. Vestibülospinal refleksin çalışma prensibi şöyledir: Kafa bir tarafa eğildiğinde semisirküler kanallar ve otolit organlar uyarılır. Endolenf hareketi sonucu kupulada tüy hücrelerinde uyarılma meydana gelir (40). Vestibüler sinir ve vestibüler nükleuslarda uyarılma olur. Buradan çıkan veriler spinal korda lateral ve medial vestibülospinal trakt aracılığıyla ulaştırılır. Vücudun eğildiğı tarafta ekstansör, karşı tarafta ise fleksör aktivite uyarılır. Böylece vücut postürü sağlanmış olur (9, 47).

### **2.2.2.2.3. Vestibülokolik Refleks (VKR)**

VKR boyun kaslarının üzerinde etki göstererek kafanın stabilizasyonunu sağlar. Hızlı vücut ve kafa hareketlerinde duyuşal girdilerin doğru bir şekilde işlenmesi vücudun dengesinin sağlanması için önemlidir. Bu yüzden vestibüler sistem ile santral sinir sistemi birlikte çalışırlar. Bununla birlikte vestibüler sistemde meydana gelen sorunların doğru teşhis ve tedavisinin yapılması vestibüler sistemin hangi prensipler ile çalıştığının doğru bilinmesiyle mümkün olacaktır (40, 48).

## **2.3. MULTİPLE SKLEROZ**

### **2.3.1. Multiple Skleroz Tanımı**

Multiple skleroz (MS), SSS'nin immün aracılı en sık görülen erken dönemden itibaren inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıpla birlikte seyreden kronik bir hastalıdır. Geç dönemde aksonal kayıp en belirgin patolojik özellik olduğundan nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanır. MS, ön planda beyaz cevheri tutmakla birlikte korteks ve derin gri cevheri de etkileyebilir. MS, genç popülasyonda ataklar halinde ilerleyici seyir gösteren demiyelinizan lezyonun lokalizasyonuna göre fokal nörolojik defisitlerle prezente olan bir hastalıdır (49, 50).

### **2.3.2. Tarihçe**

Multiple sklerozu ilk tanımlayan kişi Fransız anatomist Jean Cruveilhier olmasına rağmen; günümüzde kullandığımız şekliyle 1868 yılında ilk tanımlayan kişi Fransız nörolog Jean Martin Charcot'tur (51). Multiple Skleroz günümüzde kullandığımız geniş ve kapsamlı şeklini 1955'te 'Multiple Sclerosis' isimli kitabı yazan Douglas McAlpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden sayesinde almıştır. MS'li bireylerin ortalama %65'ini etkileyen bilişsel işlev bozukluklarının MS'in seyrine olan etkisi 1980 senesinden sonra önem kazanmaya başlamıştır. 1991 yılına gelindiğinde Rao ve arkadaşları yayınladıkları bilimsel makalelerle bilişsel bozuklukların ne derece olduğu, ne sıklıkta olduğu ve yaşam kalitesini ne ölçüde etkilediğini ortaya koyan çalışmalarla MS hastalarında gözardı edilen problemlerin önemsenmesini sağlamış olmakla birlikte; 2000'li yıllara gelindiğinde hastalığa özgün nöropsikolojik testlerin oluşturulmasıyla problemin daha net anlaşılmasını sağlamışlardır (52, 53).

### **2.3.3. Multiple Skleroz Epidemiyolojisi**

Multiple skleroz, dünya genelinde her 100.000 kişiden 50-300 kişide görülmektedir. 2013 verilerine göre bu hastalık dünya çapında 2.300.000 insanı etkilemektedir (2). MS, alt tipine ve coğrafik bölgeye göre değişmekle birlikte, genel olarak kadınlarda erkeklere oranla 2,5 kat daha sık görülmektedir (54). Ülkemizde son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, MS prevalansı her 100,000 kişide 41,1 ila 101,4 arasındadır (55).

Multiple sklerozun ilk belirtilerinin %60-70 gibi bir oranla genellikle 20-40 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda hastalığın görülme sıklığı erkeklere göre iki kat daha fazladır. MS'in belirti ve bulgularının 15 yaşından daha önce veya 50 yaşından daha sonra görülme ihtimali de oldukça azdır. Yani MS, sıklıkla genç erişkinlerde görülen bir hastalık olarak kabul görmektedir (56-58).

### **2.3.4. Multiple Sklerozda Etiyoloji**

Multiple sklerozun ortaya çıkışından günümüze kadar geçen süre boyunca etiyojijiyi açıklayan 3 hipotez vardır. Bunlar, kalımsal faktörler, çevresel etkenler ve enfeksiyonlardır (59). Günümüzde hala geçerliliğini koruyan görüş ise, genlerle taşınan, aşırı duyarlılığa bağlı olan otoimmün bir rahatsızlık olduğudur. MS'li bireylerin yaklaşık %15'nin, akrabalarından en az birinde hastalığın varlığı tespit edilmişken, yakın akraba olanlarda bu oran %3-5'tir (60). Tek yumurta ikizlerinde MS görülme sıklığı %25-30 arasında iken, çift yumurta ikizlerinde sıklık %2-4'tür (61). İkinci görüşe göre, doğumla beraber bir enfeksiyonla bulaşmış olmasıdır. Viral ve bakteriyel bir odağın neden olduğu, mikrobik bir ajanla sinir kılıfı kaybı veya sinir hassayetinun immünolojik olay ile ilişkilendirilmesidir (62). Üçüncü görüş ise, çevresel faktörlerin MS'in etiyojijisini etkilediğidir. MS'in soğuk ve nemli iklime sahip olab bölgelerde prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (63). MS'in etiyojijisi ile ilgili araştırmalar yıllardır yapılmış ve yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen net bir neden bulunamamıştır (64).

### **2.3.5. Etyopatogenez**

Multiple skleroz, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimle, bağışıklık sisteminin aktivasyonu, kan-beyin bariyerinin bozulması, SSS demiyelinizasyonu ve değişken derecelerde aksonal ve nöronal hasar dahil olmak üzere bir dizi olayın neden olduğu kronik, karmaşık bir hastalıktır (65). Bağışıklık sisteminin ve inflamasyonun MS patogenezinde çok önemli olduğuna dair bilgilerimiz net olsa da, iltihabın patofizyolojik

olayları başlatan ilk faktör mü veya henüz bilinmeyen bir enfeksiyöz ajana veya birincil SSS dejenerasyonuna karşı gelişen ikincil bir olay mı olduğu tartışma konusudur (66).

Araştırmacıların en çok desteklediği hipotez; MS'in otoreaktif lenfositler tarafından başlatılan immün aracılıklı enflamatuvar bir hastalık olduğudur (67). Ancak bu otoreaktiviteyi neyin başlattığı bilinmemektedir. Normalde otoreaktif lenfositler zamanla azalır ve kendi antijenlerine reaksiyon vermez. Bu toleransın kaybı sonucunda MS ve diğer otoimmün hastalıkların geliştiği düşünülmektedir (68). Toleransın kırılma nedeni 'moleküler mimikri' diye adlandırılan, kendine ait antijenler ile yabancı antijenler arasında benzerlik sonucu gelişen otoimmünite olarak düşünülmektedir. Pek çok viral ve bakteriyel peptidlerin, miyelinin önemli proteinleri ile yapısal benzerlikleri vardır ve bunların bazıları T hücre klonlarını aktive edebilirler. Bir diğer hipotez ise SSS'nin viral enfeksiyonu sonucunda doku hasarı oluşması ve periferik dolaşıma otoreaktif T hücre aktivasyonuna neden olan antijenler salınmasıdır. İki yolda da sonuç olarak otoreaktif T hücreler inflamatuvar kaskadı başlatır, bu da kan beyin bariyeri yıkımına yol açar ve beyin parankimine çok daha fazla sayıda aktive lenfosit girişini sağlar. Lenfositlerin SSS'ne girişini selektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelial hücre adezyon molekülleri, kemokinler ve matrix metalloproteinazlar sağlarlar (69). Sonuçta MS'de SSS'ne ulaşan otoreaktif lenfositler, demyelinizasyon, nöroaksonal dejenerasyon, sinaptik kayıp, doku kaybı ve astrogliozis ile sonuçlanan patolojik olayları başlatır (70).

### 2.3.6. Risk Faktörleri

Multiple skleroz temel olarak otoimmün mekanizmalar ile ortaya çıkmaktadır. Bu süreçte hem genetik hem de çevresel etkenler rol oynamaktadır.

**Genetik:** Son zamanlarda yapılan çalışmalar genetik geçişi göstermiştir (71). Birinci derece akrabalarda hastalık bulunan kişilerde, topluma oranla MS gelişme riski 10-25 kat artmış olarak bulunmuştur. Bu risk akrabalık derecesi, aile kökeni ve cinsiyete göre artıp azalmaktadır (72).

İnsan lökosit antijeni (HLA) tipleri genetik geçişte en kuvvetli etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir. Coğrafi konumlara göre bu HLA tipleri değişebilmektedir. HLA-DR2'nin, MS genetiğindeki yeri Kuzey Avrupa'da uzun yıllardır bilinmektedir (73). Diğer bölgelerde farklı HLA tipleri öne çıkmaktadır. Asya bölgesinde HLA-DRB1'in daha sık görüldüğü bildirilmiştir (74). Hastalığa yatkınlık oluşturan HLA haplotiplerinin rölatif

frekansına göre, hastalık çeşitli ülkelerde farklı dağılım göstermektedir. Ancak her geçen gün yeni HLA grupları ve bunların hastalık ile ilişkileri tanımlandığı için genetik geçişin bildiğimizden çok daha karışık olduğu tahmin edilmektedir (75).

İkiz çalışmalarında çift yumurta ikizlerinde MS gelişim riski %3-5 bulunmuştur. Bu oran kardeşler ile aynıdır. Ancak monozigotik ikizlerde risk %20-39'lara çıkmaktadır. Etkilenmemiş aile üyelerinin dahil edildiği çalışmalarda manyetik rezonans görüntüleme anormallikleri saptandığında risk daha da artmaktadır (76).

**Çevresel Faktörler:** Çevresel faktörler MS riskinin belirlenmesinde temel rol oynamaktadırlar. Bu grup viral enfeksiyonları, coğrafik veriler ve doğum yerini, güneş ışığı ve D vitamini ve diğer faktörleri içermektedir.

• **Viral enfeksiyonlar:** Güncel veriler olası enfeksiyöz uyarının immun sistemi tetikleyerek MS gelişimine yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir (77). MS gelişimden birçok virüsten söz edilmesine rağmen hiçbir virüsün direkt olarak hastalık gelişimi tanımlanmamıştır (78). Etiyolojide rol oynadığı varsayılan virüsler Herpes Simplex Virüs (HSV), Epstein Barr Virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Paramiksovirüsler, Parainfluenza, Human Herpes Virüs-6(HHV-6), İnsan T-hücre Lenfotropik Virüs-1(HTLV-1) olarak sayılabilir. Son zamanlarda ilgi, mononükleozis nedeni olan ve olası MS tetikleyicisi olarak EBV üzerinde yoğunlaşmaktadır (79). Mononükleozis enfeksiyonu sonrası MS riski normal topluma göre 2.3 kat artmaktadır. Ayrıca MS hastalarının beyin dokusunda EBV varlığını destekleyen kalıntılara rastlanılmıştır (63).

• **Coğrafi faktörler:** MS insidans ve prevalansı coğrafik olarak değişmektedir. Beyaz ırk, özellikle Kuzey Avrupa yüksek risk grubunda, Asya, Afrika ve Amerika yerlileri ise düşük risk grubundadır. Kuzey güney MS sıklığına bakıldığında kuzey ağırlıklı olarak görünmektedir (80).

• **Güneş ışığı ve D vitamini:** D vitamini eksikliğinin ya da ultraviyole radyasyonun MS'i tetiklediği bilinmektedir. Bu nedenle güneş ışığının MS'den koruyucu rol oynadığı tahmin edilmektedir (81). Ayrıca günlük >400 IU/gün D vitamini alanlarda MS riskinde düşme olması ve D vitamini düzeyinin MRG lezyonu ile ters orantılı olması bu tahmini desteklemektedir (82).

• **Diğer:** Sigara kullanımı MS gelişme riskini arttırmaktadır. Ayrıca MS hastalarında da hastalık progresyonuna yol açmaktadır (83). Doğum ayının risk

oluşturabileceği tartışmalı olmakla birlikte Mart, Nisan, Mayıs aylarında doğanlarda MS gelişme riski yüksek, Kasım, Aralık, Ocak ayında doğanlarda ise düşük bulunmuştur (84).

### 2.3.7. Multiple Sklerozun Klinik Belirtileri

Multiple sklerozun en önemli klinik özelliği belirtilerin aralıklar halinde gelmesidir. Hastalık ataklar halinde ilerler ve her ataktan sonra giderek daha az bir iyileşme gerçekleşir. Bazı hastalar, MS'in klinik semptomları görülmeden birkaç ay önce enerji kaybı, aşırı yorgunluk, kilo kaybı ve eklem-kas ağrılarının olduğunu belirtmişlerdir (85). Bir kısım MS hastasında ilk atağı geçirdikten sonra tam bir remisyon olabilir. Ancak bazılarında ise her biri tam bir remisyon ile biten birden fazla atak meydana gelebilir (81).

**Motor bulgular:** Hemiparezi, kuadriparezi, parapareziye göre oldukça sıkça rastlanır. Alt ekstremitede daha belirgindir, ısı veya egzersiz belirtileri kötüleştirir. Belirtiler ise; serebellar, duyuşsal ve piramidal yolların tutulumuna bağlı gelişir. Objektif kuvvet kaybı saptanmayan hastaların bile büyük bölümünde muayenede patoloji saptanabilir. Spazmlar ve spastisite yürüyüşü bozar ve dizabiliteye yol açar (86).

**Serebellar Bulgular:** Hastaların %30 kadarında serebellar tutulumu bağlı belirtiler izlenmektedir. Ataksi ve tremor başta olmak üzere dismetri, disdiadokinezi, dizartri görülebilir (87).

**Görsel Bulgu ve Belirtiler:** MS başlangıç semptomu %14-23 'lük bir oranda görsel bulgu ve belirtilerdir. En sık rastlanan bulgu olan optik nevritte genellikle tek taraflı görme kaybına göz hareketleriyle ağrı, fotofobi ve diplopi eşlik edebilmektedir. Nörolojik bakıda ise santral skotom ve görme keskinliğinde azalma saptanır (88).

**Kognitif Bozukluklar:** MS hastalarında kognitif bozukluklara %30-70 oranında rastlanmaktadır. Hafıza, dikkat ve konsantrasyonda bozulma sıkça görülür. Bunlara ek olarak depresyon, öfori, emosyonel instabilite ve problem çözme yetisinde güçlük görülebilir (89).

**Paroksizmal Bulgular:** Paroksizmal belirtiler MS için tipiktir. Saniyelerden 2 dakikaya sürebildiği belirtilmektedir. Bu bulguların demiyeline liflerin miyelinsiz liflerle komşuluğu sonrası uyarı algı yanılması sonucu oluştuğu ifade edilmektedir. Tonik

spazmlar genelde tek taraflıdır, piramidal traktusta herhangi bir yerden kaynaklanabilir bir gün içinde birden çok kereler tekrarlaması atak lehine kabul edilir. Lhermitte bulgusu, paroksizmal dizartri/ataksi, paroksizmal distoni, paroksizmal distoni, hemifasyal spazm, fasyal miyokimi de MS'de görülebilen paroksizmal bulgulardandır (90).

**Yorgunluk:** MS hastalarının %65-97'lik bölümü yorgunluk tariflemektedirler. Patofizyolojisi tam aydınlatılamamakla beraber demiyelinizasyona sekonder olduğu düşünülmektedir. PPMS hastalarında daha nadir görüldüğü ifade edilmektedir (90).

**Mesane ve Barsak İşlev Bozuklukları:** MS'li hastaların %80'inde mesane işlev bozukluğu saptanmıştır. Hastalar pollaküri, urge inkontinans ve idrar yapma güçlüğü tariflemektedirler. MS'de sıkça nörojenik mesane (mesane dolum/boşaltımda güçlük) görülür. Nörojen mesanede dolumdaki yetersizliğe daha sık rastlanmaktadır. Barsak işlev bozukluğu ise %60 oranında görülür. En sık rastlanan yakınma kabızlıktır. Diğer işlev bozuklukları ise ishal, gaz rahatsızlığı, kolon hareketlerinde azalma ileus ve irritabl barsak sendromudur (88).

**Cinsel İşlev Bozuklukları:** Cinsel işlev bozukluğu genellikle mesane sorunlarına eşlik eder. Organik ya da psikolojik nedenlere bağlı gelişebilir. En az cinsel işlev bozukluğunun RR-MS'de görüldüğü bildirilmiştir. Erkeklerin 1/3'ünde ereksiyon problemleri, kadınlarda ise vajinal kuruluk izlenir. Hastaların 2/3'ü libidoda azalma tariflemektedir. Depresyon, yorgunluk, duyu kusuru veya doğrudan nörolojik etkilenmeler tabloya katkıda bulunur (88).

**Epileptik Nöbetler:** MS hastalarında basit parsiyel nöbetler kompleks parsiyellere göre 2,8 kat sık izlenmiş olup kadın hastalarda erkeklere göre kompleks parsiyel nöbetler daha sıktır (130).

**Uyku Bozuklukları:** Uykuya dalma uykuyu sürdürme şeklindeki güçlükler MS'li popülasyonda normal kişilere göre 3 kat daha sık görülmektedir (91).

**Baş Ağrısı:** MS'de en sık migren tipi baş ağrısı görülmekle birlikte bu komorbiditenin nedeni açıklanamamıştır. Beyin sapı yerleşimli MS lezyonlarının migren tipi baş ağrısına yol açtığı bilinmektedir. Saplanıcı baş ağrısının MS atak belirteci olabileceği öngörülmüştür. MS hastalarında %5 oranında trigeminal nevrалji görülebilmektedir (91).

### 2.3.8. Multiple Sklerozda Tanı

Multiple skleroz tanısı hastanın klinik özelliklere göre konulmaktadır. Gerekli olduğu durumlarda ise tıbbi görüntüleme teknikleri ve diğer paraklinik araştırmalardan destek alınabilir. Tanılamadaki esas önemli nokta SSS'deki lezyonların ve neden oldukları klinik özelliklerin zaman içerisinde ve mekânda yayılımının gösterebilmesidir. Ayrıca klinik olarak aynı özelliklere sahip olabilecek diğer hastalıklardan dışlanmış olması gerekmektedir. Hastanın kesin MS tanısını almasını sağlayacak tek bir klinik gösterge veya labortuar bulgusu yoktur. Ve bu sebepten yıllardır tanı kriterleri belirlemeye çalışna çalışmalar vardır. Bu anlamda 1965 yılında ilk kez Schumacher paneli gerçekleştirilmiştir. 1983 yılında da Poser tanı kriterlerini belirlemiştir. 2001 yılında ise Mc Donald kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterler 2005, 2010 ve en son da 2017 yılında revize edilmiştir (Tablo 1). 2017 yılında yapılan revizyonda 2010 yılından farklı olarak MRG'da yayılım kriterleri kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonlar ile eş değeri olarak alınmıştır. MRG'de alanda yayılım kriterlerinde; semptomatik-aseptomatik ayırımı da kaldırılmıştır. BOS'da Oligoklonal bant (OKB) varlığı da zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır (92).

**Tablo 2.1.** Revize Mc Donald 2017 Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok (a)
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak (b)	Yok (a)
≥2 atak	1	SSS 'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG(c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG(d) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB(e) varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS' de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG(c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG(d) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB(e) varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

a : Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

b : Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümanete edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c : MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

d : MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

e : BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer. MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

### **2.3.9. Multiple Skleroz Alt tipleri**

2013 yılında ise MS'in klinik yönleri de değerlendirilerek KİS, RRMS ve PPMS olmak üzere üç başlık altında tanımlanmıştır. Tanımlamada özellikle hastalık aktivitesinin (atak gelişmesi, MRG de lezyon aktivitesi) veya hastalık ilerlemesi/özürlülüğün giderek artması gibi durumlar MS fenotiplerini belirlemede önem kazanmıştır. KİS MS alt tipi olarak değerlendirilirken RİS MS hastaları klinik belirti ve bulguları olmadığından bir MS fenotipi olarak değerlendirilmemiştir (7).

#### **2.3.9.1. Radyolojik İzole Sendrom (RİS)**

MS'e ait herhangi bir şikayet ya da bulgu olmadan, başka sebeplerden ötürü çekilen MR'da MS'i düşündüren lezyonların görülmesi durumudur (93). Yapılan çalışmalarda bu hastaların %45'inin 5 yılda MS tanısı aldıkları gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda yapılmış çok-merkezli bir çalışma, erkek cinsiyet ve spinal kord lezyonuna sahip RİS'lerin PPMS'e dönüşme riski olduğunu ve RİS'in MS spektrumunun biyolojik bir parçası olduğunu göstermiştir (94).

#### **2.3.9.2. Klinik İzole Sendrom (KİS)**

İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı ve serebellum tutulumu ve nadien hemisferik tutulum şeklinde klinik sunum olarak ortaya çıkan, MR'da MS'i düşündürten semptomatik ya da asemptomatik lezyonların gözlendiği, diğer alternatif tanıların yokluğunda; merkezi sinir sisteminin enflamatuvar-demyelinizan etkilenimli, ilk nörolojik tablosudur (95). Aslında PPMS alt tipi haricinde diğer tüm MS tipleri KİS ile başlamaktadır. Ancak her KİS MS'dönüşür diye bir genelleme yapılamaz. Araştırmalara göre BOS ve MRG negatif olduğu durumlarda beş sene içerisinde MS'e dönüşme olasılığı %30, BOS ve MRG'den biri pozitif olduğu durumlarda ise bu olasılık %50, BOS ve MRG'de ikisinin de pozitif olduğu durumlarda ise olasılık %80'lere varmaktadır. Görüntüleme yöntemlerindeki pozitif duruma karşı MS'e dönüşme oranının artmasından dolayı hastalarda riskler göz önüne alınmalı ve tetkik incelemesi önerilmektedir (95).

#### **2.3.9.3. Atak ve İyileşmelerle Giden MS (Relapsing-Remitting MS; RRMS)**

Tüm MS hastalarına bakıldığında %85 gibi bir oranla en fazla görülen alt tiptir. Sıklıkla günler ve haftalar boyunca (8-10 hafta) meydana gelen ve sonrasında tam ya da

kısmi bir iyileşme ile seyretmektedir. Bu alt tipte bulunan MS hastalarının klinik durumları ataklar arasında daha stabildir. Ataklarında hastalık çok hafif şekilde seyredabiliyorken nadiren de olsa yeti ve beceri kaybı da meydana gelebilir. RRMS alt tipi ilerleyen zamanlarda SPMS alt tipine dönüşebilir. Yapılan araştırmalara göre RRMS olgularının % 10-20'sinin PPMS'e, tedavisiz kalan hastaların büyük bir kısmında 10-20 yıl içerisinde SPMS'e dönüştüğü görülmüştür (96, 97).

#### **2.3.9.4. Sekonder Progresif MS (SPMS)**

Bu alt tipte olan hastalar önce RRMS formunda başlar. 2 veya 3 atak geçirdikten sonra da progresyon meydana gelir. RRMS alt tipinde yer alan hastaların 25 yıl boyunca takiplerinde yarından fazlasının sekonder faza geçtiği görülmüştür (98). SPMS, RRMS'e göre daha çok kalıcı engellilik nedenidir. Bazı araştırmacılar SSMS'in RRMS'in beklenen sonu olduğunu ve hatta RRMS'in devamı olabileceğini düşünmektedirler (99).

#### **2.3.9.5. Primer Progresif MS (PPMS)**

Primer progresif MS, hastalık başlangıcından itibaren ilerleyici dizabilite geliştiren nadiren geçici iyileşmeler içeren klasik relapsın görülmediği formdur. PPMS tanısı sadece hasta öyküsü üzerine konur ve PPMS'i, RRMS'den ayıran görüntüleme veya muayene bulguları yoktur. Tüm MS hastaları içinde %15 oranında görülür. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 40 yıl olup, RRMS ile başvuran hastaların ortalama yaşından yaklaşık 10 yıl daha büyüktür (49). Bazı kanıtlar, 40 yaşından sonra başlayan MS'in %60'ından fazlasının ilerleyici olduğunu göstermektedir (100). Relapsing-remitting MS'den farklı olarak, primer progresif MS erkeklerde ve kadınlarda eşit olarak görülür. Erkeklerde başlangıç yaşı ortalama 10 yıl daha erkendir (101).

En sık görülen klinik tablo, net seviye veren duyu kusuru olmayan asimetrik spastik paraparezi ile aylar veya yıllar içinde kötüleşen bir omurilik sendromudur. Daha az sıklıkla, ilerleyici serebellar ataksi nadiren bilişsel, beyin sapı veya görsel semptomlarla gelişir (49).

#### **2.3.10. Multiple Sklerozda Tedavi**

Günümüzde maalesef MS için tam koruyuculuğa sahip ya da tedavi edebilecek bir yöntem bulunmamaktadır. Yapılan birçok araştırmaya göre elde edilen tedavi seçenekleri, atakların meydana gelme sıklığını azaltmak, direk olarak meydana gelebilecek özürlüğü

önlemek, hastalık ile oluşan semptomların şiddetini hafifletmek, progrestonun neden olduğu özürlülüğü, sürekli kötülük halini önleme çalışmak ve fiziki olarak bireylerin yeteneklerini arttırmak ve oluşabilecek komplikasyonları önlemektir (68). Tüm bu belirtilenlere göre MS’de tedavi şekli 3 ana başlığa ayrılmaktadır. Bunlar atak tedavisi, koruyucu tedaviler, semptomlarla başa çıkabilme ve rehabilitasyondur (68).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma İzni ve Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurul tarafından onaylanmıştır (Karar no: 20/55). Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (EK 1). Çalışmaya katılan bireylerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır (EK 2).

#### 3.2. Çalışma Yeri

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'nde Kulak Burun Boğaz (KBB) Hastalıkları Anabilim Dalı, Odyoloji Ünitesi'nde yapılmıştır. Tüm katılımcılara uygulanacak olan odyolojik ve vestibüler testler pandemi koşullarına uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

#### 3.3. Katılımcılar

Çalışmaya Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'nde Nöroloji Anabilim Dalı'nda Revize McDonald 2017 kriterlerine göre MS tanısı almış 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar dahil edilmiştir. Katılımcılar, KİS, RRMS, SPMS, PPMS ve kontrol olmak üzere gruplandırılmıştır. Araştırma toplam 50 bireyden oluşmaktadır. Ayrıca çalışmaya dahil edilecek bireylerin hangi MS alt tipinde olacağı, Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından dahil edilme ve dışlama kriterlerine, radyolojik ve klinik özelliklerine, Revize McDonald 2017 kriterlerine göre belirlenmiştir. Çalışma tek kör bir çalışma olarak dizayn edilmiş olup kontrol grubu da Nöroloji Anabilim Dalı tarafından oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olan olgular
- Revize McDonald 2017 kriterlerine göre MS tanısının olması
- MR görüntüsü ve BOS örneği olması

Çalışma dışı bırakma kriterleri;

- 18 yaşından küçük olgular

- Ototoksik ilaç kullanım öyküsü olanlar
- Dış kulak, orta kulak ile ilgili anatomik problemi olan bireyler
- Otoskleroz hikayesi olan bireyler
- İletim tipi işitme kaybı olanlar
- Tanı almış başka nörolojik/otoimmün hastalığın olması
- Kulak cerrahisi öyküsü olanlar
- Boyun problemi olanlar
- Nöropsikiyatrik hastalığı olanlar
- Akustik travma öyküsü olanlar
- Kafa travması öyküsü olanlar
- Genel fiziksel kondisyon bozukluğu olanlar
- Yazılı izin alınamayanlar
- Hasta araştırmadan ayrılmak istediğinde

### **3.4. Çalışma Planı**

Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakma kriterlerine göre uygun olan bireyler değerlendirmeye alındıktan sonra ilk olarak demografik bilgiler formu Nöroloji Anabilim Dalı tarafından doldurulmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara öncelikle kulak burun boğaz muayenesi yapılmıştır. Ardından odyolojik inceleme, immitansmetrik değerlendirme, okulomotor testler (gaze fiksasyon testi, sakkadik test, pursuit testi, optokinetik test), VNG (videonistagmografi) ve vHIT uygulanmıştır. Ayrıca her bir bireye subjektif bir değerlendirme olan Dizziness Engellilik Envanteri uygulanmıştır.

### **3.5. Veri Toplama Yöntemi**

#### **3.5.1. Demografik Bilgiler Formu**

Bu form araştırmacı tarafından hastaya ait bilgileri elde edebilmek için oluşturulmuştur (EK-2). Bu form katılımcı dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun ise Nöroloji Anabilim Dalı tarafından yüz yüze doldurulmuştur. Bu form, katılımcının adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, MS lezyon yeri, MS lezyon boyutu, MS alt tipi, kullandığı ilaç ve hastalık süresi gibi soruların yer aldığı bir bilgi formudur. Araştırmacı katılımcılara

uygulayacağı testleri yapmadan önce doldurulan formu görmemiştir. Böylece katılımcının hangi grupta olduğu hakkında bir fikre sahip olmamıştır.

### **3.5.2. Akustik İmmitansmetrik Değerlendirme**

Ölçümde (Interacoustic AT235 Danimarka) 226 Hz probe tone kullanıldı. Tüm katılımcıların (sağ/sol kulak) orta kulak basınçları 226 Hz'lik prob ton kullanılarak hava basıncı +200 ile -400 daPa arasında değiştirilerek kayıt yapılmıştır. Ayrıca 500-4000 Hz'de ipsilateral ve kontralateral akustik refleks eşikleri de (ARE) belirlendi.

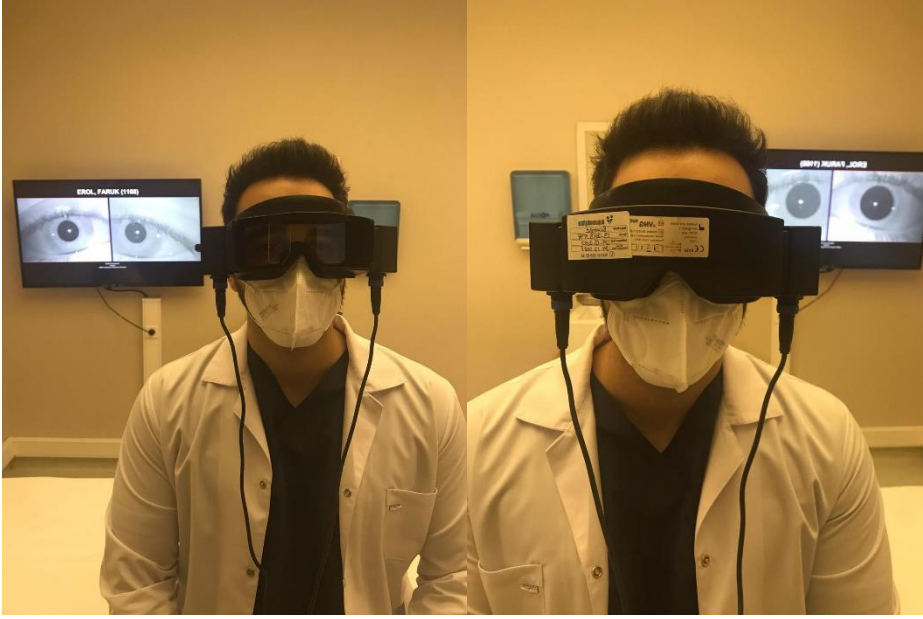
### **Odyolojik Değerlendirme**

Saf ses odyometri testinde Interacoustics-Clinical Audiometer AC40 cihazı kullanıldı. TDH-39P Telephonic HB-7 kulaklık, Circumaural kulaklık (HDA 280) ve Radioear B71 kemik vibratörü kullanılarak gerçekleştirildi. Katılımcıların hava yolu işitme düzeyleri standart sessiz kabinde 250-8000 Hz'de ve yüksek frekans 10000, 12000, 14000 ve 16000 Hz'de, kemik yolu işitme düzeyleri ise 500-4000 Hz'de, ascending-decending tekniği kullanılarak belirlendi. Ascending-decending tekniğinde, eşik bulunana kadar 10 dB azaltılıp, 5 dB artırılarak eşik belirlendi. Konuşmayı alma eşiği, üç heceli kelime listeleri kullanılarak belirlendi. Konuşmayı alma eşiğinin üzerine 40 dB Sensation Level (SL) eklenerek hastaya rahat duyup duyamadığı soruldu. Hastanın en rahat duyabildiği seviye tespit edilerek 25 kelimelik tek heceli izofonik kelime listeleri okundu ve konuşmayı ayırt etme skoru yüzde olarak hesaplandı.

### **Vestibüler Değerlendirme**

#### **3.5.2.1. Videonistagmografi (VNG)**

Gaze testleri (horizontal ve vertikal), okulomotor testler, spontan nistagmus testi, head shake testi ve pozisyonel testler VNG cihazı (Biomed eVNG USB, Biomedizinische Technik, Germany) kullanılarak kaydedilmiştir.



**Şekil 3.1.** VNG testi ile vestibüler sistemin değerlendirilmesi

### **3.5.2.1.1. Okulomotor Testler**

#### **3.5.2.1.1.1. Gaze Testi**

Katılımcılar ekran tam karşısına gelecek şekilde oturtuldu. Ekran ile katılımcı arasında 1m mesafe olmasına dikkat edildi. Bireylerden ekran üzerinde sağa - sola ya da aşağı - yukarı 20 derecelik açılarla hareket eden hedefe eşzamanlı ve sabit bakması istendi. Sabit bakışlardaki nistagmusun varlığı değerlendirildi.

#### **3.5.2.1.1.2. Pursuit Test (Sinüzoidal Test)**

Bireylerden ekran üzerinde farklı hızlarda horizontal düzlemde periyodik olarak sağa ve sola doğru giden hedefi başını hareket ettirmeden aynı anda takip etmesi istendi. 0.1 Hz hızındaki takip 40 sn, 0.2 Hz 20 sn, 0.4 Hz 15 sn kayıt altına alındı. Tüm hızlarda her iki göz için ayrı ayrı kazanç ve asimetri değerlendirildi.

#### **3.5.2.1.1.3. Sakkadik Test**

Bireylerden başını hareket ettirmeksizin ekran üzerinde horizontal düzlemde farklı yerlerde ard arda beliren 30 sıçramaya eş zamanlı bakması istendi. Hız, doğruluk ve latans değerlendirildi.

#### **3.5.2.1.1.4. Optokinetik Test**

Bireylerden ekran üzerinde ard arda sağdan sola ve soldan sağa doğru hareket eden hedefleri başını hareket ettirmeksizin gözleriyle sayması istendi. Her bir yönde görsel uyaranlar 30°/sn hızla 15 sn sunuldu. Bireylere yönerge verilirken ortadan geçen hedefe odaklanması ve ardından gelen hedefleri sayması istendi.

#### **3.5.2.1.2. Spontan Nistagmus**

Bireylerden gözlük kapatıldıktan sonra içindeki kırmızı ışığa gözlerini ayırmaksızın 20 sn bakması, ışık söndükten sonra gözlerini fazla hareket ettirmeden 30 sn gözleri açık beklemesi istendi. Test sırasında spontan nistagmus varlığı incelendi.

#### **3.5.2.1.3. Baş Sallama Testi**

Katılımcı oturur pozisyonda iken gözlük takıldı. Gözlerin fikse olmaması için gözlüğün kapağı kapatıldı. Baş 30 derece öne doğru eğildi. Böylece lateral SSK'ların yere paralel olması sağlandı. Test 2 basamak şeklinde uygulandı. İlki baş 20 sn boyunca yaklaşık 2 Hz hızında 15-20 derecelik açılar yapıcak şekilde baş sağa sola sallandı. Diğer aşamada ise baş sallama hareketini sonlandırdıktan sonra katılımcıdan baş ve gözlerini sabitleme istendi. Bu kısımda nistagmus varlığına bakıldı.

#### **3.5.2.1.4. Pozisyonel Testler**

Pozisyonel testlere başlamadan önce katılımcılara bilgilendirme yapıldı. İlk olarak vertikal SSK'ların için Dix Hallpike testi uygulandı. Bu testte katılımcının ayakları sedyeye doğru uzatılarak oturma pozisyonuna getirildi. Ardından değerlendirilecek SSK'a göre katılımcının başı sağa veya sola doğru 45 derecelik açı olacak şekilde hızlıca geriye doğru yatırıldı. Ve bu pozisyonda iken baş 30 derecelik ekstansiyona getirildi. Pozisyon korunarak 1 dakika boyunca beklenirken pozisyonel nistagmus varlığı değerlendirildi. Ve başın açısı bozulmadan katılımcı kaldırıldı.

Lateral SSK'ların değerlendirilmesinde Head roll testi uygulandı. Bu testte katılımcı sırt üstü yatar pozisyonda iken başı 30° fleksiyona getirildi. Katılımcının bu pozisyonu bozulmadan baş önce sağa 90° ardından orta hatta ve son olarak da sola 90° açı yapıcak şekilde başı hareket ettirildi. Belirtilen 3 pozisyonda da baş 1 dakika beklenerek pozisyonel nistagmus varlığı değerlendirildi.

### 3.5.3. Baş Savurma Testi (vHIT)

Test İnteracoustics EyeSeeCam vHIT bilgisayar programı ve video kamera monte edilmiş özel gözlük kullanılarak yapıldı. Katılımcı en az 1 metre uzağa ve yaklaşık 90 cm yüksekliğe yerleştirilmiş bir hedefe bakması istendi. Gz ve baş kalibrasyonu yapıldıktan sonra teste başlandı. Bu sırada başa impulslar verirken gözlüğü oynatmamaya dikkat edildi. Hastalardan da boyun kaslarını kasmaması ve baş hareketlerinin araştırmacı tarafından yapılacağı, kendilerinin pasif olarak hareket ettirmemeleri gerektiği belirtildi. nce horizontal SSK'ları test etmek için baş 30° aşağıya eğilir ve lateral düzlemde düzensiz aralık ve taraflar ile 15-20° lik uyarılar ile vrildi. Vertikal kanalların test edilmesinde aynı dzlemliler çalışan kanalların uyarımı sağlandı. Bu amaçla baş sağa yaklaşık 35-45 derece vrildikten sonra aşağı ve yukarı uyarılar verilerek sol anterior sağ posterior (left anterior right posterior LARP) SSK'lar test edildi. Benzer şekilde sola döndürülerek sağ anterior sol posterior (right anterior left posterior RALP) SSK'lar test edildi. Gzlkteki sensör yardımıyla baş ve gözün hareket hızları llerek kayıt edildi. Ve VOR kazançlarının ve asimetri değerleri analiz edildi. Ayrıca sakkad varlığı veya yokluğuna da bakıldı.



şekil 3.2. vHIT testi ile vestibüler sistemin değerlendirilmesi

### 3.5.4. Baş Dönmesi Engellilik lği

Ölçek baş dönmesi olan kişilerde yaşam kalitesini fiziksel, fonksiyonel ve duygusal olarak değerlendirmektedir. 25 maddeden oluşmaktadır. Katılımcılar ölçekte yer alan sorulara ‘‘evet’’, ‘‘bazen’’, ve ‘‘hayır’’ şeklinde yanıtlandırmaktadır. Bu yanıtlar 4, 2 ve 0 puan üzerinden hesaplanır. Fiziksel alt grup 7 sorudan oluşup maksimum 28 puan, duygusal alt grup maksimum 36 puan ve fonksiyonel alt grup ise maksimum 36 puan olup ölçekten maksimum 100 puan alınmaktadır. Ölçekte elde edilen puanın yüksek olması, hastanın

yaşadığı baş dönmesinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin fazla olduğu anlamına gelmektedir.

### 3.5.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizleri SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 26 programı ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen verilerde grup olarak bakıldığında kişi sayısı 10'dur. Bu durumda araştırmanın analizinde parametrik olmayan test yöntemleri kullanılmıştır (102). Karşılaştırma testleri için istatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0,05 olarak belirlendi. Parametrik olmayan verilerde medyan değerleri, değişkenlere ait değerler ise sayı ve yüzdeler verilmiştir.

Bağımsız ikili grupların karşılaştırılmasında; normallik varsayımı sağlanmadığından Mann Whitney Testi uygulanmıştır. Bağımlı ikili grupların karşılaştırılmasında ise Wilcoxon Testi uygulanmıştır.

Bağımsız çoklu gruplar ile yapılan karşılaştırmalarda ise Kruskal Wallis Testi uygulanmış. Birbirleri arasında fark olan gruplarda istatistiksel olarak meydana gelen farkın hangi gruplardan arasında kaynaklandığını belirlemek için ikili karşılaştırmalar ( $p < 0,05$ ) Mann Whitney Testi ile gerçekleştirilmiştir. Analizin bu basamağında karşılaştırma sayısının artmasından dolayı p değerinde de artış olacağından Bonferroni düzeltmeli p değerinden yararlanılmıştır ve “(0,05/ikili karşılaştırma)” ile hesaplanmıştır (103).

Araştırmada grup sayısı 5'tir ve karşılaştırma sayısı da 2 olduğundan  $\binom{5}{2} = 10$ ,  $\alpha_{BD} = 0,05/10 = 0,005$  olarak hesaplama yapılmıştır. Kruskal-Wallis testinin ardından Mann-Whitney testi ile de belirlenen p değerleri 0,005 değeri ile kıyaslanarak sonuca varılmıştır.

Ölçüm değerleri arasındaki ilişkiye belirlemek için korelasyon analizi uygulanmıştır. Bu ilişki katsayıları -1 ile +1 arasında değişiklik göstermektedir. İşaretlerde ilişkinin yönünü göstermektedir. -1'e ve +1'e doğru yaklaşırken ilişkinin kuvvetinde artış olurken 0'a yaklaştıkça ilişkinin kuvvetinde azalma meydana gelmektedir. Bulguların değerlendirilmesinde genellikle kullanılan değerler; 0,00 – 0,19 ilişki yok (önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki), 0,20 – 0,39 zayıf ilişki, 0,40 – 0,69 orta düzeyde ilişki, 0,70 – 0,89 kuvvetli ilişki, 0,90 – 1,00 çok kuvvetli ilişki şeklinde yorumlanır (102). Verilerde normal dağılım göstermediğinden “Sperman Sıra Korelasyon Katsayısı” ndan yararlanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ise 2\*2 çapraz tablolar yapılarak ki-kare ( $\chi^2$ ) testi analizi uygulanmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'nde Nöroloji Anabilim Dalı'nda Revize McDonald 2017 kriterlerine göre MS tanısı almış 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar dahil edilmiştir. Katılımcılar, KİS, RRMS, SPMS, PPMS ve kontrol grubu olmak üzere gruplandırılmıştır. Araştırma toplam 50 bireyden oluşmaktadır.

### 4.1. Demografik Değişkenler ile MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların demografik bilgileri cinsiyet, eğitim durumu, MS lezyon yeri, kullandığı ilaç türleri yönünden değerlendirilmiştir. MS alt tipleri arasında demografik bilgiler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

### 4.2. Hava Yolu İşitme Eşikleri ile MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların sağ ve sol kulak 125-16000 Hz frekansları açısından gruplar arasında fark olup olmadığı analiz edilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların sağ kulakta yapılan 125 Hz, 500 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 12000 Hz ve 16000 Hz frekanslarına ait işitme eşikleri ölçümleri ile gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ , Kruskal Wallis testi).

Grup içi ikili karşılaştırmalarda, sağ kulakta PPMS ve kontrol grubu arasında 250 Hz, 1000 Hz ve 6000 Hz frekanslarının işitme eşiklerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,005$ ). SPMS ve kontrol grubu arasında ise 6000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz ve 14000 Hz frekanslarının işitme eşiklerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,005$ ). Ancak diğer frekanslarda gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır ( $p>0,005$ , Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Sağ Kulaktaki Hava Yolu İşitme Eşiklerine Göre MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ort ± ss	M	Enk	Enb	p Değeri
125 hz sağ hava	Klinik İzole	11 ± 7,38	10,00	0	25	0,053
	Relapsing Remitting	8 ± 6,75	5,00	0	25	
	Primer Progresif	16 ± 7,38	15,00	5	25	
	Sekonder Progresif	15,5 ± 8,64	12,50	5	35	
	Kontrol	6,5 ± 4,12	7,50	0	10	
250 hz sağ hava	Klinik İzole	14 ± 11,01	10,00	5	40	0,008*
	Relapsing Remitting	9,5 ± 4,97	10,00	5	20	
	Primer Progresif	16 ± 10,22	15,00	5	40	
	Sekonder Progresif	15 ± 7,82	15,00	5	25	
	Kontrol	5,5 ± 1,58	5,00	5	10	
500 hz sağ hava	Klinik İzole	14 ± 9,94	10,00	5	30	0,073
	Relapsing Remitting	11 ± 6,15	10,00	5	25	
	Primer Progresif	14 ± 7,75	15,00	5	25	
	Sekonder Progresif	13,5 ± 8,51	10,00	5	25	
	Kontrol	6 ± 2,11	5,00	5	10	
1000 hz sağ hava	Klinik İzole	12 ± 7,15	10,00	5	25	0,048*
	Relapsing Remitting	9 ± 5,16	10,00	0	15	
	Primer Progresif	17,5 ± 11,12	15,00	5	45	
	Sekonder Progresif	12 ± 7,53	10,00	5	30	
	Kontrol	7,5 ± 2,64	7,50	5	10	
2000 hz sağ hava	Klinik İzole	10 ± 10,8	5,00	0	35	0,058
	Relapsing Remitting	6,5 ± 4,74	5,00	0	15	
	Primer Progresif	14,5 ± 13,43	10,00	0	45	
	Sekonder Progresif	8 ± 8,56	5,00	0	30	
	Kontrol	3 ± 3,5	2,50	0	10	
4000 hz sağ hava	Klinik İzole	15 ± 18,41	10,00	0	65	0,053
	Relapsing Remitting	14,5 ± 8,96	10,00	5	30	
	Primer Progresif	22 ± 15,31	17,50	5	50	
	Sekonder Progresif	28 ± 17,98	22,50	5	50	
	Kontrol	8 ± 2,58	10,00	5	10	
6000 hz sağ hava	Klinik İzole	16,5 ± 17	10,00	0	55	0,008*
	Relapsing Remitting	14 ± 10,22	12,50	0	35	
	Primer Progresif	24 ± 15,95	22,50	5	55	
	Sekonder Progresif	35,5 ± 26,19	35,00	5	90	
	Kontrol	7,5 ± 4,86	5,00	5	20	
8000 hz sağ hava	Klinik İzole	19 ± 18,68	12,50	0	50	0,011*
	Relapsing Remitting	17,5 ± 11,61	15,00	0	40	
	Primer Progresif	25,5 ± 14,99	22,50	5	50	

	<b>Sekonder Progresif</b>	41,5 ± 28,48	37,50	5	90	
	<b>Kontrol</b>	10,5 ± 6,43	10,00	5	25	
<b>10000 hz sağ hava</b>	<b>Klinik İzole</b>	27 ± 16,02	20,00	10	55	<b>0,009*</b>
	<b>Relapsing Remitting</b>	24 ± 11,5	22,50	10	50	
	<b>Primer Progresif</b>	32 ± 14,18	27,50	15	55	
	<b>Sekonder Progresif</b>	42 ± 20,03	42,50	15	70	
	<b>Kontrol</b>	18 ± 6,32	15,00	15	35	
<b>12000 hz sağ hava</b>	<b>Klinik İzole</b>	30 ± 15,63	22,50	15	50	0,086
	<b>Relapsing Remitting</b>	26,5 ± 12,92	22,50	15	55	
	<b>Primer Progresif</b>	32,5 ± 17,83	27,50	15	65	
	<b>Sekonder Progresif</b>	40,5 ± 18,48	42,50	15	65	
	<b>Kontrol</b>	20 ± 7,45	20,00	15	40	
<b>14000 hz sağ hava</b>	<b>Klinik İzole</b>	35,5 ± 19,36	22,50	20	65	<b>0,045*</b>
	<b>Relapsing Remitting</b>	27,5 ± 13,59	22,50	15	55	
	<b>Primer Progresif</b>	34,5 ± 16,74	25,00	20	65	
	<b>Sekonder Progresif</b>	36,5 ± 12,26	37,50	20	55	
	<b>Kontrol</b>	23 ± 9,49	20,00	20	50	
<b>16000 hz sağ hava</b>	<b>Klinik İzole</b>	35 ± 17,8	27,50	15	65	0,051
	<b>Relapsing Remitting</b>	32,5 ± 12,53	30,00	15	55	
	<b>Primer Progresif</b>	36 ± 16,3	35,00	15	60	
	<b>Sekonder Progresif</b>	38 ± 15,85	42,50	15	60	
	<b>Kontrol</b>	21 ± 12,43	15,00	15	55	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, ENK; en küçük değer, ENB; en büyük değer, p<sub>1</sub>; Kruskal Wallis testi anlamlılık değeri, \*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların sol kulakta yapılan 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz ve 16000 Hz frekanslarına ait işitme eşikleri ölçümleri ile gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05, Kruskal Wallis testi).

Grup içi ikili karşılaştırmalarda ise sol kulakta PPMS ve kontrol grubu arasında 2000 Hz frekansının işitme eşisindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,005). SPMS ve kontrol grubu arasında ise 1000 Hz, 8000 Hz ve 10000 Hz frekanslarının işitme eşiklerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,005). Ancak diğer frekanslarda gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır (p>0,005, Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Sol Kulaktaki Hava Yolu İşitme Eşiklerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ort ± ss	M	Enk	Enb	p Değeri
125 hz sol hava	Klinik İzole	11,5 ± 5,8	10,00	5	20	0,113
	Relapsing Remitting	8 ± 5,87	5,00	0	20	
	Primer Progresif	18,5 ± 14,92	15,00	5	55	
	Sekonder Progresif	11,5 ± 6,26	10,00	5	25	
	Kontrol	6 ± 3,16	5,00	5	15	
250 hz sol hava	Klinik İzole	12,5 ± 5,89	10,00	5	20	0,078
	Relapsing Remitting	9 ± 5,16	10,00	0	15	
	Primer Progresif	18 ± 14,94	15,00	0	55	
	Sekonder Progresif	13 ± 4,22	15,00	5	20	
	Kontrol	7 ± 4,83	7,50	0	15	
500 hz sol hava	Klinik İzole	15,5 ± 8,32	17,50	0	30	0,090
	Relapsing Remitting	12 ± 5,37	10,00	5	20	
	Primer Progresif	19 ± 20,92	15,00	0	75	
	Sekonder Progresif	13 ± 3,5	12,50	10	20	
	Kontrol	7 ± 6,75	10,00	0	20	
1000 hz sol hava	Klinik İzole	12,5 ± 7,55	10,00	5	25	0,003*
	Relapsing Remitting	7 ± 5,87	5,00	0	15	
	Primer Progresif	19,5 ± 22,66	15,00	0	80	
	Sekonder Progresif	14,5 ± 6,85	15,00	5	25	
	Kontrol	4 ± 2,11	5,00	0	5	
2000 hz sol hava	Klinik İzole	11,5 ± 11,07	10,00	0	40	0,008*
	Relapsing Remitting	5 ± 4,71	5,00	0	15	
	Primer Progresif	20 ± 21,47	10,00	0	70	
	Sekonder Progresif	10,5 ± 8,64	7,50	0	25	
	Kontrol	3,5 ± 2,42	5,00	0	5	
4000 hz sol hava	Klinik İzole	16 ± 14,3	12,50	0	50	0,061
	Relapsing Remitting	10 ± 9,13	10,00	0	25	
	Primer Progresif	27 ± 20,84	22,50	0	70	
	Sekonder Progresif	27 ± 18,59	25,00	5	65	
	Kontrol	8,5 ± 7,09	10,00	0	25	
6000 hz sol hava	Klinik İzole	14 ± 11,25	10,00	5	40	0,059
	Relapsing Remitting	16,5 ± 9,44	15,00	5	35	
	Primer Progresif	28 ± 21,76	22,50	5	75	
	Sekonder Progresif	34,5 ± 21,53	35,00	10	75	
	Kontrol	11 ± 9,07	10,00	5	35	
8000 hz sol hava	Klinik İzole	16 ± 9,07	12,50	5	30	0,013*
	Relapsing Remitting	21 ± 11,74	17,50	5	40	
	Primer Progresif	31 ± 25,36	27,50	5	85	
	Sekonder Progresif	36,5 ± 24,27	37,50	5	80	
	Kontrol	10,5 ± 10,92	5,00	5	40	
10000 hz sol hava	Klinik İzole	22 ± 12,52	17,50	10	45	0,005*
	Relapsing Remitting	24,5 ± 9,56	20,00	15	45	
	Primer Progresif	33,5 ± 20,55	30,00	10	75	
	Sekonder Progresif	40,5 ± 19,64	45,00	10	70	
	Kontrol	16,5 ± 10,55	15,00	10	45	
12000 hz sol hava	Klinik İzole	28,5 ± 11,56	27,50	15	50	0,065

	<b>Relapsing Remitting</b>	27 ± 9,78	25,00	15	45	
	<b>Primer Progresif</b>	34,5 ± 19,64	32,50	15	65	
	<b>Sekonder Progresif</b>	40 ± 18,26	47,50	15	60	
	<b>Kontrol</b>	20 ± 9,43	15,00	15	45	
<b>14000 Hz sol hava</b>	<b>Klinik İzole</b>	38,5 ± 17,65	27,50	20	60	0,318
	<b>Relapsing Remitting</b>	28,5 ± 13,13	27,50	10	55	
	<b>Primer Progresif</b>	35,5 ± 17,07	32,50	15	65	
	<b>Sekonder Progresif</b>	36,5 ± 14,35	37,50	20	60	
	<b>Kontrol</b>	26,5 ± 10,55	25,00	20	55	
<b>16000 Hz sol hava</b>	<b>Klinik İzole</b>	37 ± 17,03	32,50	15	65	0,074
	<b>Relapsing Remitting</b>	31 ± 14,49	27,50	10	60	
	<b>Primer Progresif</b>	35,5 ± 18,63	30,00	10	65	
	<b>Sekonder Progresif</b>	36,5 ± 16,34	42,50	15	60	
	<b>Kontrol</b>	20,5 ± 14,62	15,00	10	60	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, ENK; en küçük değer, ENB; en büyük değer, p<sub>1</sub>; Kruskal Wallis testi anlamlılık değeri, \*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı

### 4.3. Kemik Yolu Eşiklerin MS Alt Tipleri Arasında Karşılaştırılması

Tüm katılımcıların bilateral 500-4000 Hz frekanslarında kemik yolu işitme eşikleri belirlenmiştir. Sağ ve sol kulakta 500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz frekanslarında ölçülen işitme eşikleri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05, Kruskal Wallis testi) (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Grup içi ikili karşılaştırmalarda sağ kulakta SPMS ve kontrol grubu arasında 4000 Hz frekansındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,005). Ancak diğer frekanslarda gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,005, Tablo 4.4).

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların konuşmayı alma eşiği, konuşmayı ayırt etme skoru, MCL ve UCL değerleri belirlenmiştir (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6.). Ve belirlenen bu değerler ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05, Kruskal Wallis testi).

**Tablo 4.3.** Sağ Kulaktaki Kemik Yolu İşitme Eşiklerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ort ± ss	M	Enk	Enb	p Değeri
500 Hz sağ kemik	Klinik İzole	9 ± 5,16	10,00	0	15	0,054
	Relapsing Remitting	9 ± 3,94	10,00	5	15	
	Primer Progresif	11 ± 8,1	10,00	0	30	
	Sekonder Progresif	8 ± 4,83	7,50	0	15	
	Kontrol	3,5 ± 3,37	5,00	0	10	
1000 Hz sağ kemik	Klinik İzole	8,5 ± 4,12	7,50	5	15	0,052
	Relapsing Remitting	6 ± 3,16	5,00	0	10	
	Primer Progresif	14 ± 13,7	10,00	5	50	
	Sekonder Progresif	8 ± 4,83	7,50	0	15	
	Kontrol	5 ± 0	5,00	5	5	
2000 Hz sağ kemik	Klinik İzole	8 ± 6,75	5,00	0	20	0,051
	Relapsing Remitting	4,5 ± 2,84	5,00	0	10	
	Primer Progresif	14 ± 15,95	10,00	0	55	
	Sekonder Progresif	6,5 ± 7,09	5,00	0	25	
	Kontrol	3 ± 2,58	5,00	0	5	
4000 Hz sağ kemik	Klinik İzole	11,5 ± 14,15	7,50	0	50	0,017*
	Relapsing Remitting	7,5 ± 6,77	7,50	0	20	
	Primer Progresif	18,5 ± 16,51	12,50	0	50	
	Sekonder Progresif	18 ± 14,18	15,00	5	45	
	Kontrol	4 ± 3,16	5,00	0	10	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, ENK; en küçük değer, ENB; en büyük değer, p<sub>1</sub>; Kruskal Wallis testi anlamlılık değeri, \*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

**Tablo 4.4.** Sol Kulaktaki Kemik Yolu İşitme Eşiklerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ort ± ss	M	Enk	Enb	p Değeri
500 Hz sol kemik	Klinik İzole	10 ± 5,27	10,00	0	15	0,052
	Relapsing Remitting	7,5 ± 3,54	5,00	5	15	
	Primer Progresif	14 ± 15,24	10,00	0	55	
	Sekonder Progresif	8 ± 4,83	7,50	0	15	
	Kontrol	3,5 ± 3,37	5,00	0	10	
1000 Hz sol kemik	Klinik İzole	8,5 ± 4,12	7,50	5	15	0,065
	Relapsing Remitting	5,5 ± 3,69	5,00	0	10	
	Primer Progresif	15 ± 14,91	10,00	5	55	
	Sekonder Progresif	9 ± 5,16	10,00	0	15	
	Kontrol	5 ± 0	5,00	5	5	
2000 Hz sol kemik	Klinik İzole	8 ± 7,15	5,00	0	20	0,055
	Relapsing Remitting	4 ± 3,16	5,00	0	10	
	Primer Progresif	16 ± 18,23	10,00	0	60	
	Sekonder Progresif	7,5 ± 7,55	5,00	0	25	
	Kontrol	2,5 ± 2,64	2,50	0	5	
4000 Hz sol kemik	Klinik İzole	13 ± 14,57	10,00	0	50	0,057
	Relapsing Remitting	7,5 ± 6,77	7,50	0	20	
	Primer Progresif	20,5 ± 19,07	12,50	0	60	
	Sekonder Progresif	24 ± 17,92	20,00	5	55	
	Kontrol	5,5 ± 5,5	5,00	0	20	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, ENK; en küçük değer, ENB; en büyük değer, p<sub>1</sub>; Kruskal Wallis testi anlamlılık değeri, \*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır

**Tablo 4.5.** Sağ Kulaktaki Konuşma Testlerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ort ± ss	M	Enk	Enb	p Değeri
Konuşmayı alma eşiği	Klinik İzole	23 ± 3,5	22,50	20	30	0,071
	Relapsing Remitting	20,5 ± 4,38	20,00	15	25	
	Primer Progresif	27 ± 10,59	25,00	10	50	
	Sekonder Progresif	24 ± 3,94	25,00	20	30	
	Kontrol	18,5 ± 4,74	20,00	10	25	
Konuşmayı ayırt etme skoru	Klinik İzole	94,4 ± 2,8	96,00	88	96	0,066
	Relapsing Remitting	96,4 ± 3,5	96,00	92	100	
	Primer Progresif	92,4 ± 6,1	94,00	80	100	
	Sekonder Progresif	92 ± 4,22	92,00	84	96	
	Kontrol	96,8 ± 2,53	96,00	92	100	
MCL	Klinik İzole	63 ± 3,5	62,50	60	70	0,051
	Relapsing Remitting	60,5 ± 4,38	60,00	55	65	
	Primer Progresif	67 ± 10,59	65,00	50	90	
	Sekonder Progresif	64 ± 3,94	65,00	60	70	
	Kontrol	58,5 ± 4,74	60,00	50	65	
UCL	Klinik İzole	110 ± 0	110,00	110	110	1,000
	Relapsing Remitting	110 ± 0	110,00	110	110	
	Primer Progresif	110 ± 0	110,00	110	110	
	Sekonder Progresif	110 ± 0	110,00	110	110	
	Kontrol	110 ± 0	110,00	110	110	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, ENK; en küçük değer, ENB; en büyük değer, p<sub>1</sub>; Kruskal Wallis testi anlamlılık değeri, \*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

**Tablo 4.6.** Sol Kulaktaki Konuşma Testlerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ort ± ss	M	Enk	Enb	p Değeri
Konuşmayı alma eşiği	Klinik İzole	23,5 ± 5,3	20,00	20	35	0,052
	Relapsing Remitting	18,5 ± 4,74	20,00	10	25	
	Primer Progresif	27,5 ± 13,18	25,00	15	60	
	Sekonder Progresif	22,5 ± 5,4	20,00	15	35	
	Kontrol	18,5 ± 2,42	20,00	15	20	
Konuşmayı ayırt etme skoru	Klinik İzole	94,4 ± 2,8	96,00	88	96	0,169
	Relapsing Remitting	96,4 ± 2,95	96,00	92	100	
	Primer Progresif	91,6 ± 7,88	94,00	72	100	
	Sekonder Progresif	93,2 ± 6,27	96,00	80	100	
	Kontrol	96,4 ± 1,26	96,00	96	100	
MCL	Klinik İzole	63 ± 4,22	60,00	60	70	0,062
	Relapsing Remitting	58,5 ± 4,74	60,00	50	65	
	Primer Progresif	67,5 ± 13,18	65,00	55	100	
	Sekonder Progresif	62,5 ± 5,4	60,00	55	75	
	Kontrol	58,5 ± 2,42	60,00	55	60	
UCL	Klinik İzole	110 ± 0	110,00	110	110	1,000
	Relapsing Remitting	110 ± 0	110,00	110	110	
	Primer Progresif	110 ± 0	110,00	110	110	
	Sekonder Progresif	110 ± 0	110,00	110	110	
	Kontrol	110 ± 0	110,00	110	110	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, ENK; en küçük değer, ENB; en büyük değer, p<sub>1</sub>; Kruskal Wallis testi anlamlılık değeri, \*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

#### 4.4. Okulomotor Testler ile MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması

Çalışmada yer alan hiçbir hastada gaze testi sonucunda nistagmus gözlenmemiştir (p>0,05). Tüm katılımcılarda sakkad, pursuit ve optokinetik testindeki patoloji varlığı ile gruplar arası ilişki karşılaştırılmıştır. Sakkad testinde PPMS alt tipindeki patoloji varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05, Tablo 4.7). Pursuit testindeki patoloji varlığı ise kontrol grubuna göre RRMS ve PPMS gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05, Tablo 4.7). Hiçbir MS alt tipinde optokinetik testte patoloji saptanmamıştır (p>0,05, Tablo 4.7). Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılarda Spontan Nistagmus ve Baş Sallama Testi, Anterior Kanal değerlendirmesi yapılmış ve hiçbir MS alt tipinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

**Tablo 4.7.** Okülomotor Testlerin Sonuçlarına Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Değişkenler			Ms alt tipi					p Değeri
			linik izole	relapsing remitting	primer progresif	sekonder progresif	kontrol	
Sakkad Hız	Normal	n	10 <sub>a</sub>	7 <sub>a, b</sub>	4 <sub>b</sub>	8 <sub>a, b</sub>	10 <sub>a</sub>	0,006*
		%	100,0	70,0	40,0	80,0	100,0	
Pursuit Kazanç	Patolojik	n	0 <sub>a</sub>	3 <sub>a, b</sub>	6 <sub>b</sub>	2 <sub>a, b</sub>	0 <sub>a</sub>	
		%	0,0	30,0	60,0	20,0	0,0	
Optokinetik Asimetri	Normal	n	8 <sub>a, b</sub>	4 <sub>b</sub>	3 <sub>b</sub>	5 <sub>a, b</sub>	10 <sub>a</sub>	0,007*
		%	80,0	40,0	30,0	50,0	100,0	
Sakkad Hız	Patolojik	n	2 <sub>a, b</sub>	6 <sub>b</sub>	7 <sub>b</sub>	5 <sub>a, b</sub>	0 <sub>a</sub>	
		%	20,0	60,0	70,0	50,0	0,0	
Optokinetik Asimetri	Normal	n	10 <sub>a</sub>	7 <sub>a</sub>	7 <sub>a</sub>	7 <sub>a</sub>	10 <sub>a</sub>	0,12
		%	100,0	70,0	70,0	70,0	100,0	
Pursuit Kazanç	Patolojik	n	0 <sub>a</sub>	3 <sub>a</sub>	3 <sub>a</sub>	3 <sub>a</sub>	0 <sub>a</sub>	
		%	0,0	30,0	30,0	30,0	0,0	

n; sayı, %; yüzde, \*p<0,05; Satırlarda yer alan farklı harfler iki grup arasında fark olduğunu göstermekte iken aynı harfler ise fark olmadığını göstermektedir p;  $\chi^2$  testi değeri

#### 4.5. Pozisyonel Testler ile MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen katılımcılarda sağ Dix Hallpike testi sonucunda %10 (5 hasta), sol Dix Hallpike testi sonucunda %14 (7 hasta), sol Roll testi sonucunda ise %4 (2 hasta) oranından pozisyonel nistagmus gözlenmiştir. Sağ Roll testi sonucunda pozisyonel nistagmus hiçbir katılımcıda gözlenmemiştir. Elde edilen bu oranlar sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

#### 4.6. vHIT Kazanç Değerlerine Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların vHIT parametreleri açısından her kanal kazançları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların ortalama sağ lateral kanal, sol lateral kanal, RALP (RA) kanal ve RALP (LP), LARP (RP) kanal ve LARP (LA) kanal kazançları Tablo 4.8. ve Tablo 4.9. da gösterilmiştir. Gruplar arasında vHIT parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

**Tablo 4.8.** Sağ vHIT Kanal Kazançlarına Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ort ± ss	M	Enk	Enb	p Değeri
VHIT Sağ Lateral	Klinik İzole	0,86 ± 0,04	0,88	1	1	0,946
	Relapsing Remitting	0,88 ± 0,14	0,88	1	1	
	Primer Progresif	0,87 ± 0,13	0,88	1	1	
	Sekonder Progresif	0,87 ± 0,1	0,85	1	1	
	Kontrol	0,88 ± 0,06	0,88	1	1	
VHIT Sağ Anterior	Klinik İzole	1,07 ± 0,16	1,07	1	1	0,103
	Relapsing Remitting	0,99 ± 0,28	1,09	1	1	
	Primer Progresif	0,91 ± 0,15	0,96	1	1	
	Sekonder Progresif	0,89 ± 0,13	0,85	1	1	
	Kontrol	0,89 ± 0,13	0,87	1	1	
VHIT Sağ Posterior	Klinik İzole	0,98 ± 0,16	1,01	1	1	0,152
	Relapsing Remitting	0,94 ± 0,3	1,01	0	1	
	Primer Progresif	0,81 ± 0,21	0,82	0	1	
	Sekonder Progresif	0,8 ± 0,19	0,79	1	1	
	Kontrol	0,86 ± 0,08	0,83	1	1	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, ENK; en küçük değer, ENB;en büyük değer, p<sub>1</sub>; Kruskal Wallis testi anlamlılık değeri, \*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

**Tablo 4.9.** Sol vHIT Kanal Kazançlarına Göre MS Alt tiplerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ort ± ss	M	Enk	Enb	p Değeri
VHIT Sol Lateral	Klinik İzole	0,85 ± 0,06	0,84	1	1	0,927
	Relapsing Remitting	0,85 ± 0,16	0,88	1	1	
	Primer Progresif	0,88 ± 0,11	0,89	1	1	
	Sekonder Progresif	0,9 ± 0,11	0,86	1	1	
	Kontrol	0,86 ± 0,04	0,85	1	1	
VHIT Sol Anterior	Klinik İzole	1 ± 0,16	1,01	1	1	0,099
	Relapsing Remitting	0,92 ± 0,27	1,01	0	1	
	Primer Progresif	0,83 ± 0,2	0,84	0	1	
	Sekonder Progresif	0,75 ± 0,18	0,75	0	1	
	Kontrol	0,91 ± 0,15	0,86	1	1	
VHIT Sol Posterior	Klinik İzole	1,04 ± 0,16	1,01	1	1	0,056
	Relapsing Remitting	0,95 ± 0,3	0,97	0	1	
	Primer Progresif	0,84 ± 0,14	0,87	1	1	
	Sekonder Progresif	0,93 ± 0,15	0,92	1	1	
	Kontrol	0,86 ± 0,07	0,84	1	1	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, ENK; en küçük değer, ENB;en büyük değer, p<sub>1</sub>; Kruskal Wallis testi anlamlılık değeri, \*p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

#### 4.7. Dizziness Handicap Envanteri Skoru Değerlerine Göre MS Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastalarda DHE skorları ile MS alt tipleri arasında istatistiksel olarak ilişki vardır ( $p < 0,005$ , Tablo 4.10). Kontrol grubunda elde edilen DHE skoru diğer tüm MS alt tiplerinde elde edilen skorlardan daha düşük bulunmuştur. MS alt tipleri arasında DHE skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,005$ ).

**Tablo 4.10.** Dizziness Handicap Envanteri Skoru Değerlerine Göre MS Alt Tiplerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ort ± ss	M	Enk	Enb	p Değeri
<b>Dizziness Handicap Envanteri Skoru</b>	<b>Klinik İzole</b>	21,2 ± 13,89	18,00	8	48	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Relapsing Remitting</b>	30,8 ± 17,42	28,00	10	60	
	<b>Primer Progresif</b>	39,6 ± 23,07	44,00	10	68	
	<b>Sekonder Progresif</b>	36,8 ± 13,31	36,00	12	60	
	<b>Kontrol</b>	6 ± 5,16	6,00	0	14	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, ENK; en küçük değer, ENB; en büyük değer, p<sub>1</sub>; Kruskal Wallis testi anlamlılık değeri, \* $p < 0,05$ ; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

## 5. TARTIŞMA

Multiple skleroz, MSS'nin gri-beyaz cevherini etkisi altına alan inflamatuvar, dejeneratif, demiyelinizan bir hastalıktır (104). Hastalığın oluşum evrelemede çevresel, kalıtsal süreçler de dahil olmak üzere birden fazla unsur yer almaktadır (105). Ayrıca birçok sistem üzerinde etkileri olduğu da bilinmektedir. İşitme ve denge sistemleri üzerine de etkilenim olduğuna dair de literatürde çalışmalar vardır (106-109). Ancak MS alt tiplerinin birbiriyle karşılaştırarak değerlendirmeler yapan odyo-vestibüler bir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmamızda SPMS alt tipinin işitme eşiklerinin diğer MS alt tiplerinin işitme eşiklerinden daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PPMS alt tipinde yer alan hastaların okulomotor testlerdeki patoloji varlığı diğer MS alt tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu. Çalışmamızda hiçbir katılımcıda spontan nistagmus ve baş sallama testinden sonra nistagmus gözlenmedi. Gruplar arasında VNG test bataryasında değerlendirilen pozisyonel testler ile sağ ve sol vHIT kanal kazançlarında da istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi. Diğer taraftan DHE skorları ile MS alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

Multiple sklerozda MSS'nde meydana gelen plak oluşumları sağlıklı bir hayat için gerekli olan fonksiyonları da olumsuz etkilemektedir (110). İşitme-denge sistemi de etkilenen bu fonksiyonlardandır (106). Bu sistemlerde gözlemlenen işlevsel bozuklukların araştırılmasında birbirinden farklı bir çok testten yararlanılmıştır (111). Bu hastaların klinik özellikleriyle birlikte muayene ve görüntüleme bulguları da dikkate alınarak işitme bulgularını, vestibüler semptomlarını objektif ve subjektif olarak bütüncül bir şekilde değerlendiren araştırma sayısı oldukça azdır (104, 106, 108-112). Ayrıca MS'un alt tipleri olan KİS, RRMS, SPMS ve PPMS hasta grupları ile yapılan bütüncül bir çalışma da literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın amacı MS tanısı olan bireylerde; MS'un alt tiplerine göre odyo-vestibüler bulguların objektif ve subjektif olarak değerlendirilmesidir.

Multiple skleroz hastalığında oluşan demiyelinizasyonu ve meydana gelen MSS hasarını bilmek, odyo-vestibüler sistemin de ne derecede ve nasıl etkilendiğini anlamlandırabilmek için önemlidir (109). MS hastalığında meydana gelen demiyelinizasyon, sadece miyelin kılıfını tahrip etmez aynı zamanda sinir hücreleri, aksonları ve destek dokularını da etkiler (113). Son yıllarda yapılan çalışmalarla subklinik MS'in teşhisinin önemli olduğu hususunda durulmaktadır (104, 112). Görülen ilk ataktan

önce MS'li hastaların çoğunda, odyolojik-vestibüler sistemde bozukluklar görülebilmektedir (109). Bunun sebebi ise MS'de işitsel ve vestibüler disfonksiyonun, end organlar ve vestibülokoklear sinirdeki patolojiden kaynaklanmayıp, her iki sistemi de etkileyecek santral bir yoldan tutulum olabileceği düşüncesini akla getirmektedir (104).

Multiple sklerozlu her hasta birbirinden farklı semptom ve bulgular ile klinik olarak seyretmektedir. Bu nedenle, elde edilen araştırmalarda birbirinden farklı sonuçlar görülmektedir (114). Peyvandi ve ark. MS'de işitme kaybı varlığını en yüksek oranda bulmuşlardır (110). Çalışmaya dahil edilen bireylerin %90'ında işitme kaybı görüldüğü ve bu kayıpların %10'unun mikst tip % 90'nın ise SNİK olduğunu bildirmişlerdir (110). Literatürde bulunan MS ile ilgili vaka raporlarının çoğunda ise, MS ile ilişkili işitme kayıpları meydana gelmesinin tipik olarak akut geliştiği bildirilmiştir (115-121). 705 MS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, semptomların alevlendiği dönemde %1,7'sinde işitme kaybı görülmüştür. Bu vakalardan biri hariç hepsinde işitme kaybı unilateral işitme kaybı şeklindedir (122). Başka bir çalışmada ise, altı yıllık bir süre boyunca MS kliniğinde değerlendirilen 253 hastanın, %4.35'inde (yani, 11 vaka) hastalığın erken evrelerinde ani işitme kaybı görülmüştür (123).

Uslu ve ark.(124) MS'li hastalarda yaptıkları çalışmalarında ise, 30 kulağın işitsel fonksiyonlarını araştırmış olup, 14 kulakta normal sınırlar içerisinde işitme eşikleri, 1 kulakta İTİK, 2 kulakta mikst tip ve 13 kulakta SNİK saptamışlardır. Peyvandi ve ark.'larının çalışmasıyla benzer olarak Uslu ve ark. larının çalışmasında da işitme kaybı varlığı oranı % 50 üzerinde olduğu görülmektedir (110, 124). Bu çalışmaların aksine literatürdeki diğer çalışmalarda MS'li bireylerde işitme kaybı daha çok oranlarda (%5-%7) bulunmuştur (125-128). 405 MS hastasının dahil edildiği daha geniş bir çalışmada ise yedi vakada işitme kaybı görülmüştür. Bu vakalarının altısının RRMS, bir vakanın ise PPMS alt tipinde olduğu belirtilmiştir (129). Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak her bir MS alt tipinde yer alan katılımcıların işitme eşikleri frekans bazlı olarak değerlendirilmiştir. Bu da araştırmamızı diğer çalışmalara göre daha değerli kılmaktadır. Lewis ve ark. (130) RRMS, SPMS ve kontrol grubunun olduğu 96 katılımcı ile yaptıkları çalışmada ise, SPMS grubunun RRMS grubuna göre özellikle 3000Hz ve 4000Hz'de işitme eşiklerinin daha kötü olduğunu saptamışlardır. Böylece araştırmacılar, inflamatuvar bir hastalık olan MS'in semptomlarında artış olmasıyla sinir hasarı veya kaybında da artış olabileceği düşüncesini öne sürmüşlerdir (131). Yani SPMS alt tipinde yer alanların klinik tablolarının daha kötü olmasıyla sinir hasarının veya kaybının orantılı olduğunu

belirtmişlerdir (130). Başka bir çalışmada ise RRMS grubunda 250-6000 Hz işitme eşiklerinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (132). Araştırmamızda bu çalışmalara benzer olarak SPMS grubunda bulunanların kontrol grubundakilere göre özellikle 6000 Hz ve 8000 Hz frekanslarında, PPMS grubunda bulunanların ise kontrol grubundakilere göre 250 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 6000 Hz frekanslardaki işitme eşikleri daha yüksek bulunmuştur. Böylece çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular Küfeciler ve ark. (132) nın yaptığı çalışmanın bulgularına benzerlik göstermektedir.

Multiple skleroz hastalarında yüksek frekanslarda işitme kaybının daha çok görüldüğü bildirilmiştir (131, 133-137). Saberi ve ark. (133) nın çalışmasında, MS hastalarının %85'inde, farklı derecelerde yüksek frekanslarda kayıp olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise 122 MS hastasında SNİK %40 oranında bulunmuştur. Yazarlar bu kayıpların daha çok yüksek frekans tutulumlu olduğunu bildirmişlerdir (136). Bakhshae ve ark. (137) çalışmasında bu oran %22 iken Zeigelboim ve ark. (138) ise daha düşük oranlarda MS'de yüksek frekans işitme kaybını saptamışlardır. RRMS alt tipinin yer aldığı başka bir çalışmada da, kontrol grubunda olan bireylere göre yüksek frekanslarda işitme kaybı olduğu belirtilmiştir (132). Çalışmamızda SPMS alt tipinin kontrol grubuna göre 10000 Hz ve 14000 Hz yüksek frekanslardaki işitme eşiklerinin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca katılımcıların tamamında orta kulak basınçları tip A timpanogram olup, akustik refleks tüm hastalarda elde edilmiştir. Çalışmamızda, MS ve işitme kaybının varlığı arasındaki ilişkisi açısından bakıldığında bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıca araştırmamızda SPMS alt tipi işitme eşikleri diğer alt tiplerine göre daha düşük olduğu bulundu. Bu da SPMS alt tipinin kademeli bir şekilde klinik progresyon göstermesi, uzun vadede ve kalıcı hasar oluşturmasından kaynaklı olabilir.

Multiple skleroz tanısı almış birçok hasta hastalığın seyri boyunca denge problemleri yaşayabilmektedir (139). Vestibüler sistemin nöroanatomi incelendiğinde ise denge ile ilgili liflerin 4.ventrikül çevresinde yoğun olarak bulunduğu bilinmektedir (140). MS, demiyelinizasyon periventriküler bölgeyi özellikle tutma eğilimindedir bu yüzden vestibüler semptom ve bulgular sıkça ortaya çıkmaktadır (29).

İlk ataktan sonra vestibüler semptom sıklığı daha önce yapılan çalışmalarda genellikle % 10-20 oranında artış olduğu bildirilmiştir (139). Literatürdeki bir vaka-kontrol çalışmasında, 64 kişide bu oran %96,4 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu olguların

%35,7'sinde baş dönmesi, %67,9'u ise nonvertijnoz dizziness olduğu gözlenmiştir (141). Yapılan başka bir çalışmada ise hastalığın seyri boyunca baş dönmesi % 30, nonvertijnoz dizziness ise yaklaşık olarak %60 oranında bildirilmiştir (140). MS tanısı olan 1153 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada hastaların geriye dönük 4 yıllık kayıtları incelenmiş ve hastaların % 6,8'nin (n=78) hastalığın herhangi bir döneminde gerçek bir vertigo atağı yaşadıkları saptanmıştır (142). Vestibüler anomalileri tanımlamak amaçlı RRMS alt tipi haricindeki MS gruplarından oluşan çalışmada değerlendirilen hastaların %86'sında (26 hasta) vestibüler semptomlar gözlemlenmiştir (143). Bu hastaların %20'sinde bilateral periferik vestibülopati, %17'sinde sol periferik vestibülopati olduğu tespit edilmiştir (143). Bu durumda periferik patolojiyi desteklemek için kullanılan değerli bir test olan VNG sonuçları santral bir hastalık olan MS ile ilişkilidir denilebilir. Bu nedenle MS hastalarını VNG'nin tüm alt testleri ve hastanın kliniği ile birlikte yorumlamakta fayda vardır.

Sakkadlar, iki hedef arasındaki gözlerin hızlı konjuge hareketleridir. Bu hareket istemli ya da görsel uyarılara yanıt olarak meydana gelebilir. Okülomotor sistemin yapabildiği en hızlı harekettir. Amaç gözü bir hedeften diğerine en kısa zamanda geçirebilmektir. Sakkadik hareket okülomotor sistem için bir stres testidir ve çok küçük kayıplar bile sakkadik hızda azalmaya yol açarlar. Sakkad hızında yavaşlama MS için sık karşılaşılan bir durum olup bir çalışmada %30 oranında bildirilmiştir (144). Başka bir çalışmada ise sakkad hızında yavaşlama McAlpine kriterlerine göre kesin MS'de %56, olası MS'de %16 ve olası possible MS'de %5 oranında bildirilmiştir (145). Servillo ve ark. 163 MS hastası ile yaptıkları çalışmada ise %41.7 sakkadik asimetri, %14.7 sakkad hızında azalma olduğunu belirtmişlerdir (146). Çalışmamızda da sakkad hızındaki azalma PPMS alt tipinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu alt tipte yer alan katılımcılarda 7 supratentorial lezyonlu hastanın 4'ünde, 2 supratentorial+infratentorial lezyonlu hastanın 1'inde ve 1 supratentorial+spinal kord lezyonlu hastada sakkad hızında azalma olduğu gözlenmiştir.

Multiple skleroz hastalığı, vücudumuzdaki farklı yerleri tutabilir. Smooth pursuit testi de beyin sapı, serebellum veya serebellopontin bağlantılar gibi birçok alanı değerlendirmesi nedeniyle MS hastalarında en fazla anormallik bu testte gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada kesin MS'de %65 oranında smooth pursuit testinde anormallikler gözlenmiştir (147). Serra ve ark. 50 MS hastası ile yaptıkları bir çalışmada 15 hastada smooth pursuitte patoloji (148) , 163 MS hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise %42.3 oranında patoloji gözlenmiştir (146). Çalışmamızda RRMS ve PPMS gruplarındaki patoloji varlığı kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. RRMS alt tipinde yer alan katılımcıların 6 supratentorial lezyonlu hastanın 1'inde, 2 supratentorial+infratentorial lezyonlu hastanın 2'sinde ve 2 supratentorial+spinal kord lezyonlu hastanın 1'inde smooth pursuit testinde patoloji varlığı gözlenmiştir. PPMS alt tipi için ise 7 supratentorial lezyonlu hastanın 4'ünde, 2 supratentorial+infratentorial lezyonlu hastanın 1'inde ve 1 supratentorial+spinal kord hastada smooth pursuit testinde patoloji varlığı mevcuttu.

Okulomotor testler altında değerlendirdiğimiz diğer bir test optokinetik testtir. 30 MS hastası ile yapılan çalışmada optokinetik bozukluk %48.1 bulunmuştur (141). 30 RRMS ve 30 kontrol hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise bu oran %17.9 şeklinde belirtilmiştir (149). Ancak bu oranların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı vurgulanmıştır. Literatürle benzer olarak çalışmamızda da tüm katılımcılarda optokinetik asimetri testi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Okulomotor test bataryasında yer alan sakkad, smooth pursuit ve optokinetik testleri sonuçlarından elde ettiğimiz bulgular MS ve sağlıklı grup olarak bakıldığında literatür ile uyumluluk göstermektedir. Ancak bu çalışmada PPMS alt tipinde yer alan hastaların okulomotor testlerdeki patoloji varlığı diğer MS alt tiplerine göre daha fazla olduğu görülmektedir. Bunun da PPMS diğer MS alt tiplerine göre hastalığın seyrinin daha ilerleyici, serebellar ataksinin daha fazla olması ve nadiren bilişsel, beyin sapı veya görsel semptomların da etkilemesinden kaynaklı olabilir. Okulomotor testler VNG test bataryasında santral ve periferik patolojilerin ayrımında ve hastalığın tutulum yerini belirlemede kullanılan değerli testlerdendir. Bu nedenle bu testler MS hastalarında kullanımı ile lezyonun yerinin belirlenmesi veya ne kadar etkisi olabileceği hakkında bilgi vermesi açısından faydalı olabilir.

Multiple skleroz hastalarında beyin sapı tutulumlarından dolayı oküler hareketlilik genellikle bozulmaktadır (150). Grenman ve ark.(107) ve Gstoettner ve ark. (128) MS'de spontan nistagmus görülmesinin önemli bir bulgu olduğunu bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada, MS hastalarında lezyonun boyutuna ve çokluğuna göre %18-63 arasında spontan nistagmus görüldüğü bildirilmiştir (125). Özellikle poliklinik muayenelerinde bu oranın %59, vestibüler testlerde ise %33 oranında olduğunu belirtmişlerdir. Frohman ve ark. (151) yaptığı çalışmada ise MS hastalarında spontan nistagmus varlığını %40-70 oranında, Noffsinger ve ark. (112) ları %34 oranında, Tomaz ve ark. (152) ları ise %30 oranında olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise hiçbir MS alt tipinde ve kontrol grubunda

spontan nistagmus gözlenmemiştir. Katılımcıların MRG sonuçları incelendiğinde, MS lezyon yeri ve boyutlarının patoloji oluşturması için yeterli olmadığı düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda tüm MS alt tiplerinde ve kontrol grubunda baş sallama testinden sonra nistagmus gözlenmemiştir. Bu da baş sallama testi sonrasında görülen nistagmusun periferik patolojileri desteklemesinden kaynaklı olabilir. MS'de ise santral etkilenim daha ön plandadır.

Multiple skleroz hastaları yapılan bir çalışmada %6,7 oranında, başka bir çalışmada ise %15 oranında pozisyonel nistagmus varlığı tespit edilmiştir (152-154). Gözlemlenen pozisyonel nistagmusların da bilateral horizontal veya bilateral horizontorotatuar nistagmus olduğunu bildirmişlerdir (154). Ayrıca MS hastalarında yapılan ENG çalışmalarında gaze test ve pozisyonel test sonuçları birlikte değerlendirilmiş, 70 hastanın %27'sinde pozisyonel nistagmus bildirilirken, başka bir çalışmada 16'sı bakış yönüyle değişmeyen, 3'ü bakış yönüyle değişen olmak üzere 38 hastanın 19'unda pozisyonel nistagmus bildirilmiştir (144). Ebers ve Sadovnick (72) 38 RRMS hastası ile yaptığı bir çalışmada %50 oranında pozisyonel nistagmusun görüldüğünü bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 70 RRMS hastasında bu oran %27 bulunmuştur (144). Ancak bizim çalışmamızda patolojik pozisyonel nistagmus gözlenmemiştir. Sonuçlarımızın literatür ile farklılık göstermesinin nedeni; çalışmamıza dahil edilen katılımcıların MS hastalık süresinin ortalama 10 yıl olması ile birlikte vestibüler kompensasyon mekanizmaları devreye girmesi olabilir. Bunun yanında literatürde MS hastaları ile yapılan çalışmalarda atakları daha sık olan RRMS alt tipindeki katılımcılar daha çoktur (144, 145). Bu durum ataklarla birlikte pozisyonel nistagmusda artış olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Baş savurma testi, VOR yolunun fonksiyonun değerlendirmek üzere kullanılan bir testtir. SSK'lar ve vestibüler sinir fonksiyonları hakkında önemli bilgi sağlamaktadır (155). Baş hareketleri ile gözde oluşan sakkadik hareketleri analiz ederek SSK'lardaki patolojiyi tespit eden noninvazif bir testtir (156). Literatürde MS ve vHIT ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Pavlovic ve ark (157) MS hastalarında vHIT kazanç değerlerinin önemli ölçüde azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca lateral semisirküler kanal için vHIT'de bilateral patoloji varlığı ile MRG de doğrulanmış beyin sapı lezyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu vurgulamışlardır. Başka bir çalışmada ise MS hasta grubunda vHIT kazanç değerinin %27 (8 hasta) oranında anormal olduğu saptanmıştır(158). Elli MS hastası olmak üzere 85 katılımcı olan bir diğer çalışmada ise bu oran %8,6'dır (159). Ancak bu oranların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sağ ve

sol kulak vHIT lateral, anterior ve posterior kanal kazançları ile MS alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Baş savurma testinde kanal kazançlarının değerlendirilmesinin yanında covert, overt ve covert+overt sakkadlarının varlığı da önemlidir. Sakkad varlığı SSK'larda ya da afferent yollarda önemli bir işlevsel bozukluğun işareti olabilir (160). Literatürde MS hasta grubunda sakkad değerlendirmesi yapan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda ise tüm katılımcılarda lateral SSK 'larda %20 (10 hasta) oranından overt, %8 oranında covert sakkad ve posterior SSK'larda %8 (4 hasta) overt sakkad gözlenmiştir. Ancak bu oranlar gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık oluşturmamıştır.

Multiple skleroz hastalığına sahip bireylerin %60-78'inde denge ile ilgili şikayetler olduğu bilinmektedir. Özellikle baş dönmesi şikayeti olan bireylerin hayatlarını olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (144, 161, 162). O'Connor ile Frohman ve ark. (139, 153) MS'li hastalarda %20 oranında baş dönmesi ve vertigo şikayetini bildirmişlerdir. Bu şikayetlerin en çok beyin sapındaki vestibüler çekirdekler ve etrafındaki demiyelizan oluşumlardan kaynaklandığını bildirmişlerdir. Hebert ve ark. (163) randomize kontrollü tek kör çalışmalarında, multiple skleroz tanısı olan hastalara 14 haftalık vestibüler rehabilitasyon uygulamışlardır. Altı haftadan sonra DHE skorlarında iyileşme gözlemlenmiştir. Ardından çift kör randomize kontrollü yaptıkları başka bir çalışmada aynı bulguları saptamışlardır (164). Literatürdeki bilgilerden yola çıkarak DHE ile baş dönmesi ve vertigo arasında güçlü bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda da DHE skorları ile MS alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca DHE skorları medyan değerine bakıldığında en fazla PPMS ve SPMS alt tiplerinin daha yüksek skorlamalar yaptığı görülmektedir. Böylece daha ağır seyreden MS alt tiplerinin subjektif bulgusunun daha fazla olduğu çıkarımında bulunulmuştur.

Sonuç olarak; MS merkezi sinir sisteminin gri ve beyaz cevherini etkileyen inflamatuvar, dejeneratif, demiyelinizan bir hastalıktır. Birçok sistemi etkilediği gibi işitme ve denge sistemleri üzerinde de etkisi vardır. Çalışmamızda KİS, RRMS, SPMS, PPMS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hastalığın işitme ve denge sistemi üzerine etkilerinin olduğuna dair bulgulara ulaşılmıştır. SPMS alt tipinde saf ses işitme eşikleri diğer alt tiplere göre daha düşüktür. PPMS alt tipinin ise okulomotor test bataryasındaki sakkad ve smooth pursuit bulgularının patolojik olduğu bulunmuştur. VNG de değerlendirdiğimiz pozisyonel testler ve vHIT kanal kazançları tüm MS alt tipleri arasında karşılaştırıldığında ise

istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Vertigo ve baş dönmesinin subjektif değerlendirmesi de DHE ile yapılmıştır. Sonuçta katılımcıların objektif bulguları ile subjektif değerlendirme sonuçları paralellik göstermiştir. Ayrıca hastalığın daha kötü klinik seyri olan ve diğer alt tiplerine göre yaşam kalitesini daha fazla etkileyen PPMS ve SPMS alt tipinde yer alan katılımcıların DHE skorları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızın tek kör bir çalışma olması gücünü arttırmaktadır. Çalışmamızın limitasyonu pandemi koşulları sebebi ile her bir MS alt tipinde yer alan kişi sayısının az olmasıdır. İşitsel Beyin Sapı Cevapları, orta latanslar ve geç latanslar gibi daha ileri odyolojik testlerin olmaması da kısıtlılıklar arasındadır. Ancak yine de literatürde her bir MS alt tipinin yer aldığı başka bir çalışma olmamasından dolayı değerli bir çalışma olduğu kanısındayız. İleriki dönem çalışmalarda daha fazla katılımcı ile MS'in işitme ve denge sistemleri üzerine etkilerini aydınlatacak çalışmalara devam edilmelidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar;

- PPMS ve kontrol grubu arasında 250 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 6000 Hz frekanslarının işitme eşiklerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- SPMS ve kontrol grubu arasında ise 1000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz ve 14000 Hz frekanslarının işitme eşiklerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Kemik yolu işitme eşiklerinde SPMS ve kontrol grubu arasında 4000 Hz frekansındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Sakkad testinde PPMS alt tipindeki patoloji varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Pursuit testindeki patoloji varlığı ise kontrol grubuna göre RRMS ve PPMS gruplarındaki patoloji istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Hiçbir MS alt tipinde optokinetik testte patoloji saptanmamıştır
- Gaze testi vertikal ve horizontal olarak yapıldı ve ancak her iki düzlemde de MS ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Hiçbir MS alt tipinde ve kontrol grubunda spontan nistagmus ve baş sallama testi sonucu nistagmus gözlenmedi.
- Hiçbir MS alt tipinde ve kontrol grubunda Dix Hallpike ve Roll Testleri sonucunda pozisyonel nistagmus gözlenmedi.
- Sağ ve sol kulak vHIT lateral, anterior ve posterior kanal kazançları ile MS alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- Dizziness Handicap Envanteri skorları ile MS alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. PPMS ve SPMS alt tiplerinin skorlamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi.

Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız MS hastalarının odyoloji ve vestibüler etkilenimlerini çeşitli test bataryalarıyla değerlendiren ve her bir MS alt tipini ayrı ayrı kategorize eden literatürdeki tek çalışmadır. Ayrıca çalışma tek kör bir çalışma olmasından dolayı da değerlidir. İleri araştırmalarda daha geniş popülasyonlarda ve daha kapsamlı odyo-vestibüler test bataryasının kullanılması ile MS'in işitme ve denge sistemleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi planlanabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bilgiler doğrultusunda şu önerilerde bulunulabilir;

1. Daha geniş popülasyon ve daha fazla test bataryası ile değerlendirmeler yapıp MS'in işitme ve vestibüler sistem üzerindeki etkileri belirlenmelidir.
2. MS'in beyin sapındaki lezyon yeri ve lezyon boyutu MRG ile belirlenip kategorize edildikten sonra odyo-vestibüler testlerle ilişkileri araştırabilir.
3. MS hastalarına planlanan rehabilitasyon programları eşliğinde vestibüler değerlendirmeleri yapılmalıdır.
4. Daha fazla katılımcı ile her bir MS alt tipi için ayrı ayrı çalışmalar dizayn edilerek işitme ve denge sistemleri değerlendirilebilir.
5. MS'un en fazla şikâyeti olan baş dönmesi sonucunda olası düşmeler için anket, statik ve dinamik denge testlerinin olduğu tam bir değerlendirme yapılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Goodin D. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. Handbook of clinical neurology. 2016;138:173-206.
2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014;83(11):1022-4.
3. Kürtüncü M, Tuncer A, Uygunoğlu U, Çalışkan Z, Kökenli A, Efendi PK, et al. Genel Nörologlar ve Multipl Skleroz Konusunda Deneyimli Uzmanların Multipl Sklerozlu Hastalara Yaklaşım Farklılıkları: Bir Ulusal Anket Çalışması. Noro-Psikiyatri Arsivi. 2019;56(4):269-72.
4. Özbülül D, Demirhan İ. MULTİPLE SKLEROZ BELİRTİLERİ, TANI VE TEDAVİSİ. 2012.
5. Raine CS, Wu E, Ivanyi J, Katz D, Brosnan CF. Multiple sclerosis: a protective or a pathogenic role for heat shock protein 60 in the central nervous system? Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1996;75(1):109-23.
6. 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 research. 2002;957(2):373-81.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
8. Fuchs JC, Tucker AS. Development and integration of the ear. Current topics in developmental biology. 2015;115:213-32.
9. Gündüz M. Odyolojide Temel Kavramlar ve Yaklaşımlar. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri; 2015. 61-80 p.
10. Flint P. Cummings otolaryngology head and neck surgery, 5th edn. Mosby. Elsevier, Philadelphia. <http://www.mdconsult.com/public/book/view>; 2010.
11. Ballenger JJ, Snow JB. Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery: Pmph-usa; 2003.
12. Maroonroge S, Emanuel DC, Letowski TR. Basic anatomy of the hearing system. Helmet-Mounted Displays: Sensation, Perception and Cognition Issues Fort Rucker, Alabama: US Army Aeromedical Research Laboratory. 2000:279-306.
13. Seikel JA, Drumright DG, King DW. Anatomy & physiology for speech, language, and hearing: Cengage Learning; 2015.
14. Wanamaker HH. Audiology: The fundamentals: FH Bess, LE Humes. Baltimore, MD, Williams and Wilkins, 1990, 242 pages, \$34.95. WB Saunders; 1990.
15. Møller AR. Hearing: anatomy, physiology, and disorders of the auditory system: Plural Publishing; 2012.

16. Lee J, Marcus D. Endolymphatic sodium homeostasis by Reissner's membrane. *Neuroscience*. 2003;119(1):3-8.
17. Belgin E. Periferik iÇitme sisteminin anatomi ve fizyolojisi (Bölüm 3). *TemelOdyoloji*,(Belgin E, ed), Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2015;30.
18. Kemp DT. Otoacoustic emissions: concepts and origins. *Active processes and otoacoustic emissions in hearing*: Springer; 2008. p. 1-38.
19. Liberman MC, Dodds LW, Pierce S. Afferent and efferent innervation of the cat cochlea: quantitative analysis with light and electron microscopy. *Journal of Comparative Neurology*. 1990;301(3):443-60.
20. Fettiplace R, Hackney CM. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nature reviews neuroscience*. 2006;7(1):19-29.
21. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara. 1998.
22. Bamiou D-E. Auditory processing in patients with structural lesions of the brain: University of London, University College London (United Kingdom); 2007.
23. Tollin DJ. The lateral superior olive: a functional role in sound source localization. *The neuroscientist*. 2003;9(2):127-43.
24. Darrow KN, Maison SF, Liberman MC. Cochlear efferent feedback balances interaural sensitivity. *Nature neuroscience*. 2006;9(12):1474-6.
25. Hassfurth B, Grothe B, Koch U. The mammalian interaural time difference detection circuit is differentially controlled by GABAB receptors during development. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(29):9715-27.
26. Gelfand SA. *Hearing: An introduction to psychological and physiological acoustics*: CRC Press; 2017.
27. Barry K, Paolini A, Robertson D, Mulders W. Modulation of medial geniculate nucleus neuronal activity by electrical stimulation of the nucleus accumbens. *Neuroscience*. 2015;308:1-10.
28. Reale RA, Imig TJ. Tonotopic organization in auditory cortex of the cat. *Journal of Comparative Neurology*. 1980;192(2):265-91.
29. Ardıç F. Denge sisteminin işleyişi. Ardıç FN editör *Vertigo Güven Kitabevi*, İzmir. 2005:3-27.
30. Akyıldız A. Denge organının anatomisi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998;1:62-71.
31. Brenda L, Lonsbury-Martin MG, Luebke A. İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. *Otolaringoloji Bas Boyun cerrahisi*. 1996;15:879-929.
32. Herdman SJ. Vestibular rehabilitation. *Current opinion in neurology*. 2013;26(1):96-101.
33. EA G. Vestibüler sistemin anatomi ve fizyolojisi. M. Ö, editor. Ankara2016.

34. Fuller DR PJ, Pereqoy BM. Anatomy and physiology of the auditory/vestibular system. Williams&Wilkins L, editor. China: Anatomy&Physiology for Speech- Language Pathology&Audiology; 2012.
35. AN A. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2002;199:77-128.
36. Merchant SN, Tsuji K, Wall III C, Velázquez-Villaseñor L, Glynn RJ, Rauch SD. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system: 1. Normative vestibular hair cell data. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2000;109(5\_suppl):3-13.
37. Zaleski-King AC, Lai W, Sweeney AD. Anatomy and physiology of the vestibular system. *Diagnosis and Treatment of Vestibular Disorders*: Springer; 2019. p. 3-16.
38. Bailey BJ. Baş & boyun cerrahisi--otolarenoloji: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011.
39. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, et al. *Cummings otolaryngology-head and neck surgery e-book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
40. Katz J, Chasin M, English KM, Hood LJ, Tillery KL. *Handbook of clinical audiology*: Wolters Kluwer Health Philadelphia, PA; 2015.
41. Barmack NH. Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain research bulletin*. 2003;60(5-6):511-41.
42. Cullen K, Sadeghi S. Vestibular system. *Scholarpedia*. 2008;3(1):3013.
43. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. *Head and Neck Surgery: Otolaryngology: Vol. 1*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
44. Baloh R, Honrubia V. Vestibular physiology. *Otolaryngology Head and Neck Surgery 3rd edition* ed St Louis, ABD: Mosby Years Book. 1998:584-622.
45. Karasalihoğlu A. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Bağ Boyun Cerrahisi. 3. Baskı Ankara: Güneğ Kitabevleri. 2003.
46. Topuz B, Bostancı İ. Kulak-burun-boğaz hastalıkları teşhis ve tedavi: Basım Ajans; 1997.
47. Esmer N, Akner M, Karasalihoğlu A, Saatçi M. *Klinik Odyoloji. Özlük Matbaacılık*. 1995:17-43.
48. Highstein SM. Anatomy and physiology of the central and peripheral vestibular system: overview. *The vestibular system*. 2004:1-10.
49. Olek MJ, Howard J. Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults. *Uptodate*. 2019.
50. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology*. 2018;31(6):752-9.
51. Halper J, APN-C M, Harris C, MSCN N. *Nursing practice in multiple sclerosis: a core curriculum*: Springer Publishing Company; 2016.
52. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.

53. Boringa J, Lazeron RH, Reuling IE, Ader H, Pfenning LE, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis Journal*. 2001;7(4):263-7.
54. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Neurology in clinical practice*: Elsevier Health Sciences; 2012.
55. Börü ÜT, Duman A, Kulualp AŞ, Güler N, Taşdemir M, Yılmaz Ü, et al. Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey. *Medicine*. 2018;97(42).
56. Mirza M. Multiple sklerozun etiyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2002;24(1):40-7.
57. Benedetto S. *Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World* WHO Library Cataloguingi Geneva. Publications of the World Health Organization can be Obtained From WHO Press, Geneva. 2008.
58. Akyıldız EÜ, Sav AM. Myelin hastalıkları. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*. 2004;10(1-2):43-8.
59. Schapiro RT. Managing the symptoms of multiple sclerosis. *Handbook of multiple sclerosis*: CRC Press; 2006. p. 297-306.
60. McKay KA, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: a systematic review. *Neurotoxicology*. 2017;61:189-212.
61. Halper J, APN-C M, Holland NJ. *Comprehensive nursing care in multiple sclerosis*: Springer Publishing Company; 2010.
62. Williamson EM, Berger JR. Infection risk in patients on multiple sclerosis therapeutics. *CNS drugs*. 2015;29(3):229-44.
63. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Annals of neurology*. 2006;59(3):499-503.
64. Akdemir N, Birol L. Ğ hastalıkları ve hemĞirelik bakımı. *Sistem Ofset*. 2005:193-200.
65. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(3):596-610.
66. Wootla B, Eriguchi M, Rodriguez M. Is multiple sclerosis an autoimmune disease? *Autoimmune diseases*. 2012;2012.
67. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Archives of neurology*. 2004;61(10):1613-5.
68. Eraksoy M, Akman-Demir G. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A Emre ÖGE (editör) *İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Nöroloji İstanbul: Nobel Kitabevi*. 2004:505-35.
69. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain pathology*. 2007;17(2):243-50.

70. Poline J-B, Mazoyer BM. Analysis of individual positron emission tomography activation maps by detection of high signal-to-noise-ratio pixel clusters. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1993;13(3):425-37.
71. Robertson N, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston D. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1996;119(2):449-55.
72. Ebers G, Sadovnick A, Dyment D, Yee I, Willer C, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *The Lancet*. 2004;363(9423):1773-4.
73. Barcellos L, Oksenberg J, Begovich A, Martin E, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72(3):710-6.
74. Marrosu MG, Murru R, Murru MR, Costa G, Zavattari P, Whalen M, et al. Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder isolated population of Sardinia. *Human molecular genetics*. 2001;10(25):2907-16.
75. Lincoln MR, Ramagopalan SV, Chao MJ, Herrera BM, DeLuca GC, Orton S-M, et al. Epistasis among HLA-DRB1, HLA-DQA1, and HLA-DQB1 loci determines multiple sclerosis susceptibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(18):7542-7.
76. Sadovnick A, Armstrong H, Rice G, Bulman D, Hashimoto L, Party D, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of neurology*. 1993;33(3):281-5.
77. Brahic M. Multiple sclerosis and viruses. *Annals of neurology*. 2010;68(1):6-8.
78. Hernán MA, Zhang SM, Lipworth L, Olek MJ, Ascherio A. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology*. 2001:301-6.
79. Pakpoor J, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: association or causation? *Expert review of neurotherapeutics*. 2013;13(3):287-97.
80. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Zhang JL. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology*. 2013;80(19):1734-9.
81. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2007;61(6):504-13.
82. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology*. 2014;71(3):306-14.
83. Franklin GM, Nelson L. Environmental risk factors in multiple sclerosis: causes, triggers, and patient autonomy. *AAN Enterprises*; 2003.
84. Fiddes B, Wason J, Kemppinen A, Ban M, Compston A, Sawcer S. Confounding underlies the apparent month of birth effect in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2013;73(6):714-20.
85. Al-Afasy HH, Al-Obaidan MA, Al-Ansari YA, Al-Yatama SA, Al-Rukaibi MS, Makki NI, et al. Risk factors for multiple sclerosis in Kuwait: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):30-5.

86. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(9):1157-74.
87. Swingler R, Compston D. The morbidity of multiple sclerosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1992;83(1):325-37.
88. McAlpine D, Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis*: Elsevier Health Sciences; 2005.
89. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2006;43(1).
90. Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Long-term and short-term outcome of multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Archives of neurology*. 1996;53(4):353-8.
91. Özer G, Ergün U, Üçler S, İnan L. Multipl Sklerozda Saplanıcı Tipte Baş Ağrısı, Atak Belirteci Olabilir Mi? *Türk Nöroloji Dergisi*. 2007;13(4):267-72.
92. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-73.
93. Okuda D, Mowry E, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini S, Goodin D, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-5.
94. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, Keegan MB, Azevedo CJ, Inglese M, et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Annals of neurology*. 2016;79(2):288-94.
95. 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. *The Lancet Neurology*. 2005;4(5):281-8.
96. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Archives of neurology*. 2006;63(12):1686-91.
97. Brown FS, Glasmacher SA, Kearns PK, MacDougall N, Hunt D, Connick P, et al. Systematic review of prediction models in relapsing remitting multiple sclerosis. *PloS one*. 2020;15(5):e0233575.
98. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(9):a028928.
99. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *The Lancet Neurology*. 2006;5(4):343-54.
100. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1994;36(S1):S6-S11.
101. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2004;10(3\_suppl):S8-S15.

102. Alpar R. Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik. 6. Baskı, Ankara, Detay Yayıncılık. 2020.
103. Aktürk Z, Acemoğlu H. Sağlık çalışanları için araştırma ve pratik istatistik. İstanbul: Anadolu Ofset. 2011.
104. Noffsinger D, WO O. Auditory and vestibular aberrations in multiple sclerosis. 1972.
105. Patty DW NJ, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Pathy DW, Ebers GC, eds. Multiple sclerosis. 1997. 48-134. p.
106. Bentzen O, Jelnes K, Thygesen P. Acoustic and vestibular tests in multiple sclerosis. *Acta psychiatrica et neurologica Scandinavica Supplementum*. 1951;74:70-1.
107. Grenman R, Aantaa E, Katevuo VK, Korman M, Panelius M. Otoneurological and ultra low field MRI findings in multiple sclerosis patients. *Acta Oto-Laryngologica*. 1988;105(sup449):77-83.
108. Collard M, Conraux C, Warter S. Cochleo-vestibular data at different stages of multiple sclerosis. Apropos of 100 cases. *Revue D'oto-neuro-ophtalmologie*. 1969;41(7):374-8.
109. Tu C-E, Young Y-H. Audiovestibular evolution in a patient with multiple sclerosis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2004;113(9):726-9.
110. PEYVANDI A, Naghibzadeh B, AHMADI RN. Neuro-otologic manifestations of multiple sclerosis. 2010.
111. Grénman R. Involvement of the audiovestibular system in multiple sclerosis. An otoneurologic and audiologic study. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 1985;420:1-95.
112. Belkahia A, Hamida MB, Bouzouita H, editors. Multiple sclerosis in Tunisia: cochleo-vestibular study (author's transl). *Annales D'oto-laryngologie et de Chirurgie Cervico Faciale: Bulletin de la Societe D'oto-laryngologie des Hopitaux de Paris*; 1977.
113. Stach BA, Delgado-Vilches G, Smith-Farach S, editors. Hearing loss in multiple sclerosis. *Seminars in Hearing*; 1990: Copyright© 1990 by Thieme Medical Publishers, Inc.
114. Stach B. *Clinical audiology: An introduction*: Nelson Education; 2008.
115. Jabbari B, Marsh EE, Gunderson CH. The site of the lesion in acute deafness of multiple sclerosis-contribution of the brain stem auditory evoked potential test. *Clinical Electroencephalography*. 1982;13(4):241-4.
116. Daugherty WT, Lederman RJ, Nodar RH, Conomy JP. Hearing loss in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1983;40(1):33-5.
117. Drulović B, Ribarić-Jankes K, Kostić VS, Šternić N. Sudden hearing loss as the initial monosymptom of multiple sclerosis. *Neurology*. 1993;43(12):2703-.
118. Levine PA, Shea III JJ, Brackmann DE. Multiple sclerosis manifesting as sudden hearing loss. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1987;97(3):335-8.
119. Franklin DJ, Coker NJ, Jenkins HA. Sudden sensorineural hearing loss as a presentation of multiple sclerosis. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 1989;115(1):41-5.

120. Bergamaschi R, Romani A, Zappoli F, Versino M, Cosi V. MRI and brainstem auditory evoked potential evidence of eighth cranial nerve involvement in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;48(1):270-2.
121. Oh Y-M, Oh D-H, Jeong S-H, Koo J-W, Kim JS. Sequential bilateral hearing loss in multiple sclerosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2008;117(3):186-91.
122. Fischer C, Mauguière F, Ibanez V, Confavreux C, Chazot G. The acute deafness of definite multiple sclerosis: BAEP patterns. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1985;61(1):7-15.
123. Hellmann M, Steiner I, Mosberg-Galili R. Sudden sensorineural hearing loss in multiple sclerosis: clinical course and possible pathogenesis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2011;124(4):245-9.
124. Uslu C, Kalkanderen S, Gürsan Ö, Oysu Ç, Koldaş Ç, Şen N. Multiple sklerozlu hastalarda odyolojik bulgular. *Otoscope*. 2005;1:16-21.
125. Barghuti J. Observations on the Neuro-Otologic Diagnosis of Early Multiple Sclerosis. 1979.
126. Protti-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(2):241-55.
127. Barber HO, Stockwell CW. *Manual of electronystagmography*: CV Mosby Company; 1980.
128. Gstoettner W, Swoboda H, Müller C, Burian M. Preclinical detection of initial vestibulocochlear abnormalities in a patient with multiple sclerosis. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 1993;250(1):40-3.
129. Leite HFB, Leite JdCB, de Araújo Melo MH, Vasconcelos CCF, de Papais Alvarenga RM. Deafness in patients with multiple sclerosis. *Audiology and Neurotology*. 2014;19(4):261-6.
130. Lewis MS, Lilly DJ, Hutter MM, Bourdette DN, McMillan GP, Fitzpatrick MA, et al. Audiometric hearing status of individuals with and without multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2010;47(7):669-78.
131. Sanders E, Reulen J, Van der Velde E, Hogenhuis L. The diagnosis of multiple sclerosis: Contribution of non-clinical tests. *Journal of the neurological sciences*. 1986;72(2-3):273-85.
132. KÜFECİLER L. *Relapsing Remitting Multiple Skleroz Hastalarında Odyo-Vestibüler Bulgular*: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.
133. Saberi A, Hatamian HR, Nemati S, Banan R. Hearing statement in multiple sclerosis: a case control study using auditory brainstem responses and otoacoustic emissions. *Acta Medica Iranica*. 2012:679-83.
134. Jerger JF, Oliver TA, Chmiel RA, Rivera VM. Patterns of auditory abnormality in multiple sclerosis: Exemples de cas auditifs anormaux dans les scléroses en plaques. *Audiology*. 1986;25(4-5):193-209.
135. Furst M, Levine RA. Hearing disorders in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*. 2015;129:649-65.

136. Berjis N, Etemadifar M, Chitsaz A, Maleki M, Kadkhodaei A. Comparing the Frequency of Sensorineural Hearing loss and Neurological Disorders, Speech Perception in Patients with Multiple Sclerosis and Healthy People. *Journal of Isfahan Medical School*. 2011;28(114).
137. BAKHSHAEI M, FOROUGHIPOUR M, ESMAEILI H, ROSTAMI V, Razmara N. Involvement of the audiovestibular system in multiple sclerosis. 2007.
138. Zeigelboim BS, Arruda WO, Iório MCM, Jurkiewicz AL, Martins-Bassetto J, Klagenberg KF, et al. High-frequency hearing threshold in adult women with multiple sclerosis. *International Tinnitus Journal*. 2007;13(1):11.
139. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology*. 2002;59(6 suppl 3):S1-S33.
140. 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. *Medical hypotheses*. 2005;65(2):232-7.
141. Kaya NU. MULTİPLE SKLEROZ'DA ODYO- VESTİBÜLER BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: Gazi Universtiy 2010.
142. Casetta I, Granieri E. Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology. *Journal of neurovirology*. 2000;6(2):S147.
143. Zeigelboim BS, Arruda WO, Mangabeira-Albernaz PL, Iorio M, Jurkiewicz AL, Martins-Bassetto J, et al. Vestibular findings in relapsing, remitting multiple sclerosis: a study of thirty patients. *Int Tinnitus J*. 2008;14(2):139-45.
144. Williams NP, Roland PS, Yellin W. Vestibular evaluation in patients with early multiple sclerosis. *The American journal of otology*. 1997;18(1):93-100.
145. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2008;21(3):229-34.
146. Servillo G, Renard D, Taieb G, Labauge P, Bastide S, Zorzon M, et al. Bedside tested ocular motor disorders in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis international*. 2014;2014.
147. Ojala M, Vaheri E, Larsen T, Matikainen E, Juntunen J. Diagnostic value of electroencephalography and brainstem auditory evoked potentials in dizziness. *Acta neurologica scandinavica*. 1988;78(6):518-23.
148. Serra A, Derwenskus J, Downey DL, Leigh RJ. Role of eye movement examination and subjective visual vertical in clinical evaluation of multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2003;250(5):569-75.
149. Degirmenci E, Bir LS, Ardic FN. Clinical and electronystagmographical evaluation of vestibular symptoms in relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurological research*. 2010;32(9):986-91.
150. Sartucci F, Logi F. Vestibular-evoked myogenic potentials: a method to assess vestibulo-spinal conduction in multiple sclerosis patients. *Brain research bulletin*. 2002;59(1):59-63.
151. Frohman EM, Frohman TC. Horizontal monocular saccadic failure: an unusual clinically isolated syndrome progressing to multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2003;9(1):55-8.

152. Tomaz A, Borges FN, Ganaça CF, Campos CAHd, Tilbery CP. Signs and symptoms associated to otoneurologic alterations diagnosed on computerized vestibular exam of patients with multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 2005;63(3B):837-42.
153. Frohman E, Kramer P, Dewey RB, Kramer L, Frohman T. Benign paroxysmal positioning vertigo in multiple sclerosis: diagnosis, pathophysiology and therapeutic techniques. *Multiple Sclerosis Journal*. 2003;9(3):250-5.
154. Weinshenker B, Bass B, Rice G, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 2 predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989;112(6):1419-28.
155. Magliulo G, Iannella G, Gagliardi S, Re M. A 1-year follow-up study with C-VEMPs, O-VEMPs and video head impulse testing in vestibular neuritis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(11):3277-81.
156. Hamilton SS, Zhou G, Brodsky JR. Video head impulse testing (VHIT) in the pediatric population. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2015;79(8):1283-7.
157. Pavlović I, Ruška B, Pavičić T, Skorić MK, Crnošija L, Adamec I, et al. Video head impulse test can detect brainstem dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017;14:68-71.
158. Uçar S. MULTİPL SKLEROZ HASTALARI ÜZERİNDE ODYOVESTİBÜLER DEĞERLENDİRME: Çukurova Üniversitesi; 2019.
159. Barmak E. MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA VESTİBÜLER EVOKED MYOGENİK POTANSİYEL, VİDEO HEAD İMPULSE TEST VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi; 2018.
160. Jacobson GP, Shepard NT, Barin K, Janky K, McCaslin DL. Balance function assessment and management: plural publishing; 2020.
161. Johnsen N, Dam M, Thomsen J, Zilstorff K. Multiple sclerosis. The value of clinical vestibular examination. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1976;1(3):225-32.
162. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Multiple Sclerosis Journal*. 1999;5(3):179-83.
163. Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. *Physical therapy*. 2011;91(8):1166-83.
164. Hebert JR, Corboy JR, Vollmer T, Forster JE, Schenkman M. Efficacy of balance and eye-movement exercises for persons with multiple sclerosis (BEEMS). *Neurology*. 2018;90(9):e797-e807.

# EK 1: Araştırma Projesi Etik Kurul Onayı



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu



Sayı : 94603339-604.01.02/ 19964  
Konu : Proje Onayı

16/07/2020

## KULAK BURUN BOğAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALINA

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Selim Sermed Erbek'in danışmanlığında Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Odyoloji Doktora Programı öğrencisi Fatmanur Kekeç'in sorumluluğunda yürütülecek olan KA20/55 nolu "Multipl sklerozun alt tiplerine göre odyo-vestibüler bulgular" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11/03/2020 tarih ve 20/29 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayınlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

**e-imzalıdır**

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŐ  
Kurul Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

## DAğITIM

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim  
Dalına



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

PROJE NO	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
KA20/55	20/29	11/03/2020

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Selim Sermed Erbek tarafından yürütülecek olan KA20/55 nolu "Multipl sklerozun alt tiplerine göre odyo-vestibüler bulgular" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.



## EK 2: Katılımcıların Demografik Özellikleri Formu

### Hasta Değerlendirme Formu

<b>HASTA NUMARASI:</b>	
<b>YAŞ:</b>	
<b>CİNSİYET:</b>	
<b>EĞİTİM DURUMU:</b>	
<b>MS LEZYON YERİ:</b>	
<b>MS LEZYON BOYUTU:</b>	
<b>MS TANISI ALDIĞI YAŞ:</b>	
<b>KULLANDIĞI İLAÇ:</b>	
<b>MS ALT TİPİ:</b>	
<b>HASTALIK SÜRESİ:</b>	

## EK 3: Aydınlatılmış Onam Formu



### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

## BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu

### 1. ARAŞTIRMANIN ADI

"Multiple Sklerozun Alt Tiplerine Göre Odyo-Vestibüler Bulgular"

### 2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam gönüllü sayısı 50'dir.

### 3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre toplam 1 saattir.

### 4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı, multiple sklerozun alt tiplerine göre odyo-vestibüler bulguların belirlenmesidir.

## 5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olan olgular
- Revize McDonald 2017 kriterlerine göre MS tanısının olması
- MR görüntüsü ve BOS örneği olması

Çalışma dışı bırakma kriterleri;

- 18 yaşından küçük olgular
- Ototoksik ilaç kullanım öyküsü olanlar
- Dış kulak, orta kulak ile ilgili anatomik problemi olan bireyler
- Otoskleroz hikayesi olan bireyler
- İletim tipi işitme kaybı olanlar
- Tanı almış başka nörolojik/otoimmün hastalığın olması
- Kulak cerrahisi öyküsü olanlar
- Boyun problemi olanlar
- Nöropsikiyatrik hastalığı olanlar
- Akustik travma öyküsü olanlar
- Kafa travması öyküsü olanlar
- Genel fiziksel kondisyon bozukluğu olanlar
- Yazılı izin alınamayanlar
- Hasta araştırmadan ayrılmak istediğinde

## 6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Araştırma için size aşağıdaki testler uygulanacaktır.

**Saf ses odyometri testi (İşitme testi):** Öncelikle işitme testi ile kulağınıza takılan kulaklıkla beraber ses uyarını gönderilip değişik frekanslarda (ince ve kalın seslerdeki) işitme düzeyiniz belirlenecektir. Bu ölçümde hava yolu ve kemik yolu işitme seviyesi belirlenecektir. Hava yolu ölçüm kulak kepçesinden beyine kadar olan işitme yolları hakkında bilgi verecektir. Kemik yolu ise iç kulaktan itibaren bilgi verecektir. Bu ölçümlere bakarak işitme kaybı varsa kulağın hangi bölümünden kaynaklandığı hakkında bilgi edinilecektir. Hava yolu işitme seviyesi kulağa takılan bir kulaklık yardımı ile kemik yolu işitme seviyesi ise kulak kepçesinin arkasındaki kemik çıkıntı üzerine yerleştirilen kemik

vibratör dediğimiz ses uyarını ile titreşim özelliğine sahip bir kulaklık ile belirlenecektir. Test ses geçirmez bir kabinde gerçekleştirilecektir. Kulaklıklar aracılığıyla kulağa ses verilecek ve sizden sesi duyduğunuz zaman elinizdeki butona basmanız istenecektir ve bu şekilde iki kulağın işitme seviyesi ayrı ayrı test edilecektir. Bu testler yaklaşık 10 dakika sürecektir.

**Konuşma odyometrisi testi (İşitme testi):** Bu test konuşmayı algılama becerisini değerlendiren bir testtir. Bu test yapılırken size okunan kelimeleri tekrar etmeniz istenecektir. Kelimelerin %50 sini doğru olarak işitebildiğiniz ses şiddeti (konuşmayı alma eşiği) belirlenecektir. Ardından konuşmayı ayırt etmesine bakılacaktır. Bunun için size tek heceli kelimeler söylenecek ve doğru tekrar ettiğiniz kelimeler konuşmayı ayırt etme yüzdesi olarak belirlenecektir. Bu testler yaklaşık 5 dakika sürecektir.

**Timpanometri testi (Orta kulak işitme testi):** Kulak zarı ve orta kulağı değerlendiren acısız ve ağrısız bir testtir. Test sırasında sizden hareket etmemesi ve konuşmaması istenecektir. Dış kulak yoluna sokulan bir ses iletici ile orta kulaktaki basınç ölçülecektir. Sağ ve sol kulak için ayrı ayrı ölçüm yapılacaktır. Testin sonucunda kulak zarı ve kulak kemikçiklerinin sağlığı ve işlevi hakkında bilgi edinilecektir. Bu test 5 dakika sürecektir.

**Videonistagmografi (Denge testi):** Daha sonra gözünüze video kamera yerleştirilmiş özel bir gözlük takıp yatak üzerine baş pozisyon değişikliğiyle beraber göz hareketleriniz incelenecektir. Bu test yaklaşık 5 dakika sürecektir.

**Video Head İmpulse Test (Denge testi):** Test sırasında gözünüze video kamera yerleştirilmiş özel bir gözlük takılacaktır. Sandalyeye oturup 1,5 metre karşınızda olan duvardaki kırmızı noktaya bakmanız istenmektedir. Başınız hızlıca sağa, sola ve aşağıya, yukarıya toplamda 80 kez çevrilecektir. Başınız çevrilirken gözünüzü hedef noktadan ayırmamanız gerekmektedir. Bu test yaklaşık 10 dakika sürecektir.

**Baş Dönmesi Engellik Envanteri:** Ardından yaşam kalitenizdeki fonksiyonel fiziksel ve duygusal alanlarda denge probleminizle ilişkin durumunuzu belirleyebilmek için baş dönmesi engellilik envanteri ölçeği uygulanacaktır. Bu ölçekte toplamda 25 soru sorulacak ve her soru için "Hiç bir zaman, nadiren, bazen, sıklıkla ve her zaman " şıklarından bir tanesini seçerek sizin yaşadığınız durumu işaretlemeniz gerekmektedir.

## **7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI**

1. Araştırma planına ve araştırmacının önerilerine uymalısınız.
2. Uygulama süresi boyunca önerilen dışında herhangi bir ilaç kullanmamalısınız veya zorunlu olarak ilaç almanız durumunda mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmelisiniz
3. Denge sisteminizi baskılayıcı ilaçları, araştırmadan üç gün önce kesmelisiniz.
4. Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir tıbbi durumu sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

## **8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR**

Araştırmamız yalnızca bilimsel amaçlı olup sizin doğrudan yarar görmemiz beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar tanı almış diğer hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

## **9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER**

Araştırmada kan alma işlemi gibi girişimsel bir işlem yapılmayacağı için herhangi bir hayati risk faktörü bulunmamaktadır. Başınız hızlıca sağa ve sola, yukarı ve aşağı çevrileceğinden rahatsızlık hissi yan etkisi olabilir ancak bu durum geçicidir. Herhangi bir olası sorunda gerekli tedbirler uzman hekimler ve araştırmacı tarafından alınacaktır.

## **10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU**

Araştırma nedeniyle bir zarar görmemiz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

## **11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ**

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili uzmana ulaşabilirsiniz.

**İstediginizde Günü 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:**

**Adres:**

**İş:**

**Cep:**

## **12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

## **13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM**

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

## **14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

## **15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

## **16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI**

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi

araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

## **17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŐINDAKİ DİĞER TEDAVİLER**

Saf ses odyometri, konuşma odyometrisi, timpanometri, videonistagmografi (VNG), video head impulse test (vHIT) ve baş dönmesi engellilik envanteri (DHE) dışında herhangi başka bir test ya da işlem yapılmayacaktır.

## **18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

## **19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŐILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI**

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

### ***(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)***

Sayın Doç. Dr. Alper KÖYCÜ yürütücülüğünde, araştırmacı Uzm. Ody. Fatmanur Uysal tarafından Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Nörootoloji Kliniği'nde bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (gönüllü) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

### ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya baŐlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araŐtırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamıŐ bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koŐullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

VASİ (Varsa)		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

<b>ARAŞTIRMACI</b>		<b>İMZASI</b>
<b>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</b>	Fatmanur Uysal, araştırmacı	
<b>ADRES</b>		
<b>TELEFON</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>ONAM ALMA İÇİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŐ GÖREVLİSİ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</b>		
<b>ADRES</b>		
<b>TELEFON</b>		
<b>TARİH</b>		

## EK 4: Dizziness Handicap Envanteri (DHI)

### Dizziness Engel Envanteri (Dizziness Handicap Inventory):

		EVET	HAYIR	BAZEN
Fiz 1	Yukarıya doğru bakmak şikâyetinizi artırıyor mu?			
E 2	Şikâyetiniz nedeni ile endişeye kapıldığınız veya korktuğunuz oluyor mu?			
F 3	Şikâyetiniz nedeni ile iş ya da gezme amaçlı seyahatlerinizi kısıtladığınız ya da iptal ettiğiniz oluyor mu?			
Fiz 4	Çarşı, pazar veya alışveriş merkezlerinde aşağıya doğru eğimli bir yerde yürümek şikâyetinizi artırıyor mu?			
F 5	Şikâyetiniz yüzünden yatağa girerken veya yataktan kalkarken güçlük çekiyor musunuz?			
F 6	Şikâyetiniz yüzünden sinema veya tiyatroya gitmek, davetlere katılmak, dışarı yemeğe çıkmak gibi sosyal aktivitelerinizi kısıtladığınız oluyor mu?			
F 7	Şikâyetiniz nedeni ile okumakta güçlük çektiğiniz oluyor mu?			
Fiz 8	Spor yapmak, dans etmek veya süpürme ya da bulaşık yıkama gibi günlük ev işlerini yapmak şikâyetinizi artırıyor mu?			
E 9	Şikâyetiniz yüzünden yanınızda size eşlik eden birisi olmadan evden dışarı çıkmak sizi korkutuyor mu?			
E 10	Şikâyetiniz nedeni ile başkalarının önünde utandığınız veya küçük düşüğünüzü hissettiğiniz oluyor mu?			
Fiz 11	Başınızı ani hareket ettirmek şikâyetinizi artırıyor mu?			
F 12	Şikâyetiniz nedeni ile yükseklikten (yüksek yerlerde bulunmaktan) kaçındığınız oluyor mu?			
Fiz 13	Yatakta bir tarafa doğru dönmek şikâyetinizi artırıyor mu?			
Fiz 14	Şikâyetiniz nedeni ile güç gerektiren, ağır ev ya da bahçe/tarla işlerini yapmakta güçlük çektiğiniz oluyor mu?			
E 15	Şikâyetiniz nedeni ile insanların sizin hakkınızda "kötü bir hastalığı var" şeklinde düşünmesi ihtimalinin sizi korkuttuğu oluyor mu?			
F 16	Şikâyetiniz nedeni ile kendi başınıza yürüyüş yapmak size güç geliyor mu?			
Fiz 17	Kaldırımdan aşağıya inmek şikâyetinizi artırıyor mu?			
E 18	Şikâyetiniz nedeni ile bir şeye konsantre olamadığınız veya yaptığınız işe kendinizi verme güçlüğünü çektiğiniz oluyor mu?			
F 19	Şikâyetiniz nedeni ile karanlıkta evinizde dolaşmak güçlük yaratıyor mu?			
E 20	Şikâyetiniz nedeni ile evde tek başına kalmaktan korktuğunuz oluyor mu?			
E 21	Şikâyetiniz nedeni ile kendinizi engelli veya özürü gibi hissettiğiniz oluyor mu?			
E 22	Şikâyetiniz nedeni ile ailenizdeki insanlar veya arkadaşlarınızla olan ilişkilerinizde gerilim veya herhangi bir olumsuzluk yaşadığınız oluyor mu?			
E 23	Şikâyetiniz nedeni ile kendinizi çökkün ya da depresyonda hissediyor musunuz?			
F 24	Şikâyetiniz işiniz ya da evinizle ilgili sorumluluklarınızı yerine getirmenize engel oluyor mu?			
Fiz 25	Aşağıya doğru eğilmek şikâyetinizi artırıyor mu?			

Bu anketin yapılma amacı dengesizlik/baş dönmesi nedeniyle hastanın yaşadığı güçlükler konusunda fikir edinmek ve farklı tedavi protokollerinin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmektir. "F" fonksiyonel, "Fiz" fiziksel, "E" emosyonel alt-ölçekleri tariflemektedir (Jacobson GP, Newman CW. The development of the dizziness handicap inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:424-427). "Şikâyetiniz" ile sadece baş dönmesi/dengesizlik yakınması kastedilmektedir. Hastaların her soruyu, sadece baş dönmesi / dengesizlik yakınmasını düşünerek cevaplaması istenecektir. Hastaların her soruya "evet", "hayır" veya "bazen" şeklinde yanıt vermesi istenecektir. "Evet" cevabı 4 puan, "Bazen" cevabı 2 puan, "Hayır" cevabı 0 puan olarak değerlendirilir.