

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ODYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**ATAKLARLA SEYREDEN MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
VESTİBÜLER TESTLER, OTOLİT ORGANLARIN SANAL  
GERÇEKLİK ORTAMINDA DEĞERLENDİRİLMESİ VE MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE SERUM GLİAL  
FİBRİLLER ASİDİK PROTEİN DÜZEYİYLE İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**HAZIRLAYAN**

**BERFİN DİLARA ÖZDEMİR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA – 2025**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ODYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**ATAKLARLA SEYREDEN MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
VESTİBÜLER TESTLER, OTOLİT ORGANLARIN SANAL  
GERÇEKLİK ORTAMINDA DEĞERLENDİRİLMESİ VE MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE SERUM GLİAL  
FİBRİLLER ASİDİK PROTEİN DÜZEYİYLE İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**HAZIRLAYAN  
BERFİN DİLARA ÖZDEMİR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. IŞILAY ÖZ**

**ANKARA – 2025**

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

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Berfin Dilara Özdemir tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.12.2025

**Tez Adı:** Ataklarla Seyreden Multipl Skleroz Hastalarında Vestibüler Testler, Otolit Organların Sanal Gerçeklik Ortamında Değerlendirilmesi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Serum Glial Fibriller Asidik Protein Düzeyiyle İlişkisinin Araştırılması

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

**İmza**

**ONAY**

Enstitü Müdürü

Tarih: ... / ... / .....

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: ... / ... / .....

Öğrencinin Adı, Soyadı: Berfin Dilara ÖZDEMİR

Öğrencinin Numarası:

Anabilim Dalı: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Programı: Odyoloji Tezli Yüksek Lisans

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Doç. Dr. Işıl ÖZ

Tez Başlığı: Ataklarla Seyreden Multipl Skleroz Hastalarında Vestibüler Testler, Otolit Organların Sanal Gerçeklik Ortamında Değerlendirilmesi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Serum Glial Fibriller Asidik Protein Düzeyiyle İlişkisinin Araştırılması

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 38 sayfalık kısmına ilişkin, 20/11/2025 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %7'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç
4. “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.
5. Öğrenci İmzası:

**ONAY**

Tarih: 20/11/2025

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

## TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Yüksek Lisans Programı eğitimimi tamamlarken, eğitim sürecimde bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, engin bilgi birikimi ve tecrübesiyle bizlere her zaman ışık tutan, hayata bakışını örnek ve ilham aldığım çok kıymetli

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman ilgi ve desteğini hissettiren, değerli katkılarından dolayı

Bu çalışmanın konusunun belirlenmesinde ve hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgi, sabır ve hoşgörüsünü esirgemeyen, tezimin her adımında bana rehberlik eden çok

Dr. Feriye Kaya Fikriye;

Çalışmamın yürütülmesi sürecinde yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan

Kü

Nöroloji alanındaki bilgi birikimi ve yol göstericiliğiyle tez sürecime katkı sağlayan kendi hastalığımın takibinde gösterdiği özenin yanı sıra tez sürecim boyunca da bana akademik ve manevi destek veren

SPSS analizleri ve istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarıyla bana büyük destek olan ve her koşulda yanımda olan, sevgisini ve desteğini her daim hissettiren

Hayatımın her aşamasında koşulsuz sevgi, sabır ve destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan canım ailem;

en içten teşekkürlerimi sunarım.

Berfin Dilara Özdemir

## ÖZET

**Berfin Dilara Özdemir. Ataklarla Seyreden Multipl Skleroz Hastalarında Vestibüler Testler, Otolit Organların Sanal Gerçeklik Ortamında Değerlendirilmesi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Serum Glial Fibriller Asidik Protein Düzeyiyle İlişkisinin Araştırılması. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Yüksek Lisans Programı, 2025.**

Bu çalışmada, ataklarla seyreden Multipl Skleroz (RRMS) hastalarında vestibüler sistem fonksiyonlarının çok yönlü olarak değerlendirilmesi ve sanal gerçeklik (VR) tabanlı otolit testleri ile geleneksel vestibüler ölçümlerin birlikte kullanılarak elde edilen bulguların manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve serum Glial Fibriller Asidik Protein (sGFAP) düzeyleriyle olası ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmaya **36 RRMS hastası** ve **35 sağlıklı kontrol** olmak üzere toplam **71 birey** dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara videonistagmografi (VNG), servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (sVEMP), subjektif vizüel vertikal (SVV), subjektif vizüel horizontal (SVH) ile dinamik SVV (DSVV) ve dinamik SVH (DSVH) testleri uygulanmıştır.

Elde edilen sonuçlar, **SVV değerlerinin RRMS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiğini ( $p = 0,042$ )** ve benzer şekilde **SVH sapmalarının da RRMS bireylerinde daha belirgin olabildiğini ( $p = 0,012$ )** ortaya koymuştur. Dinamik testlerde (DSVV ve DSVH) ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p > 0,05$ ), ancak RRMS grubunda hafif düzeyde bozulma eğilimleri dikkat çekmiştir.

sVEMP analizlerinde amplitüd değerleri arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, **Asimetri Oranı (AO) RRMS grubunda daha yüksek seyretmiştir ( $p = 0,0276$ )**. Ayrıca **P1–N1 interpeak latanslarının RRMS bireylerinde uzama eğiliminde olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ )**. Bu bulgular, beyin sapı düzeyinde iletimde gecikme olabileceğine işaret etmektedir. VNG bulguları ise RRMS grubunda daha çok **santral**

**vestibüler etkilenimle uyumlu olabilecek** saccadic ve smooth pursuit anomalilerine işaret etmiştir.

MRI incelemelerinde, beyin sapı lezyonu bulunan RRMS bireylerinde vestibüler parametrelerdeki bozulmaların daha sık görülebileceği; özellikle **sVEMP interpeak latansı ile beyin sapı lezyon varlığı arasında dikkat çekici bir ilişki eğilimi** bulunduğu gözlemlenmiştir. Serum GFAP düzeylerinin RRMS grubunda daha yüksek olmasına rağmen vestibüler testlerle anlamlı bir ilişki göstermediği belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ). Bununla birlikte, **SVH sapmaları ile GFAP düzeyleri arasında anlamlılığa yakın bir eğilim ( $p = 0,082$ )** saptanmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma RRMS hastalarında vestibüler sistem fonksiyonlarının hem otolit düzeyde hem de santral yollar kapsamında etkilenebileceğini göstermektedir. Özellikle cVEMP interpeak latansı ve AO parametreleri, **beyin sapı tutulumunun değerlendirilmesinde potansiyel belirteç adayları** olarak değerlendirilebilir. VR tabanlı otolit ölçümlerinin ise gravitasyon algısındaki değişimleri incelemede **tamamlayıcı bir araç** olabileceği düşünülmektedir. sGFAP ile vestibüler ölçümler arasındaki ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için daha geniş örneklemelerle ve boylamsal tasarımlarla yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Vestibüler Sistem, sVEMP, Videonistagmografi, SVV, SVH, GFAP.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2025 yılı KA25-83 numaralı karar ile onaylanmıştır.

## ABSTRACT

**Berfin Dilara Özdemir. *Evaluation of Vestibular Tests, Assessment of Otolith Organs in Virtual Reality Environment, and Investigation of Their Relationship with Magnetic Resonance Imaging Findings and Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Levels in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients.* Başkent University, Institute of Health Sciences, Audiology Master's Program, 2025.**

This study aimed to explore vestibular system functioning in individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) through a combination of conventional assessments and virtual reality (VR)-based otolith tests. The study also examined whether vestibular findings might be associated with magnetic resonance imaging (MRI) features and serum Glial Fibrillary Acidic Protein (sGFAP) levels.

A total of 71 participants (36 RRMS patients and 35 healthy controls) underwent videonystagmography (VNG), cervical vestibular-evoked myogenic potentials (cVEMP), Subjective Visual Vertical (SVV), Subjective Visual Horizontal (SVH), Dynamic SVV (DSVV), and Dynamic SVH (DSVH).

The results indicated that SVV values tended to differ significantly between the RRMS and control groups ( $p = 0.042$ ). Similarly, SVH deviations were more pronounced in the RRMS group ( $p = 0.012$ ). Dynamic tests (DSVV and DSVH) did not show statistically significant differences ( $p > 0.05$ ), although subtle trends toward impairment in the RRMS group were observed.

In the cVEMP analysis, amplitudes appeared comparable between groups; however, the Asymmetry Ratio (AR) was higher in RRMS participants ( $p = 0.0276$ ), suggesting a possible imbalance in sacculo-colic pathways. Additionally, P1–N1 interpeak latencies were longer in RRMS patients ( $p < 0.05$ ), which may reflect slowed conduction at the brainstem level. VNG findings showed patterns that may be consistent with central vestibular involvement, including less consistent saccadic accuracy and smooth pursuit performance.

MRI observations suggested that RRMS patients with brainstem lesions tended to show more vestibular abnormalities, with the most noticeable association appearing between cVEMP interpeak latency and brainstem involvement. Although serum GFAP levels were generally higher in the RRMS group, no statistically significant associations were found between GFAP and vestibular test parameters ( $p > 0.05$ ). A trend toward a potential relationship between GFAP levels and SVH deviation was observed ( $p = 0.082$ ).

In conclusion, the findings of this study suggest that RRMS may influence vestibular functioning at both otolithic and central processing levels. cVEMP interpeak latency and AR may represent potential markers of brainstem involvement, while VR-based otolith assessments may offer complementary insights into gravitational perception. Further research with larger sample sizes and longitudinal designs is needed to more definitively clarify these relationships.

Keywords: Multiple sclerosis, vestibular tests, cVEMP, videonystagmography, SVV, SVH, sGFAP.

This study was approved by the Başkent University Medical and Health Sciences Research Board and the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee under the decision number KA25-83 in 2025.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                           |      |
|---------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                            | i    |
| ÖZET .....                                                                | ii   |
| ABSTRACT .....                                                            | iv   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                         | vi   |
| TABLolar LİSTESİ .....                                                    | viii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                                    | ix   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....                                     | x    |
| 1. GİRİŞ.....                                                             | 1    |
| 1.1. Araştırmanın Amacı ve Hipotezler.....                                | 2    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                    | 4    |
| 2.1. Vestibüler Sistem .....                                              | 4    |
| 2.1.1. Tanımı ve önemi.....                                               | 4    |
| 2.1.2. Vestibüler sistem anatomisi.....                                   | 4    |
| 2.1.2.1. Periferik yapılar .....                                          | 5    |
| 2.1.2.2. Santral yapılar .....                                            | 5    |
| 2.1.3. Vestibüler sistem fizyolojisi .....                                | 5    |
| 2.1.4. Vestibüler refleksler .....                                        | 6    |
| 2.1.5. Otolit organlar ve fonksiyonları.....                              | 7    |
| 2.1.6. Periferik vestibüler sistem hastalıkları .....                     | 9    |
| 2.3. Multipl Skleroz.....                                                 | 9    |
| 2.3.1. Tanımı .....                                                       | 9    |
| 2.3.2. Epidemiyolojisi .....                                              | 9    |
| 2.3.3. Patofizyolojisi.....                                               | 10   |
| 2.3.4. Klinik alt tipleri .....                                           | 10   |
| 2.3.5. Tanı kriterleri .....                                              | 11   |
| 2.3.6. Serum glial fibriller asidik protein (sGFAP) ve MS'teki rolü ..... | 11   |
| 2.3.7. Nörolojik tabloda vestibüler sistem tutulumu .....                 | 11   |
| 3. MATERYAL METOD .....                                                   | 12   |
| 3.1. Araştırma Tipi.....                                                  | 12   |
| 3.2. Katılımcılar.....                                                    | 12   |
| 3.2.1. Demografik özellikler .....                                        | 12   |

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>3.3. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri Kontrol Grubu için Dahil Edilme Kriterleri:</b> ..... | 13 |
| <b>3.3.1. RRMS grubu için dahil edilme kriterleri:</b> .....                                      | 13 |
| <b>3.3.2. Her iki grup için dışlanma kriterleri:</b> .....                                        | 13 |
| <b>3.4. Uygulanan Değerlendirme Testleri</b> .....                                                | 14 |
| <b>3.4.1. Vestibüler sistem testleri</b> .....                                                    | 14 |
| <b>3.4.1.1. Videonistagmografi (VNG)</b> .....                                                    | 14 |
| <b>3.4.1.2. Subjektif vizüel vertikal (SVV) ve subjektif vizüel horizontal (SVH)</b> .....        | 15 |
| <b>3.4.1.3. Dinamik subjektif vizüel vertikal (DSVV) ve horizontal (DSVH)</b> .....               | 16 |
| <b>3.4.2. Servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (sVEMP)</b> .....                    | 17 |
| <b>3.4.3. Dalga analizi ve değerlendirme</b> .....                                                | 19 |
| • <b>Interaural Asimetri Oranı (IAO):</b> .....                                                   | 19 |
| <b>3.4.4. Kullanılan testlerin norm değerleri</b> .....                                           | 20 |
| <b>3.4.5. Serum GFAP ölçümü</b> .....                                                             | 22 |
| <b>3.5. Veri Toplama Süreci</b> .....                                                             | 23 |
| <b>3.6. İstatistiksel Analiz</b> .....                                                            | 23 |
| <b>4. BULGULAR</b> .....                                                                          | 25 |
| <b>4.1. Demografik Özellikler</b> .....                                                           | 25 |
| <b>4.2. sGFAP ile Vestibüler Testlerin İlişkisi</b> .....                                         | 27 |
| <b>4.3. Beyin Sapı Lezyonu ile Vestibüler Testlerin İlişkisi</b> .....                            | 28 |
| <b>4.4. Lezyon Yönü ile Vestibüler Parametreler</b> .....                                         | 29 |
| <b>5. TARTIŞMA</b> .....                                                                          | 31 |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....                                                                 | 37 |
| <b>KAYNAKLAR</b> .....                                                                            | 39 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                    | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tablo 3.1. Testlerin Norm Değerleri .....                                                                          | 21    |
| Tablo 4.1. Katılımcıların demografik özellikleri .....                                                             | 25    |
| Tablo 4.2. Grupların Vestibüler Testlerdeki Ortalama Değerleri .....                                               | 25    |
| Tablo 4.3. Kontrol ve RRMS Gruplarının Vestibüler Test Sonuçlarının Karşılaştırılması ..                           | 26    |
| Tablo 4.4. RRMS grubunda vestibüler testler ile serum GFAP düzeylerinin ilişkisi .....                             | 27    |
| Tablo 4.5. RRMS grubunda vestibüler test bulguları ile beyin sapı lezyonu ilişkisi (Ki-kare Analizleri) .....      | 28    |
| Tablo 4.6. Lezyon Yönü ile Vestibüler Test Parametreleri Arasındaki İlişki .....                                   | 29    |
| Tablo 4.7. Lezyon Yönü ve Lezyon Varlık / Yokluk Durumu ile sVEMP Parametreleri Arasındaki İlişki.....             | 30    |
| Tablo 4.8. RRMS grubunda vestibüler test sonuçlarının beyin sapı lezyonunu yordama gücü (Lojistik Regresyon) ..... | 30    |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Sağ kulak membranöz labirent. AC: anterior semisirküler kanal, PC: posterior semisirküler kanal, HC: horizontal (lateral) semisirküler kanal, utr: utrikul, sac: sakkul ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4  |
| Şekil 2.2. Vestibülo-Oküler Refleksin (VOR) İşleyiş Şeması Third Cranial Nerve: Üçüncü kranial sinir (n. oculomotorius), Sixth Cranial Nerve: Altıncı kranial sinir (n. abducens), Eighth Cranial Nerve: Sekizinci kranial sinir (n. vestibulocochlearis), MLF: Medial longitudinal fasikül, Vestibular Nucleus: Vestibüler çekirdek, Labyrinth: Labirent, Midbrain: Mezensefalon (orta beyin), Caudal Pons: Kaudal pons, Medial Rectus muscle: Medial rektus kası, Lateral Rectus muscle: Lateral rektus kası..... | 7  |
| Şekil 2.3. Utrikul ve sakkulun yer düzlemine göre yerleşimi. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8  |
| Şekil 2.4. Utrikul ve sakkul makulasının üstten görünümü ve tüylü hücrelerin dizilimi. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 8  |
| Şekil 3.1. SVV testi parametreleri (a: Test düzlemi, b: Ölçüm sayısı, c: Çizgilerin başlangıç eğimleri).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 16 |
| Şekil 3.2. DSVV testi parametreleri .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 16 |
| Şekil 3.3. Virtualis Balance VR Test Ortamı (SVV/SVH Ölçümü). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 17 |
| Şekil 3.4. sVEMP Testinde Elektrot Yerleşimi .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 19 |
| Şekil 3.5. G*Power 3.1 ile yapılan örneklem büyüklüğü analizi .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 24 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

|       |                                                                                                    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| %     | Yüzde                                                                                              |
| ±     | Artı eksi işareti                                                                                  |
| °     | Derece                                                                                             |
| AICA  | Anterior inferior serebellar arter BOS : Beyin omurilik sıvısı                                     |
| BPPV  | Benign paroksizmal pozisyonel vertigo                                                              |
| sVEMP | Servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential) |
| dB    | Desibel                                                                                            |
| DSVH  | Dinamik subjektif vizüel horizontal (Dynamic Subjective Visual Horizontal)                         |
| DSVV  | Dinamik subjektif vizüel vertikal (Dynamic Subjective Visual Vertical)                             |
| EMG   | Elektromiyografi                                                                                   |
| GFAP  | Glial fibriller asidik protein (Glial Fibrillary Acidic Protein)                                   |
| Hz    | Hertz                                                                                              |
| İOD   | İzole otolit disfonksiyonu KA : Karar numarası (etik kurul)                                        |
| KİS   | Klinik izole sendrom                                                                               |
| Max.  | Maksimum değer Min. : Minimum değer                                                                |
| MLF   | Medial longitudinal fasikül                                                                        |
| MRI   | Manyetik rezonans görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)                                         |
| MS    | Multipl skleroz (Multiple Sclerosis)                                                               |
| MSS   | Merkezi sinir sistemi n : Kişi sayısı                                                              |
| Ort.  | Ortalama                                                                                           |
| OTR   | Oküler tilt reaksiyonu p : Olası hata miktarı                                                      |
| PTA   | Saf ses odyometrisi (Pure Tone Audiometry)                                                         |
| RRMS  | Ataklarla seyreden multipl skleroz (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)                        |
| SKM   | Sternokleidomastoid kası                                                                           |
| SPMS  | İkincil ilerleyici multipl skleroz (Secondary Progressive Multiple Sclerosis)                      |
| SPSS  | Sosyal bilimler için istatistik paketi (Statistical Package for the Social Sciences)               |
| SS    | Standart sapma                                                                                     |
| SSO   | Saf ses ortalaması                                                                                 |
| SVH   | Subjektif vizüel horizontal (Subjective Visual Horizontal)                                         |
| SVV   | Subjektif vizüel vertikal (Subjective Visual Vertical)                                             |
| VKR   | Vestibülo-kolik refleks (Vestibulo-Collic Reflex)                                                  |
| VNG   | Videonistagmografi (Videonystagmography)                                                           |
| VOR   | Vestibülo-oküler refleks (Vestibulo-Ocular Reflex)                                                 |
| VR    | Sanal gerçeklik (Virtual Reality)                                                                  |
| VSR   | Vestibülo-spinal refleks (Vestibulo-Spinal Reflex)                                                 |

# 1. GİRİŞ

Vestibüler sistem; otolit organlar (utrikül ve sakkül), semisirküler kanallar, vestibüler sinir ve beyin sapında yer alan vestibüler çekirdeklerden oluşan karmaşık bir yapıdır. Bu yapılar, baş hareketlerinin algılanması, denge sağlanması ve göz hareketlerinin koordine edilmesi için bir bütün halinde çalışır. Otolit organlar doğrusal ivmeler ve yerçekimini algılayarak, semisirküler kanallar açısal ivmeleri algılar. Periferik vestibüler sistemden gelen bilgiler merkezi sinir sistemine iletilerek mekânsal oryantasyon ve postüral kontrolün sağlanmasına katkıda bulunur.

Vestibüler sistemin temel görevi, baş hareketleri sırasında görsel sabitliği korumak ve vücut dengesini düzenlemektir. Bu süreçte vestibülo-oküler refleks (VOR) gözlerin baş hareketine zıt yönde hareket etmesini sağlayarak görme stabilitesini korur. Vestibülo-spinal refleks (VSR) postüral dengeye katkı sağlarken, vestibülo-kolik refleks (VKR) baş ve boyun kaslarının koordinasyonunu düzenler. Böylece otolit organlar, yerçekimine bağlı mekânsal algının doğru biçimde sürdürülmesine yardımcı olur. Literatürde, vestibüler sistem hastalıklarının toplumun yaklaşık üçte birini etkilediği ve özellikle yaş ilerledikçe sıklığının arttığı bildirilmektedir (1).

Vestibüler disfonksiyonun nedenleri çeşitlidir. Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV), vestibüler nörit, Ménière hastalığı, vestibüler schwannom, bilateral vestibülopati, labirentit, perilenf fistülü, superior semisirküler kanal dehissensi (SSCD), ototoksikite, travmatik vestibülopati, otoimmün iç kulak hastalıkları ve ani sensörinöral işitme kaybına eşlik eden vestibüler bozukluklar en sık karşılaşılan patolojiler arasındadır. Bu hastalıkların temelinde iç kulaktaki mekanik bozukluklar (örneğin otokoniaların yer değiştirmesi, fistül oluşumu veya kanal dehissensi), enfeksiyon ve inflamatuvar süreçler ya da dış etkenler (travma, tümörler, ototoksik ilaçlar) yer almaktadır. Klinik tabloda baş dönmesi, dengesizlik, nistagmus, işitme kaybı ve tinnitus gibi semptomlar sıkça görülür.

Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde miyelin kılıfın hasarı ile karakterize kronik otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Miyelin kılıfın zarar görmesi sinir iletiminde yavaşlama veya blokajlara yol açarak çeşitli nörolojik semptomlara neden olur. Tanıda günümüzde 2017 McDonald kriterleri kullanılmakta olup, hastalık Klinik

İzole Sendrom (KİS), Ataklarla Seyreden MS (RRMS), İkincil İlerleyici MS (SPMS) ve Birincil İlerleyici MS (PPMS) olarak sınıflandırılmaktadır (2, 3). RRMS, en sık görülen tip olup ataklarla remisyon dönemlerinin birbirini takip ettiği bir seyir izler (4).

MS hastalarında vestibüler sistemin etkilenimi oldukça yaygındır. SVV ve SVH: MS'te yerçekimi algısında bozulma gözlenmekte, hastalar sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla sapma göstermekte ve görsel ipuçlarına daha bağımlı hale gelmektedir (5). sVEMP: Literatürde MS hastalarında sVEMP yanıt oranlarının azaldığı, amplitüd değerlerinin düştüğü ve latansların uzadığı rapor edilmiştir (6, 7). VNG ve VOR: Çeşitli çalışmalarda VOR kazancında azalma, telafi edici sakkadik hareketler, spontan nistagmus ve sakkadik anormallikler gözlenmiştir (8, 9). Merkezi vestibüler disfonksiyon: Beyin sapı ve serebellum lezyonları vestibüler çekirdek bağlantılarını bozarak baş dönmesi, dengesizlik ve nistagmusa yol açabilmektedir (10).

Son yıllarda biyobelirteçlerin MS'in değerlendirilmesinde önemli katkılar sağladığı bildirilmektedir. Astrosit kaynaklı bir protein olan Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP), nöral hasar ve inflamasyonu yansıtan bir göstergedir. Artmış serum GFAP düzeyleri, MS hastalarında hem hastalık aktivitesi hem de ilerleyici süreçlerle ilişkilendirilmektedir (11). Ancak literatürde RRMS hastalarında vestibüler test sonuçları ile GFAP arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenle vestibüler testler, MRI verileri ve biyobelirteçlerin birlikte incelenmesi multidisipliner bir bakış açısı kazandırmaktadır.

### **1.1. Araştırmanın Amacı ve Hipotezler**

Bu çalışmada, RRMS hastalarında vestibüler sistem test sonuçlarının (VNG, SVV, SVH, sVEMP) sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması, elde edilen bulguların MRI ve serum GFAP düzeyleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırmanın amacı doğrultusunda aşağıdaki hipotezler ele alınacaktır:

H1: 18-39 yaş arası RRMS hastalarının vestibüler denge test sonuçları (VNG, SVV, SVH, sVEMP) ile kontrol grubu test sonuçları arasında anlamlı bir fark vardır.

H0: 18-39 yaş arası RRMS hastalarının vestibüler denge test sonuçları (VNG, SVV, SVH, sVEMP) ile kontrol grubu test sonuçları arasında anlamlı bir fark yoktur.

H1: 18-39 yaş arası RRMS hastalarının vestibüler denge test sonuçları (VNG, SVV, SVH, sVEMP) ile serum GFAP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H0: 18-39 yaş arası RRMS hastalarının vestibüler denge test sonuçları (VNG, SVV, SVH, sVEMP) ile serum GFAP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H1: 18-39 yaş arası RRMS hastalarında, vestibüler testlerde (VNG, SVV, SVH ve sVEMP) bozukluk görülme oranı, beyin sapı lezyonu bulunan hastalarda beyin sapı lezyonu olmayanlara göre daha yüksektir.

H0: 18-39 yaş arası RRMS hastalarında, vestibüler testlerde (VNG, SVV, SVH ve sVEMP) bozukluk görülme oranı, beyin sapı lezyonu bulunan hastalarda beyin sapı lezyonu olmayanlara göre daha düşüktür.

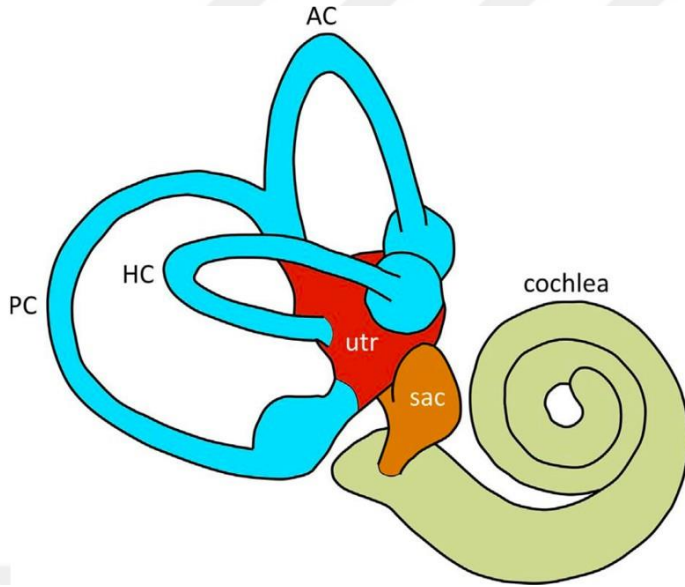
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Vestibüler Sistem

#### 2.1.1. Tanımı ve önemi

Vestibüler sistem, organizmanın mekânsal konumunu algılamasını, dengeyi sürdürmesini ve göz hareketlerinin baş hareketleri ile uyumlu olmasını sağlayan karmaşık bir duyu-motor ağıdır. Günlük yaşamda en basit postüral kontrol hareketlerinden karmaşık motor aktivitelere kadar çok sayıda işlevde görev alır. Sistem, periferik ve santral bileşenlerden oluşur ve vücudun diğer duyu sistemleri (görsel ve somatosensoriyel) ile birlikte çalışarak çok boyutlu bir entegrasyon sağlar. (12)

#### 2.1.2. Vestibüler sistem anatomisi



**Şekil 2.1.** Sağ kulak membranöz labirent. AC: anterior semisirküler kanal, PC: posterior semisirküler kanal, HC: horizontal (lateral) semisirküler kanal, utr: utrikul, sac: sakkul. (13)

### 2.1.2.1. Periferik yapılar

Periferik vestibüler sistem, iç kulakta yer alan semisirküler kanallar, otolit organlar (utrakül ve sakkül), vestibül ve bu yapılardan çıkan vestibüler sinirden oluşur.

- **Semisirküler kanallar:** Başın açısal hareketlerini algılar. Lateral, anterior ve posterior olmak üzere üç çift kanaldan oluşur. Her kanalın ampulla bölgesinde krista ampullaris adı verilen duyu yapıları bulunur.
- **Otolit organlar:** Doğrusal ivmeleri ve yerçekimine karşı konumu algılar. Utrakül daha çok yatay düzlemdeki hareketlerden, sakkül ise dikey düzlemdeki hareketlerden sorumludur.
- **Vestibüler sinir:** Vestibüler yapıları beyin sapına bağlayan temel ileti yoludur ve superior ile inferior dallara ayrılır.

### 2.1.2.2. Santral yapılar

Santral vestibüler sistemin çekirdekleri beyin sapında (pons ve medulla) yer alır. Dört ana çekirdek grubu vardır: superior, medial, lateral ve inferior vestibüler çekirdekler. Bu çekirdekler, göz kaslarını kontrol eden motor çekirdeklerle, spinal kordla ve serebellumla yoğun bağlantılar kurarak vestibüler reflekslerin oluşmasını sağlar. Ayrıca kortikal bölgeler (temporal lob, parietal lob ve insula) vestibüler algının daha yüksek düzeyde işlenmesinde görev alır (14).

### 2.1.3. Vestibüler sistem fizyolojisi

Vestibüler sistem, baş hareketleri sırasında görsel stabiliteyi ve postüral dengeyi sürdürmeyi amaçlar. Mekanik hareketlerin endolenf sıvısı aracılığıyla duyu hücrelerine iletilmesi, bu hücrelerde elektriksel potansiyellerin oluşmasına yol açar. Bu sinyaller vestibüler sinir aracılığıyla santral yapılara taşınır ve motor yanıtlarla bütünleşir. Görsel ve somatosensoriyel girdilerle entegre edilen bu bilgiler, mekânsal farkındalık ve koordinasyonun temelini oluşturur.

#### 2.1.4. Vestibüler refleksler

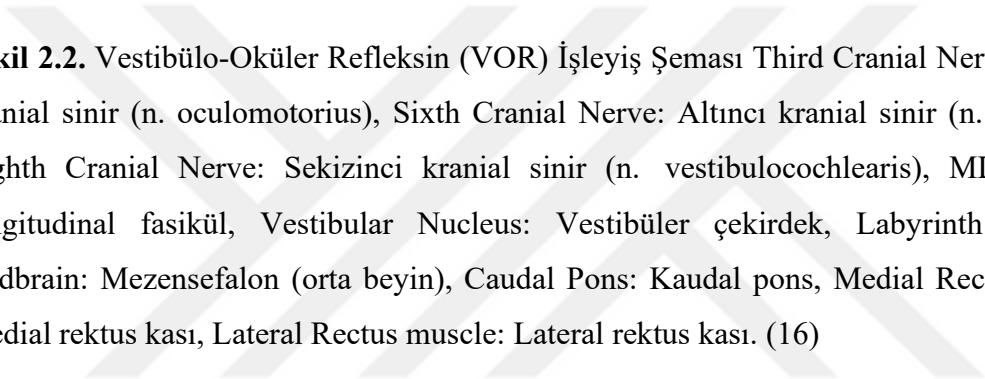
**Vestibülo-oküler Refleks (VOR):** Baş hareketleri esnasında gözlerin tam tersi yönde hareket etmesini temin ederek görüntü sağlamlığını (stabilitesini) muhafaza eder. Örneğin, baş sağa döndürüldüğünde gözlerin sola yönelmesi, bu refleksin işleviyle mümkün olur. VOR, bilhassa ani baş hareketleri sırasında görsel netliği (görme keskinliğini) sürdürmek açısından yaşamsal bir role sahiptir (10, 15)

**Vestibülo-spinal Refleks (VSR):** Duruşla ilgili kasların tonusunu ayarlayarak vücudun dik pozisyonunu ve dengesini korumaya yardımcı olur. Tek yönlü vestibüler hasarlarda (lezyonlarda), bireyin hasarın olduğu yöne doğru eğilme veya düşme eğilimi sergilemesi, bu refleksin işlevini yitirdiğinin bir işaretidir.

**Vestibülo-kolik Refleks (VKR):** Beklenmedik baş hareketlerine karşılık olarak boyun kaslarını aktive ederek başın sabitliğini (stabilitesini) sürdürür. Bu refleksin, özellikle tortikollis gibi bazı klinik durumlarla bağlantılı olabileceği rapor edilmektedir.

**Kanal-oküler refleks:** Yarım daire kanallarının (semisirküler kanalların) uyarılması sonucunda, uyarılan kanalın konumlandığı düzleme ait göz kaslarında (oküler kaslarda) kasılma meydana gelir.

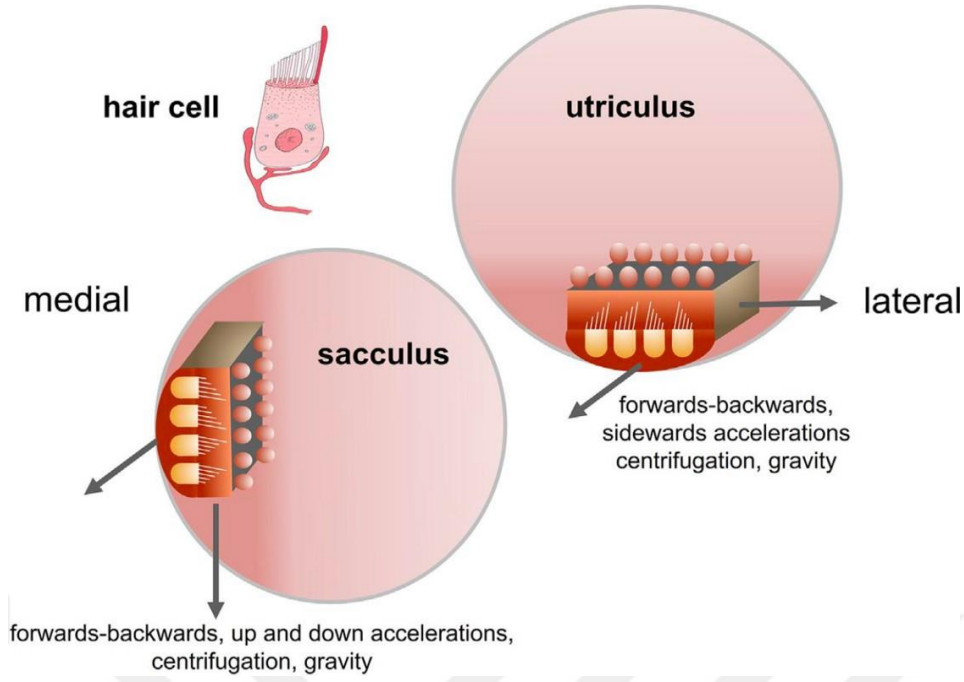
**Otolit-oküler refleks:** Otolit-oküler reflekslerin varlığı, kanal-oküler refleksler kadar net bir şekilde kanıtlanmamış olup, bu refleks türü hakkında sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bilinen tek şey, utrikulus ve sakkulusun uyarılmasıyla dikey-dairesel (vertikal-rotatuar) göz hareketlerinin gözlemlendiğidir.



### 2.1.5. Otolit organlar ve fonksiyonları

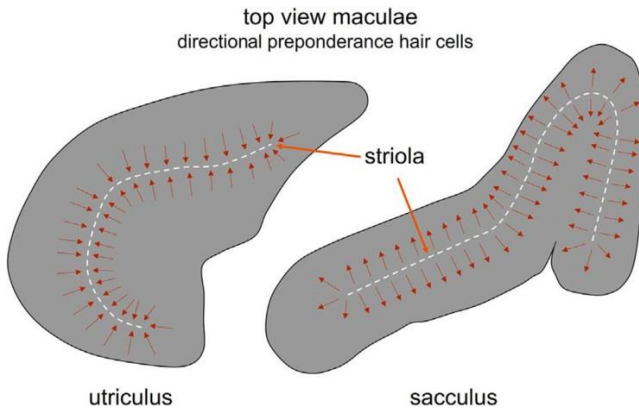
- **Utrikül:** Yatay düzlemdeki hareketlere duyarlıdır (ör. araç kalkışı, ani fren).
- **Sakkül:** Dikey düzlemdeki hareketlere yanıt verir (ör. asansörle yukarı çıkışı).

7



**Şekil 2.3.** Utrikul ve sakkulun yer düzlemine göre yerleşimi. (13)

Her makula striola adı verilen bir çizgi ile iki kısma ayrılır ve bu çizginin iki tarafındaki tüylü hücrelerinin kinosilyumları farklı yöne bakmaktadır. Sakkul makulasında kinosilyumlar striola çizgisinden dışarı doğru (vertikal eksen), utrikul makulasında kinosilyumlar striola çizgisine doğru (horizontal eksen) yerleşmişlerdir. Denge sisteminin en büyük özelliği simetrik oluşudur. Utrikul ve sakkul makulasında bulunan bu simetriklik striola çizgisi sayesinde sağlanır. Her iki makula içerisinde yerleşmiş olan kinosilyumlar striola çizgisine göre simetriklerdir. Striolanın bir tarafındaki hücrelerde uyarım sağlanırken diğer tarafındaki hücrelerde inhibe olur. Böylece otolit organlar doğrusal hareketleri santral sisteme ileterek hareketi algılarız.



**Şekil 2.4.** Utrikul ve sakkul makulasının üstten görünümü ve tüylü hücrelerin dizilimi. (13)

### **2.1.6. Periferik vestibüler sistem hastalıkları**

Periferik vestibüler sistem patolojileri toplumda oldukça sık görülmektedir ve yaşam kalitesini ciddi biçimde etkileyebilir. En yaygın görülen hastalıklar:

- Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV): Otokoniaların yer değiştirmesiyle oluşur.
- Vestibüler Nörit: Viral veya inflamatuvar süreçlere bağlı vestibüler sinir iltihabı.
- Ménière Hastalığı: Endolenfatik basınç artışı ile karakterizedir.
- Labirentit: İç kulak enfeksiyonu.
- Vestibüler Schwannom: Vestibüler sinirden kaynaklanan iyi huylu tümör.
- Superior Semisirküler Kanal Dehisansı (SSCD): Kanal çatlaması ile ortaya çıkan nadir bir durum.
- Travmatik ve Ototoksik Vestibülopati: Travma veya ototoksik ilaçlara bağlı gelişir.

Bu hastalıklar, baş dönmesi, dengesizlik, nistagmus, bulantı, işitme kaybı ve tinnitus gibi semptomlarla kendini gösterebilir.

## **2.3. Multipl Skleroz**

### **2.3.1. Tanımı**

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde (MSS) görülen inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif süreçlerle karakterize, kronik seyirli bir hastalıktır. Otoimmün mekanizmalar sonucu miyelin kılıfın hasara uğraması, sinir iletiminde yavaşlama veya bloklara neden olarak çok çeşitli nörolojik bulgulara yol açmaktadır. Hastalık, bireylerde ataklarla seyreden epizodik tablolar veya sürekli ilerleyen formlar halinde farklı klinik görünümsergileyebilir (2, 4).

### **2.3.2. Epidemiyolojisi**

Dünya genelinde yaklaşık 2.8 milyon bireyi etkileyen MS, özellikle genç erişkin popülasyonda (20–40 yaş arası) sık görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2–

3 kat daha fazla rastlanır. Coğrafi dağılım açısından, kuzey enlemlerinde insidansın daha yüksek olduğu, ekvator bölgelerinde ise belirgin şekilde daha düşük olduğu bildirilmiştir (17). Türkiye’de MS prevalansı 100.000 kişi başına 40–60 arasında değişmektedir (18). Etiyolojide genetik faktörler (özellikle HLA-DRB1\*15:01 genotipi), çevresel tetikleyiciler (Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, düşük D vitamini düzeyi, sigara kullanımı) ve epigenetik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (17, 19).

### **2.3.3. Patofizyolojisi**

MS’in temel patofizyolojik mekanizması, periferik immün hücrelerin (T ve B lenfositler) kan-beyin bariyerini aşarak MSS’ye girmesi ve miyelin antijenlerine karşı otoimmün yanıt geliştirmesidir. Bu süreçte oligodendrosit hasarı, miyelin kaybı ve sonrasında aksonal dejenerasyon ortaya çıkar. Demiyelinizan plaklar özellikle optik sinir, cerebellum, beyin sapı ve spinal kord gibi bölgelerde yoğunlaşır ve bu da klinik bulguların çeşitliliğini açıklar (20). Hastalığın ilerleyen evrelerinde aksonal kayıplar ve nöronal dejenerasyon, kalıcı fonksiyon kaybı ve beyin atrofisi ile sonuçlanır. Vestibüler ve işitsel yolların da bu süreçten etkilenmesi, denge bozuklukları, vertigo ve işitme sorunlarını beraberinde getirebilir.

### **2.3.4. Klinik alt tipleri**

MS farklı klinik alt tiplerde görülebilir:

- Klinik İzole Sendrom (KİS): İlk demiyelinizan atağı ifade eder.
- Relapsing-Remitting MS (RRMS): Atak ve remisyon dönemlerinin birbirini takip ettiği formdur ve en sık karşılaşılan tiptir.
- Sekonder Progresif MS (SPMS): Başlangıçta RRMS şeklinde seyreden ancak zamanla ilerleyici forma dönüşen tiptir.
- Primer Progresif MS (PPMS): Hastalığın başından itibaren ilerleyici seyir gösteren daha nadir bir formdur.

Bu tez kapsamında yalnızca RRMS tanılı bireyler değerlendirilmiştir.

### **2.3.5. Tanı kriterleri**

MS tanısında güncel olarak 2017 McDonald kriterleri kullanılmaktadır. Tanı için yalnızca klinik atakların gözlenmesi yeterli değildir; aynı zamanda MSS’de farklı bölgelerde ve farklı zamanlarda demiyelinizan lezyonların gösterilmesi gerekmektedir. Tanı sürecinde MRI, beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri ve oligoklonal bantların varlığı önemli biyobelirteçlerdir (3)

### **2.3.6. Serum glial fibriller asidik protein (sGFAP) ve MS’teki rolü**

GFAP, astrositlerin sitoskeletal bir proteini olup, özellikle nöroinflamasyon ve gliosis süreçlerinde yükselen bir biyobelirteçtir. Serum GFAP düzeylerinin artışı, özellikle progresif MS alt tiplerinde ve nöronal hasarın belirginleştiği dönemlerde daha sık rapor edilmiştir (21). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, sGFAP düzeylerinin relaps dönemleri ve MRI’da gözlenen lezyon yükü ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (22). Non-invaziv yöntemlerle ölçülebilmesi, sGFAP’ı hastalık aktivitesinin ve tedavi yanıtının izlenmesinde umut verici bir parametre haline getirmektedir (11, 23-25)

### **2.3.7. Nörolojik tabloda vestibüler sistem tutulumu**

MS’te santral vestibüler sistemin sıklıkla etkilendiği bilinmektedir. Beyin sapı, serebellum ve periventriküler alanlarda yerleşen demiyelinizan plaklar; baş dönmesi, dengesizlik, bulanık görme, nistagmus ve düşme gibi klinik belirtilere yol açabilir (15). Literatürde MS hastalarında SVV ve SVH testlerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı sapmalar, VNG ile saptanan spontan nistagmus, sVEMP testlerinde yanıt azalması veya latans uzaması gibi bulgular rapor edilmiştir (5, 26). MRI bulguları her zaman vestibüler test sonuçlarıyla örtüşmeyebilir; bu nedenle vestibüler testler subklinik lezyonların ortaya konulmasında tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir (27).

### 3. MATERİYAL METOD

#### 3.1. Araştırma Tipi

Çalışma, **karşılaştırmalı ve tanımlayıcı özellikte, prospektif kontrol gruplu bir kesitsel araştırma** olarak tasarlanmıştır. Amaç, RRMS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında vestibüler sistem test bulgularını karşılaştırmak ve bu bulguların serum GFAP düzeyi ile MRI sonuçları arasındaki olası ilişkilerini incelemektir.

#### 3.2. Katılımcılar

Çalışmaya Aralık 2024 – Eylül 2025 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Odyoloji Kliniği'ne başvuran toplam **71 gönüllü** dahil edilmiştir. Katılımcılar iki gruba ayrılmıştır:

- **Kontrol Grubu (n = 35):** Sağlıklı gönüllüler
- **RRMS Grubu (n = 36):** Relapsing-remitting multipl skleroz tanılı bireyler

Tüm katılımcılar **18–39 yaş** aralığındadır. RRMS tanısı, 2017 McDonald kriterleri esas alınarak nöroloji uzmanı tarafından doğrulanmıştır.

##### 3.2.1. Demografik özellikler

Çalışmaya katılanların demografik verileri incelendiğinde, kontrol grubunun yaş ortalaması **28,3 ± 6,1 yıl**, RRMS grubunun yaş ortalaması ise **31,4 ± 6,0 yıl** olarak bulunmuştur. Shapiro–Wilk testi sonucunda kontrol grubunda yaş dağılımı normal iken, RRMS grubunda normal dağılım varsayımı sağlanmamıştır. Bu nedenle yaş karşılaştırmaları için **Mann–Whitney U testi** kullanılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, kontrol grubunda kadın/erkek oranı %51,4 / %48,6, RRMS grubunda ise %75 / %25 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılım farklılıkları **Ki-kare testi** ile analiz edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

### **3.3. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri Kontrol Grubu için Dahil Edilme Kriterleri:**

- 18–39 yaş arasında olmak
- Daha önce nörolojik bir hastalık tanısı almamış olmak
- Vestibüler ve işitsel testlere katılım için fiziksel olarak uygun olmak
- Baş dönmesi öyküsü veya vestibüler patolojiye ait tanı bulunmamak

#### **3.3.1. RRMS grubu için dahil edilme kriterleri:**

- 18–39 yaş arasında olmak
- 2017 McDonald kriterlerine göre RRMS tanısı almış olmak
- Son MS atağının üzerinden en az 2 ay geçmiş olmak
- Serum GFAP ve beyin MR verilerinin mevcut olması
- Vestibüler testlere katılım için fiziksel olarak uygun olmak
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak

#### **3.3.2. Her iki grup için dışlanma kriterleri:**

- Diğer nörolojik hastalıkların varlığı (ör. Parkinson, Alzheimer)
- Bilinen işitme kaybı veya vestibüler sistem hastalığı öyküsü
- Ototoksik ilaç kullanımı (son 3 ay içerisinde)
- Son 6 ay içinde büyük cerrahi operasyon geçirmiş olmak
- Bilişsel düzeyin testlere katılım için yetersiz olması
- Aktif psikiyatrik hastalık tanısı bulunması
- Daha önce kulak ameliyatı geçirmiş olmak
- Malignite tanısı almış olmak
- Gebelik tanısı bulunmak

### 3.4. Uygulanan Değerlendirme Testleri

#### 3.4.1. Vestibüler sistem testleri

##### 3.4.1.1. Videonistagmografi (VNG)

Tüm katılımcılara Micromedical VisualEyes 4 Channel sistemi (Micromedical Technologies, IL, ABD) kullanılarak videonistagmografi (VNG) uygulanmıştır. Ölçümler sırasında kızılötesi kameralarla donatılmış özel VNG gözlükleri kullanılmış, bu sayede her iki gözün hareketleri karanlık ortamda yüksek çözünürlüklü olarak kaydedilmiştir. Test ortamı sessiz, loş ışıklı ve dikkat dağıtıcı unsurlardan arındırılmış şekilde hazırlanmıştır.

Uygulama öncesinde katılımcılara testin içeriği hakkında bilgi verilmiş, gözlükler başa yerleştirildikten sonra kayıt kalitesi kontrol edilmiştir. Katılımcı rahat bir şekilde oturtulmuş, baş ve gövde pozisyonu testin her aşamasına göre ayarlanmıştır. Ölçümler sırasında göz hareketleri bilgisayar tabanlı analiz yazılımı ile kaydedilmiş ve değerlendirilen her test için yatay ve dikey düzlemdeki sakkadik, takip, optokinetik ve nistagmus hareketleri analiz edilmiştir.(8, 28)

Test bataryası aşağıdaki alt testlerden oluşmaktadır:

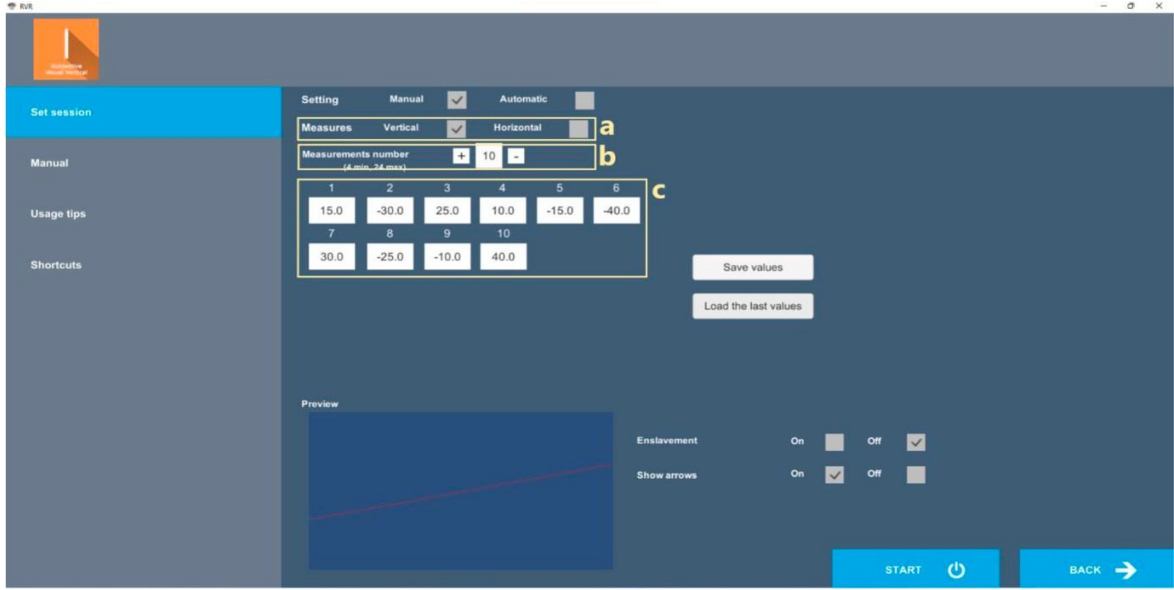
- **Dix–Hallpike Manevrası:** Posterior ve anterior yarım daire kanallarına ait benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) varlığını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Hasta oturur pozisyondan sırtüstü pozisyona, başı 45° çevrilmiş şekilde hızlıca yatırılmış, göz hareketleri nistagmus yönü ve süresi açısından incelenmiştir.
- **Head-Roll (Lateral Kanal Pozisyonel Testi):** Lateral yarım daire kanalına ait pozisyonel nistagmusun değerlendirilmesi için yapılmıştır. Hasta sırtüstü pozisyondayken baş sağa ve sola 90° çevrilmiş, ortaya çıkan nistagmus tipi ve yönü analiz edilmiştir.
- **Spontan Nistagmus Testi:** Katılımcı ışık almayacak şekilde VR gözlük kapalı tutularak ortamda sabit şekilde ileriye bakarken spontan göz hareketleri yine VR gözlük ile kaydedilmiştir. Bu testle vestibüler tonus asimetrisi değerlendirilmiştir.

- **Post Head-Shake Testi:** Hastadan başını yaklaşık 2 Hz frekansta 20 saniye boyunca horizontal düzlemde hızlı şekilde sallaması istenmiş, ardından göz hareketleri kaydedilmiştir. Test, periferik vestibüler asimetrinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.
- **Gaze Testi (Horizontal ve Vertical):** Katılımcıdan başını sabit tutarak farklı yönlerdeki sabit hedeflere bakması istenmiştir. Göz pozisyonuna bağlı nistagmus olup olmadığı değerlendirilmiştir.
- **Pursuit (Takip Testi):** Katılımcıdan ekranda yavaşça hareket eden hedefi gözleriyle sürekli olarak takip etmesi istenmiş, gözün düzgün takip yeteneği analiz edilmiştir.
- **Sakkad (Random Saccade Testi):** Farklı konumlarda beliren hedeflere hızlı bakış hareketlerinin latans, hız ve doğruluğu ölçülmüştür.
- **Optokinetik Takip (OPK Fixed Pattern):** Ekranda sabit hızda hareket eden dikey çizgiler gösterilerek optokinetik nistagmusun amplitüd ve frekans özellikleri değerlendirilmiştir.

Bu testlerin tamamı **vestibülo-oküler refleks (VOR)**, **vestibülo-spinal refleks (VSR)** ve **patolojik nistagmus bulgularının** objektif değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Ölçüm sonuçları sistemin analiz yazılımı üzerinden sayısal olarak elde edilmiş, göz hareketi grafikleri detaylı biçimde incelenmiştir.

#### 3.4.1.2. Subjektif vizüel vertikal (SVV) ve subjektif vizüel horizontal (SVH)

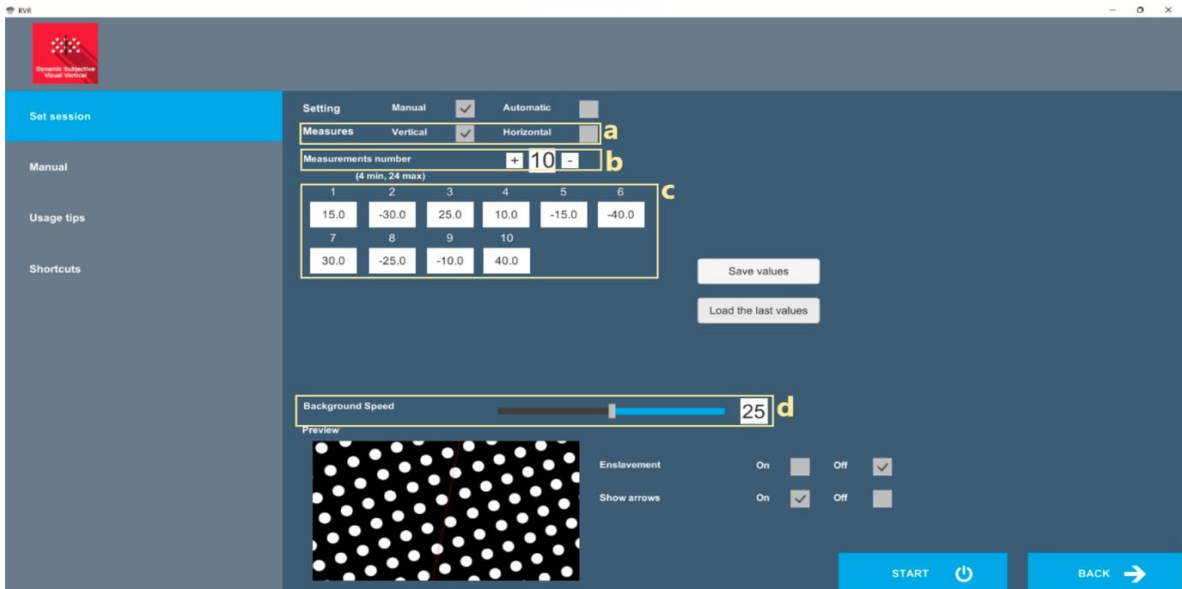
SVV ve SVH ölçümleri **Virtualis Balance VR sistemi** (Fransa) kullanılarak yapılmıştır. Katılımcılar VR gözlüğü takarak, sanal ortamda farklı açılarda sunulan kırmızı çizgileri kumanda yardımıyla dik pozisyona getirmiştir. Şekil 3.1. 'da gösterildiği gibi her katılımcı için 10 tekrar yapılmış ve ölçümlerin aritmetik ortalaması alınmıştır. Literatürde **SVV/SVH için normal referans değerler  $-2^{\circ}$  ile  $+2^{\circ}$ , DSVV için  $-6^{\circ}$  ile  $+6^{\circ}$  arasında** kabul edilmektedir (12, 26, 29, 30)



**Şekil 3.1.** SVV testi parametreleri (a: Test düzlemi, b: Ölçüm sayısı, c: Çizgilerin başlangıç eğimleri)

### 3.4.1.3. Dinamik subjektif vizüel vertikal (DSVV) ve horizontal (DSVH)

DSVV ve DSVH testlerinde, katılımcı VR gözlüğü ile siyah arka plan üzerinde dönen beyaz noktalar eşliğinde kırmızı çizgiyi dik konuma getirmiştir. Noktaların dönüş yönü çizginin eğimine göre saat yönünde veya saat yönünün tersine ayarlanmıştır. Hareket hızı 25°/s olarak sabitlenmiştir. On ölçümün ortalaması alınarak sonuçlar kaydedilmiştir.



**Şekil 3.2.** DSVV testi parametreleri (a: Test düzlemi, b: Ölçüm sayısı, c: Çizgilerin başlangıç eğimleri, d: Arka plan hızı)



**Şekil 3.3.** Virtualis Balance VR Test Ortamı (SVV/SVH Ölçümü).

(Küçük, B. N. Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Utriküler Fonksiyonların Sanal Gerçeklik ve Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller ile Değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi, 2023, s. 36)

Katılımcının sanal gerçeklik (Virtual Reality – VR) gözlüğü takılıken subjektif vizüel vertikal (SVV) ve subjektif vizüel horizontal (SVH) testlerinin uygulanma pozisyonu görülmektedir. Katılımcı oturur pozisyonda, baş dik konumda olup yönlendirme işlemi el kumandası (joystick) yardımıyla yapılmaktadır.

(Küçük, B. N. Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Hastalarında ve Sağlıklı Bireylerde Utriküler Fonksiyonların Sanal Gerçeklik ve Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller ile Değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi, 2023, s. 36)

#### **3.4.2. Servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (sVEMP)**

sVEMP testleri Interacoustics Eclipse VEMP (Smart EP 25) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Stimulus olarak 500 Hz tone-burst, 100 dB nHL kullanılmıştır. Katılımcılar test odasında yarı oturur veya yatay 30° sırt yükseltilmiş pozisyonda konumlandırılmıştır. Cilt direncini azaltmak amacıyla elektrot yerleştirilmeden önce cilt yüzeyi alkolle temizlenmiş ve kurutulmuştur. Yüzeysel Ag/AgCl elektrotlar ile kayıt alınmıştır:

Elektrot yerleşimleri şu şekilde yapılmıştır:

- **Aktif elektrot:** Sternokleidomastoid (SKM) kasının orta üçte birlik kısmına (kasın belirginleştiği bölgeye)
- **Referans elektrot:** Sternumun üst yan kısmına (sternal manubrium üzerine)
- **Toprak elektrot:** Alın (nasion) bölgesine

Elektrotlar yerleştirildikten sonra her iki SKM kasının kas aktivitesi kontrol edilmiştir. Katılımcıdan test edilen kulağın aksi yönüne başını çevirmesi ve bu pozisyonu test süresince koruyarak SKM kasını aktif tutması istenmiştir. Böylece, kas tonusunun yeterli düzeyde olması sağlanmıştır.

Her iki kulak ayrı ayrı uyarılmış, her uyarımda karşı taraf SKM kasından kayıt alınmıştır. Cihaz, artefaktlı veya kas aktivitesi yetersiz kayıtları otomatik olarak reddetmiş ve yalnızca yeterli sinyal-gürültü oranına sahip yanıtları ortalamaya dahil etmiştir.(31, 32).

Testin Uygulanışı

1. Katılımcıya test öncesinde işlem hakkında bilgi verilmiş, kas aktivasyonunun önemine vurgu yapılmıştır.
2. Elektrotlar yerleştirildikten sonra cihaz üzerinden empedans değerleri kontrol edilmiş,  $< 5 \text{ k}\Omega$  altında olduklarından emin olunmuştur.
3. Test edilen kulaktan tone-burst uyarım verilmiş, aynı anda karşı taraf SKM kasından elektromiyojenik yanıt kaydedilmiştir.
4. Katılımcıdan başını aksi yöne çevirip sabit tutması istenmiş, gerektiğinde kısa molalar verilmiştir.
5. Her bir kulak için en az iki tekrarlı kayıt alınarak dalga formunun tekrarlanabilirliği (reproducibility) sağlanmıştır.
6. Dalga morfolojisi net değilse veya artefakt mevcutsa, ilgili kulak için kayıt yeniden alınmıştır.

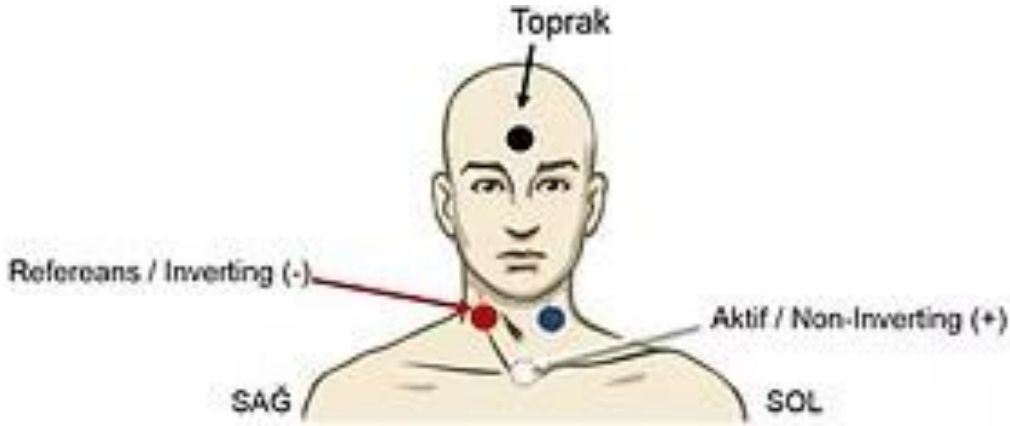
### 3.4.3. Dalga analizi ve değerlendirme

Kayıtlar sırasında elde edilen yanıtlar genellikle **bifazik** olup, ilk pozitif tepe noktası **P1 (veya p13)**, ardından gelen negatif tepe noktası **N1 (veya n23)** olarak adlandırılmıştır.

Aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir:

- **P1 ve N1 latansları (ms):** Uyarımdan itibaren dalga tepelerinin ortaya çıkış süreleri
- **Pikten pika amplitüd ( $\mu V$ ):** P1-N1 arasındaki fark
- **Interaural Asimetri Oranı (IAO):**
- **Yanıt varlığı / yokluğu:** Dalga morfolojisine göre kategorize edilmiştir.

Kayıtlarda **P1-N1 latansları, amplitüd değerleri ve interaural asimetri oranları** değerlendirilmiştir. Literatürde normal sVEMP latans ve amplitüd değerlerinin geniş varyasyonlar gösterdiği, ancak genç erişkinlerde P1 latansı ortalama **13–15 ms**, N1 latansı **22–25 ms**, amplitüd değerlerinin ise **50–150  $\mu V$**  arasında bulunduğu bildirilmektedir (33, 34)



**Şekil 3.4.** sVEMP Testinde Elektrot Yerleşimi

Çalışmada vestibülo-spinal refleks (VSR), servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (sVEMP) testi aracılığıyla dolaylı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca SVV ve SVH testleri otolit kaynaklı mekânsal oryantasyonun incelenmesiyle VSR'nin postüral yansımalarına katkı sağlamıştır.

#### 3.4.4. Kullanılan testlerin norm değerleri

Bu çalışmada kullanılan vestibüler değerlendirme testlerinin yorumlanabilmesi için ölçümlerin hangi aralıklarda “normal” kabul edildiğinin açık şekilde tanımlanması gerekmektedir. Normatif sınırlar, uluslararası literatürde yer alan geniş örneklemli çalışmaların ortalama değerleri ve klinik uygulamalarda kabul görmüş eşikler temel alınarak belirlenmiştir.

Subjektif Diklik Açısı (SVV) ve Subjektif Yataylık Açısı (SVH), otolit organlarının özellikle de utrikülün oryantasyon duyarlılığını değerlendiren testlerdir. Sağlıklı bireylerde statik SVV ve SVH ölçümlerinin genellikle  $\pm 2^\circ$  aralığında seyrettiği rapor edilmiştir (35, 36). Bu sınırın üzerindeki sapmalar otolitik gravitasyon algısında bozulmayı düşündürmektedir. Testlerin dinamik varyantları olan DSVV ve DSVH’de ise hareket sırasında fizyolojik varyabilitenin artması nedeniyle  $\pm 6^\circ$  sınırları normal kabul edilmektedir (37).

sVEMP yanıtları, sakküler fonksiyon ve inferior vestibüler sinir bütünlüğü hakkında bilgi verir. Genç ve sağlıklı erişkinlerde **P1 latansı yaklaşık  $13 \pm 2$  ms, N1 latansı ise  $23 \pm 2$  ms** civarında ölçülmektedir (34). Bu aralıkların dışında kalan değerler beyin sapı düzeyinde iletim gecikmesi ya da sakküler uç organ patolojisi ile ilişkili olabilir.

sVEMP amplitüd asimetri oranı, iki kulak arasındaki yanıt büyüklüklerinin karşılaştırılmasıyla hesaplanır. Klinik uygulamalarda **%35’in altındaki değerler normal, %35’in üzerindeki değerler anormal** kabul edilmektedir (38, 39). Bu oran özellikle unilateral sakküler patolojileri tespit etmede yüksek duyarlılığa sahiptir.

Bu normatif sınırlar, hem SVV/SVH ve DSVV/DSVH testlerinin hem de sVEMP ölçümlerinin RRMS grubundaki patolojik bulgularla karşılaştırılmasında temel referans noktalarını oluşturmuştur. Böylece çalışmada elde edilen değerlerin anormal kabul edilip edilmeyeceği objektif biçimde değerlendirilmiş ve vestibüler sistemdeki olası otolitik veya beyin sapı düzeyli etkilenimler daha güvenilir şekilde analiz edilmiştir.

Vestibüler fonksiyon testleri (SVV, SVH, DSVV, DSVH), VEMP latans parametreleri (P1, N1), sVEMP amplitüd değerleri ve asimetri oranı (AO) için her iki grubun ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri sunulmuş, ilgili literatüre göre belirlenen norm aralıklar referans alınmıştır (tablo 4.2.).

SVV ve SVH’de RRMS grubunda normdan sapmaların anlamlı olduğu (sırasıyla  $p=0,042$  ve  $p=0,012$ ), kontrol grubunda ise anlamlı olmadığı görülmektedir. DSVV ve DSVH testlerinde RRMS’de istatistiksel olarak anlamlı sapma saptanmamış ( $p>0,05$ ), ancak DSVV için sınırda bir bozulma eğilimi izlenmiştir ( $p=0,081$ ).

sVEMP latans değerlerinde RRMS grubunda sağ ve sol kulak için anlamlı sapmalar bulunmamış olsa da, N1-P1 interpeak latans değerinin her iki kulakta da normdan anlamlı ölçüde sapma gösterdiği (sağ:  $p=0,001$ ; sol:  $p=0,016$ ) görülmüştür.

sVEMP amplitüd değerleri bakımından hem sağ ( $p=0,136$ ) hem sol kulakta ( $p=0,227$ ) normdan sapma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın amplitüdlere hesaplanan asimetri oranı (AO), RRMS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,0276$ ;  $p<0,05$ ). Bu bulgu, sVEMP amplitüd büyüklüğünden ziyade sağ-sol yanıt dengesizliğinin RRMS grubunda klinik olarak daha belirgin olduğunu göstermektedir.

**Tablo 3.1.** Testlerin Norm Değerleri

| Test     | Normal Aralık              |
|----------|----------------------------|
| SVV      | $\pm 2^\circ$              |
| SVH      | $\pm 2^\circ$              |
| DSVV     | $\pm 6^\circ$              |
| DSVH     | $\pm 6^\circ$              |
| N1       | $\sim 13 \text{ ms} \pm 2$ |
| P1       | $\sim 23 \text{ ms} \pm 2$ |
| Amplitüd | *                          |
| Asimetri | Normal $\leq 35\%$         |

SVV/SVH için normal değer  $\pm 2^\circ$ , DSVV/DSVH için  $\pm 6^\circ$  referans alınmıştır (26, 36)

sVEMP N1 ve P1 latansları için normal aralık sırasıyla  $\sim 23 \pm 2$  ms ve  $\sim 13 \pm 2$  ms olarak kabul edilmiştir (34, 39)

Amplitüd değerleri için literatürde evrensel bir norm aralığı bulunmadığından yalnızca ortalama  $\pm$  SS olarak sunulmuştur.

Amplitüd değerlendirmelerinde klinik yorumlama **asimetrik oran (AO)** üzerinden yapılmış olup **AO  $\leq$  %35 normal,  $>$  %35 anormal olarak kabul edilmiştir (6).**

$p < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak alınmıştır. “Normdan sapma p değeri”, grubun ölçülen değeri ile literatürde tanımlanan normatif aralık arasındaki farkın test edilmesiyle hesaplanmıştır.

#### 3.4.5. Serum GFAP ölçümü

Serum GFAP düzeyleri, Başkent Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı arşivinden alınmış olup periferik kan örnekleme en az 4 saatlik açlık sonrasında yapıldı. Örnekler jelli tüplere toplandıktan sonra  $+4^\circ\text{C}$ 'de 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serumlar yeni kaplara aktararak 1,5 ml'lik kapaklı tüpler içinde analiz edilinceye kadar  $-80^\circ\text{C}$ 'de saklandı. Serum GFAP düzeyi ticari enzim aracılı immünosorbent analizi (ELISA) kitiyle ölçüldü (Human Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP ELISA Kit, E2094 Hu). Kit yönergesine uygun şekilde kuyucukları insan anti-GFAP antikoruyla kaplı plakalara serum örnekleri ve farklı derişimlerdeki kontrol solüsyonları yüklendi. Devamında kuyucuklara biyotine bağlı insan anti-GFAP antikoru eklendi. Gerekli inkübasyon ve yıkamalar sonrasında kuyucuklara streptavidin-HRP eklendi ve karanlıkta biyotin-streptavidin bağlanması gerçekleştirildi. Asidik durdurma çözeltisinin eklenmesini takiben bekletilmeden plakaların 450 nm'deki soğurmaları ölçüldü (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific). Kontrol solüsyonlarının soğurmaları kullanılarak soğurma-derişim eğrileri çizildi ve eğrinin formülü yazılım yardımıyla hesaplandı. Her örneğin derişimi bu formülle hesaplanmıştır.

RRMS grubuna ait beyin MR verileri retrospektif olarak dosyalardan temin edilmiştir. Beyin sapı lezyon varlığı ve tarafı kayıt altına alınmış olup vestibüler test bulguları ile karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

### 3.5. Veri Toplama Süreci

Veriler, Aralık 2024 – Eylül 2025 tarihleri arasında toplanmıştır. Vestibüler testler KBB Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Kliniği'nde uygulanmıştır. Tüm uygulamalar aynı ekip tarafından standart prosedürlere uygun şekilde yürütülmüştür.

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi **IBM SPSS Statistics Base 25.0** programı ile yapılmıştır.

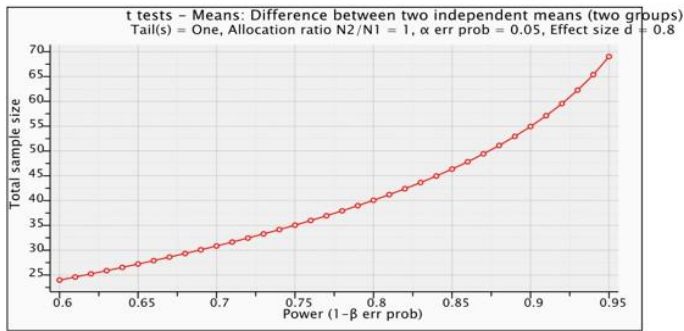
- **Normallik kontrolü:** Shapiro–Wilk testi
- **Yaş karşılaştırması:** Mann–Whitney U testi
- **Cinsiyet dağılımı:** Ki-kare testi (uygun durumlarda Fisher Exact)
- **Nicel değişkenler:** Parametrik varsayımlar sağlandığında Student-t testi, sağlanmadığında Mann–Whitney U testi
- **Nitel değişkenler:** Ki-kare testi / Fisher Exact testi
- **Değişkenler arası ilişkiler:** Pearson veya Spearman korelasyon testleri Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

G\*Power 3.1 ile yapılan örneklem büyüklüğü analizine göre, **%95 güven düzeyi**, **%95 güç ( $1-\beta = 0,95$ )** ve **Cohen'in etki büyüklüğü  $d = 0,80$**  kriterleriyle her grup için en az **35 katılımcı** yeterli görülmüştür.

t tests – Means: Difference between two independent means (two groups)

Analysis: A priori: Compute required sample size

|         |                                  |             |
|---------|----------------------------------|-------------|
| Input:  | Tail(s)                          | = One       |
|         | Effect size d                    | = 0.8       |
|         | $\alpha$ err prob                | = 0.05      |
|         | Power ( $1-\beta$ err prob)      | = 0.95      |
|         | Allocation ratio N2/N1           | = 1         |
| Output: | Noncentrality parameter $\delta$ | = 3.3466401 |
|         | Critical t                       | = 1.6675723 |
|         | Df                               | = 68        |
|         | Sample size group 1              | = 35        |
|         | Sample size group 2              | = 35        |
|         | Total sample size                | = 70        |
|         | Actual power                     | = 0.9523628 |



Şekil 3.5. G\*Power 3.1 ile yapılan örneklem büyüklüğü analizi

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya toplam 71 katılımcı dâhil edilmiştir. Kontrol grubunda 35, RRMS grubunda ise 36 birey yer almıştır.

Çalışmaya dahil edilen 35 kontrol ve 36 RRMS tanılı birey, yaş ve cinsiyet değişkenleri açısından karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $30,20 \pm 4,82$  yıl, RRMS grubunun ise  $32,14 \pm 4,88$  yıl olarak bulunmuştur (tablo 4.1.).

Yapılan bağımsız örneklem t-testi sonucunda, yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, kontrol grubunda kadınların oranı %60 iken, RRMS grubunda %78 olarak saptanmıştır. Ancak Ki-kare testi sonucunda gruplar arasındaki bu farklılık anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.1.** Katılımcıların demografik özellikleri

| Değişken               | Kontrol (n=35)   | RRMS (n=36)      | Test İstatistiği | p-değeri |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|----------|
| Yaş (Ort. $\pm$ SS)    | $30,20 \pm 4,82$ | $32,14 \pm 4,88$ | $t = -1,685$     | 0,097    |
| Cinsiyet (Kadın/Erkek) | 21 / 14          | 28 / 8           | $\chi^2 = 2,623$ | 0,105    |

Kontrol n: kontrol grubu katılımcısı, RRMS n: Ataklarla seyreden multiple skleroz katılımcı sayısı, \* $p<0,05$

**Tablo 4.2.** Grupların Vestibüler Testlerdeki Ortalama Değerleri

|                               | RRMS (Ort $\pm$ SS)                             | Kontrol (Ort $\pm$ SS)                         |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| SVV                           | $0.62 \pm 1.70$                                 | $0.47 \pm 2.32$                                |
| SVH                           | $-0.02 \pm 1.80$                                | $0.61 \pm 2.56$                                |
| DSVV                          | $0.54 \pm 3.22$                                 | $0.05 \pm 2.72$                                |
| DSVH                          | $0.66 \pm 2.71$                                 | $0.18 \pm 3.00$                                |
| N1                            | sağ: $27.39 \pm 3.65$<br>sol : $26.96 \pm 3.83$ | sağ $28.21 \pm 2.96$<br>sol: $28.31 \pm 3.83$  |
| P1                            | sağ: $18.88 \pm 2.85$<br>sol: $18.68 \pm 3.03$  | sağ: $17.80 \pm 2.58$<br>sol: $17.96 \pm 3.31$ |
| Amplitüd                      | $87,26 \pm 51,67$                               | $122,39 \pm 67,89$                             |
| Kulaklar Arası Asimetri Oranı | <b><math>28.42 \pm 19.87</math></b>             | <b><math>19.15 \pm 12.31</math></b>            |

Tablo 4.3'e göre, sVEMP, Dix-Hallpike, optokinetik yanıt (OKN-fiks), smooth pursuit, statik SVV ve statik SVH testlerinde kontrol ve RRMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Spontan nistagmus, DSVV ve DSVH testlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Elde edilen bulgular, bu testlerin her birinde RRMS grubunda anormal yanıt oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek ya da farklı dağılım gösterdiğini ortaya koymakta; buna karşın spontan nistagmus, DSVV ve DSVH testlerinde grupların benzer sonuçlar sergilediğini göstermektedir.

sVEMP testinde kontrol grubundaki tüm bireyler normal yanıt verirken, RRMS grubunda %38,9 oranında anormal yanıt saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.3.). Çalışmamızdaki bu anlamlı farklılığın sebebi 3 RRMS hastasındaki sVEMP dalgasının elde edilememesinden kaynaklanıyor olabilir.

**Tablo 4.3.** Kontrol ve RRMS Gruplarının Vestibüler Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

| Test                 | Kontrol (n=35)<br>Patolojik (n , %) | RRMS (n=36)<br>Normal (n , %) | RRMS (n=36)<br>Patolojik (n , %) | Test İstatistiği<br>( $\chi^2$ , df) | p-değeri         |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| sVEMP                | %0 (0)                              | %61,1 (22)                    | %38,9 (14)                       | $\chi^2 = 16,95$ (df=2)              | <b>&lt;0,001</b> |
| VNG - Dix - Hallpike | %0 (0)                              | %83,3 (30)                    | %16,7 (6)                        | $\chi^2 = 6,37$ (df=1)               | <b>0,012</b>     |
| VNG - Spontan Ny.    | %0 (0)                              | %97,2 (35)                    | %2,8 (1)                         | $\chi^2 = 0,99$ (df=1)               | 0,321            |
| VNG - OPK (fiks)     | %0 (0)                              | %86,1 (31)                    | %13,9 (5)                        | $\chi^2 = 5,23$ (df=1)               | <b>0,022</b>     |
| VNG - Smooth Pursuit | %0 (0)                              | %61,1 (22)                    | %38,9 (14)                       | $\chi^2 = 16,95$ (df=1)              | <b>&lt;0,001</b> |
| SVV (statik)         | %0 (0)                              | %88,9 (32)                    | %11,1 (4)                        | $\chi^2 = 4,12$ (df=1)               | <b>0,042</b>     |
| SVH (statik)         | %0 (0)                              | %83,3 (30)                    | %16,7 (6)                        | $\chi^2 = 6,37$ (df=1)               | <b>0,012</b>     |
| DSVV                 | %0 (0)                              | %91,7 (33)                    | %8,3 (3)                         | $\chi^2 = 3,05$ (df=1)               | 0,081            |
| DSVH                 | %0 (0)                              | %94,4 (34)                    | %5,6 (2)                         | $\chi^2 = 2,00$ (df=1)               | 0,157            |

**Kontrol n:** kontrol grubu katılımcı sayısı, **RRMS n:** Ataklarla seyreden multiple skleroz grubu katılımcı sayısı,  $\chi^2$ : Ki-kare testi istatistiği, **df:** serbestlik derecesi,  $p<0,05$

#### 4.2. sGFAP ile Vestibüler Testlerin İlişkisi

Tablo 4.4'te RRMS grubunda serum GFAP düzeylerinin vestibüler test sonuçlarıyla ilişkisi değerlendirildiğinde, Dix-Hallpike, Positional Head, Spontan nistagmus, optokinetik yanıt (OKN–fiks), statik SVV, statik SVH, DSVV ve DSVH testlerinde patolojik ve normal sonuçlar arasındaki GFAP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görülmektedir. Smooth pursuit testi için GFAP düzeyleri açısından anlamlılığa yaklaşan bir p-değeri elde edilmiştir. sVEMP analizinde normal, unilateral ve bilateral patolojilik grupları arasında GFAP düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Genel olarak tablo, RRMS grubunda değerlendirilen vestibüler test sonuçları ile serum GFAP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir.

**Tablo 4.4.** RRMS grubunda vestibüler testler ile serum GFAP düzeylerinin ilişkisi

| Test                  | RRMS Patolojik   | n  | sGFAP Patolojik (P) ve normal (N) sonuçların ortalamaları (ng/ml) | IQR (ng/ml)            | p     |
|-----------------------|------------------|----|-------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|
| VNG (Dix-Hallpike)    | 6                | 36 | N: 3,28 ,<br>P: 2,60                                              | ~7,22                  | 0,552 |
| VNG (Positional Head) | 2                | 36 | N: 3,28,<br>P: 4,47                                               | ~7,22                  | 0,890 |
| VNG (Spontan N.)      | 1                | 36 | N: 3,28 ,<br>P: 2,40                                              | ~7,22                  | 0,885 |
| VNG (OKN fix)         | 5                | 36 | N: 3,28 ,<br>P: 2,60                                              | ~7,22                  | 0,192 |
| VNG (Smooth Pursuit)  | 14               | 36 | N: 2,40 ,<br>P: 3,28                                              | ~7,22                  | 0,069 |
| SVV (statik)          | 4                | 36 | N: 3,28 ,<br>P: 4,47                                              | ~7,22                  | 0,365 |
| SVH (statik)          | 6                | 36 | N: 3,28 ,<br>P: 2,60                                              | ~7,22                  | 0,082 |
| DSVV                  | 3                | 36 | N: 3,28,<br>P: 2,28                                               | ~7,22                  | 0,710 |
| DSVH                  | 2                | 36 | N: 3,28 ,<br>P: 2,28                                              | ~7,22                  | 0,447 |
| sVEMP                 | T=11<br>,<br>Ç=3 | 36 | N: 3,28 ,<br>T: 4,47 ,<br>Ç: 2,28                                 | T: ~4,33 ,<br>Ç: ~0,99 | 0,344 |

**n:** Ataklarla seyreden multiple skleroz katılımcı sayısı, **IQR:** serum GFAP düzeylerinin ortalama değerleri, **U:** Mann–Whitney U testi istatistiği, **H:** Kruskal–Wallis testi istatistiği,  $p<0,05$  VNG ve SVV/SVH/DSV için **N=normal**; sVEMP için N= normal, **T= tek taraflı patolojik**, **Ç= çift taraflı patolojik**

**sVEMP** değişkeni üç kategori (0=normal, 1= tek taraflı patolojik, 2= çift taraflı patolojik) altında Kruskal-Wallis ile değerlendirildi ve gruplar arasında **istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı** ( $H=2,134$ ;  $p=0,344$ ).

#### 4.3. Beyin Sapı Lezyonu ile Vestibüler Testlerin İlişkisi

Tablo 4.5'e göre RRMS grubunda vestibüler test bulguları ile beyin sapı lezyonu varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren Ki-kare analizlerinde, Dix–Hallpike, spontan nistagmus, smooth pursuit, SVH, DSVV ve DSVH testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. OKN fixed ve SVV ortalama değerleri için elde edilen p-değerleri anlamlılık düzeyine yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Genel olarak tablo, değerlendirilen vestibüler test parametreleri ile beyin sapı lezyonu varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir.

**Tablo 4.5.** RRMS grubunda vestibüler test bulguları ile beyin sapı lezyonu ilişkisi (Ki-kare Analizleri)

| Test                 | $\chi^2$ (df)     | p değeri  |
|----------------------|-------------------|-----------|
| VNG – Dix–Hallpike   | $\chi^2(1)=1,496$ | $p=0,221$ |
| VNG – Spontan        | $\chi^2(1)=0,655$ | $p=0,418$ |
| VNG – Smooth Pursuit | $\chi^2(1)=0,152$ | $p=0,697$ |
| VNG – OKN Fixed      | $\chi^2(1)=3,695$ | $p=0,055$ |
| SVV (Ortalama)       | $\chi^2(1)=2,864$ | $p=0,091$ |
| SVH (Ortalama)       | $\chi^2(1)=0,094$ | $p=0,760$ |
| DSVV (Ortalama)      | $\chi^2(1)=0,043$ | $p=0,837$ |
| DSVH (Ortalama)      | $\chi^2(1)=1,348$ | $p=0,246$ |

$\chi^2$ : Ki-kare testi istatistiği, **df**: serbestlik derecesi,  $p<0,05$

#### 4.4. Lezyon Yönü ile Vestibüler Parametreler

MS'te vestibüler yolların önemli bir bölümü beyin sapında seyrettiğinden, demiyelinizasyonun özellikle ipsilateral vestibüler yanıtları etkilemesi beklenen bir durumdur. Bu nedenle çalışmada yalnızca “lezyon var/yok” ayrımı değil, lezyonun yönünün klinik yansımalarına etkisi de değerlendirilmiştir. Ancak bulgular, lezyon yönüne rağmen vestibüler bozuklukların belirgin bir yanlaşma göstermediğini ortaya koymaktadır.

Tabloya göre tüm testler içinde bozukluk oranları düşük düzeydedir. Örneğin VNG-Dix Hallpike, pozisyonel testler, spontan nistagmus ve OPK testlerinde bozukluk oranı genel olarak %0–20 arasında seyretmiş; sağ, sol veya bilateral lezyonu olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p değerlerinin tamamı >0,05). Statik ve dinamik SVV/SVH ölçümlerinde de benzer şekilde, bozulmuş yanıtların dağılımı gruplar arasında benzer bulunmuş; sağ lezyonu olanlarda sağ otolitik sapmaların, sol lezyonu olanlarda sol sapmaların belirginleştiğine dair istatistiksel bir eğilim izlenmemiştir (p>0,05). Çalışmamızdaki tutarsız pattern, muhtemelen MS'teki **patchy** (yama tarzı) demiyelinizasyonun bu yolları heterojen biçimde etkilemesine, ayrıca kompensatuvar mekanizmaların devreye girmesine bağlı olabilir. Elde edilen sonuçlar **Tablo 4.6** ve **Tablo 4.7** 'de sunulmuştur.

**Tablo 4.6.** Lezyon Yönü ile Vestibüler Test Parametreleri Arasındaki İlişki

| Test Parametresi   | Patolojik (n) | Beyin Sapında Lezyon Olmayanlarda Patolojik | Sağ Beyin Sapında Lezyon Olanlarda Patolojik | Sol Beyin Sapında Lezyon Olanlarda Patolojik | Çift Taraflı Beyin Sapında Lezyon Olanlarda Patolojik | Fisher p | $\chi^2$ p |
|--------------------|---------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------|------------|
| VNG OPK-Fix        | 5             | 0                                           | 2                                            | 2                                            | 1                                                     | 0,0619   | 0,1217     |
| SVV                | 4             | 0                                           | 2                                            | 2                                            | 0                                                     | 0,1248   | 0,2095     |
| SVH                | 6             | 2                                           | 3                                            | 1                                            | 0                                                     | 1,0000   | 1,0000     |
| DSVV               | 3             | 2                                           | 1                                            | 0                                            | 0                                                     | 0,5588   | 0,7598     |
| DSVH               | 2             | 0                                           | 2                                            | 0                                            | 0                                                     | 0,5000   | 0,6228     |
| VNG Spontan        | 1             | 0                                           | 1                                            | 0                                            | 0                                                     | 1,0000   | 1,0000     |
| VNG Dix-Hallpike   | 6             | 1                                           | 2                                            | 2                                            | 1                                                     | 0,3667   | 0,3643     |
| VNG Smooth Pursuit | 14            | 7                                           | 4                                            | 3                                            | 0                                                     | 0,4992   | 0,6439     |

$\chi^2$ : Ki-kare testi istatistiği

**Tablo 4.7.** Lezyon Yönü ve Lezyon Varlık / Yokluk Durumu ile sVEMP Parametreleri Arasındaki İlişki

| Test          | Toplam Patolojik (n) | Beyin Sapında Lezyon Yok (n=15) Patolojik | Sağ Beyin Sapında Lezyon (n=11) Patolojik | Sol Beyin Sapında Lezyon (n=8) Patolojik | İki Taraflı Beyin Sapında Lezyon (n=2) Patolojik | Fisher p | $\chi^2$ p |
|---------------|----------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|------------|
| N1 sol latans | 1                    | 1                                         | 0                                         | 0                                        | 0                                                | 1,000    | 0,696      |
| N1 sağ latans | 1                    | 1                                         | 0                                         | 0                                        | 0                                                | 1,000    | 0,728      |
| P1 sol latans | 1                    | 1                                         | 0                                         | 0                                        | 0                                                | 1,000    | 0,696      |
| P1 sağ latans | 0                    | 0                                         | 0                                         | 0                                        | 0                                                | *        | *          |

Tablo 4.8’de RRMS grubunda vestibüler test sonuçlarının beyin sapı lezyonunu yordama gücünü değerlendiren lojistik regresyon analizinin sonuçları gösterilmektedir. Analiz, modelin genel olarak istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır. Modelin açıklayıcılık değerleri incelendiğinde, kullanılan vestibüler test parametrelerinin beyin sapı lezyonu varlığını belirlemede orta-yüksek düzeyde bir açıklama gücüne sahip olduğu görülmektedir. Sınıflandırma performansı değerlendirildiğinde, modelin beyin sapı lezyonu varlığı ve yokluğunu ayırt etmede yüksek bir doğru sınıflandırma oranına ulaştığı anlaşılmaktadır. Genel olarak lojistik regresyon bulguları, vestibüler test parametrelerinin birlikte ele alındığında beyin sapı lezyonunu yordamada anlamlı katkı sağladığını göstermektedir.

**Tablo 4.8.** RRMS grubunda vestibüler test sonuçlarının beyin sapı lezyonunu yordama gücü (Lojistik Regresyon)

| Model İstatistikleri               | Değer                         |
|------------------------------------|-------------------------------|
| Omnibus Test of Model Coefficients | $\chi^2(9)=23,33$ , $p=0,005$ |
| -2 Log Likelihood                  | 24,78                         |
| Cox & Snell $R^2$                  | 0,477                         |
| Nagelkerke $R^2$                   | 0,647                         |
| Doğru sınıflandırma oranı          | %80,6                         |

$\chi^2$ : Ki-kare testi istatistiği,  $R^2$ : determinasyon katsayısı,  $p<0,05$

Lojistik regresyon analizi sonucunda model genel olarak anlamlı bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

RRMS grubunda elde edilen sVEMP sonuçlarında, kontrol grubuna kıyasla amplitüd düşüklüğü, P1 ve N1 latans uzamaları ve bazı olgularda yanıtızlılık gözlenmesi, saküler fonksiyonların ve vestibulospinal yolların erken dönemde etkilenebileceğini düşündürebilir. Bu bulgular, santral iletim yollarında demiyelinizasyona bağılı olarak ortaya çıkabilecek ileti gecikmesi ve refleks yanıt zayıflığıyla açıklanabilir.

Literatürde, MS hastalarında sVEMP yanıtlarında bozulmaların sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. MS hastalarının %40'ında sVEMP yanıtı elde edilemediğini, yanıt alınan olgularda ise latans uzamaları saptandığını rapor etmiştir (31). MS hastalarının %34'ünde yanıtızlılık, geri kalanında ise amplitüd düşüklüğü ve latans uzamaları tespit etmiştir (7). Benzer şekilde olguların %45'inde yanıtızlılık bildirmiş ve özellikle P1–N1 latanslarının uzadığını vurgulamıştır (32). Yapılan sistematik derleme, MS hastalarında hem sVEMP hem oVEMP yanıtlarında belirgin latans uzamaları ve amplitüd düşüklüğü olabileceğini göstermiştir (40). Benzer şekilde sVEMP yanıt oranlarının azaldığını, elde edilen yanıtlarda ise dikkat çekici düzeyde latans uzamaları olduğunu rapor etmiştir (41). sVEMP testinin, MS'te santral vestibüler etkilenimin ayırt edilmesinde önemli bir biyobelirteç adayı olabileceğini öne sürmüştür (42).

MS lezyonları anatomik olarak çok değişken olup beyinsapında bile her bireyde farklı yolları etkileyebilir. Bu durum sVEMP yanıtlarında homojen bir bozulma paterni oluşmasını engelleyebilir (15). Literatürde MS hastalarının yalnızca %20–40'ında sVEMP anormalliliği bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda yanıt alınamama oranı çok yüksekken bazılarında tamamen normal bulunmuştur (26). Bu heterojenlik bu çalışmanın bulgularıyla da uyumludur. MS hastalarında vestibulospinal yollar etkilenmiş olsa bile santral plastisite ve adaptasyon süreçleri periferik yanıtı kısmen normalleştirebilir. (43).

Elde edilen bulgular, erken evre RRMS olgularında bile vestibüler refleks yolların iletim bütünlüğünde bozulmaların ortaya çıkabileceğini destekleyebilir. Bu nedenle sVEMP testinin, hastalık sürecinde subklinik düzeydeki santral etkilenimleri belirlemede yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

sVEMP amplitüd değerleri tek başına tanısal açıdan anlamlı bulunmasa da ( $p>0,05$ ), amplitüdlere hesaplanan asimetri oranının (AO) RRMS grubunda anlamlı şekilde yüksek olması ( $p=0,0276$ ) vestibüler yol etkileniminin lateralizasyon özellik gösterebileceğini ve bu nedenle AO'nun RRMS grubunda tek başına amplitüdden daha güçlü bir biyobelirteç olabileceğini düşündürebilir.

sVEMP bulgularımız RRMS hastalarında santral vestibüler yolların erken etkilenimini göstermekte ve testin non-invaziv, objektif ve klinik olarak uygulanabilir bir tarama aracı olabileceğini desteklemektedir.

Bu çalışmada RRMS grubunda gerçekleştirilen VNG test bataryasında yalnızca smooth pursuit parametresinde anlamlı düzeyde bozulma saptanmıştır. Diğer alt parametrelerde (sakkadik, gaze, optokinetik, spontan ve head-shaking testleri) kontrol grubu ile RRMS grubu arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Bu durum, MS hastalarında göz hareketlerinin sürekliliğini sağlayan oküloserebellar yolların seçici biçimde etkilenebileceğini, ancak vestibülo-oküler sistemin tüm bileşenlerinde yaygın bir disfonksiyonun henüz oluşmamış olabileceğini düşündürebilir.

Literatürde MS hastalarında VNG testlerinde farklı oranlarda bozulmalar bildirilmektedir. RRMS olgularının %73,9'unda en az bir VNG parametresinde anormallik tespit etmiş; en sık saptanan bulguların head-shaking nistagmusu (%43,5) ve optokinetik nistagmus bozukluğu (%39,1) olduğunu bildirmiştir (28). MS hastalarında patolojik sakkadik hareketlerin ve göz hareketi yönsüzlüklerinin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde arttığını belirtmiştir (44). ENG verileri üzerinden yaptıkları incelemede, MS grubunda santral vestibüler disfonksiyon oranının belirgin şekilde yüksek olabileceğini göstermiştir (45). Hem VNG hem VEMP testlerinden elde ettikleri bulgularla, göz hareketi ve vestibülospinal yolların birlikte etkilenebileceğini ve santral vestibüler etkilenimin çok boyutlu olabileceğini vurgulamıştır (46).

Bu çalışmada yalnızca smooth pursuit parametresinde bozulma görülmesi, demiyelinizan plakların özellikle oküloserebellar yollar veya pontin merkezler üzerindeki etkisine işaret edebilir. Smooth pursuit işlevi, hedef takibini sağlayan dorsolateral pontin çekirdek, flocculus ve parietal-oküloserebellar ağ bütünlüğüne bağlıdır; bu nedenle erken evre RRMS hastalarında bu ağın etkilenmesi, diğer parametrelerden daha erken belirti

verebilir. Öte yandan sakkadik, gaze veya optokinetik testlerde anlamlı fark saptanmaması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, kompensatuar mekanizmaların devreye girmesi veya bazı alt testlerin santral etkilenime karşı düşük duyarlılığa sahip olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda elde edilen VNG bulguları, MS hastalarında vestibülo-oküler sistem etkileniminin seçici ve parametreye özgü olabileceğini gösterebilir. Özellikle smooth pursuit bozulması, santral demiyelinizan süreçlerin erken bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bu parametrenin klinik takiplere dahil edilmesi, MS hastalarında erken nörovestibüler etkilenimin belirlenmesinde fayda sağlayabilir.

RRMS grubunda yapılan SVV, SVH, DSVV ve DSVH değerlendirmelerinde, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesi, erken evre MS olgularında otolit kökenli santral yolların belirgin şekilde etkilenmemiş olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte literatürde, MS hastalarında otolit işlevlerinin sıklıkla bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

MS hastalarının %64'ünde SVV sapmalarının normal sınırların dışında olduğunu ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını bildirmiştir ( $p<0,001$ ) (5). Aynı çalışmada görsel bağımlılık skorlarının da MS grubunda daha yüksek olması ( $p=0,02$ ), santral düzeyde duysal entegrasyon bozukluğuna işaret edebileceğini göstermiştir (5). SVV ile birlikte vestibülo-oküler refleksi değerlendirmiş ve MS grubunda hem SVV sapmalarının hem de görsel bağımlılığın anlamlı şekilde arttığını göstermiştir (47). tarafından yapılan çalışmalarda da, MS hastalarının yaklaşık %60'ında SVV sapmaları saptanmış ve bu sapmaların özellikle kortikal ve subkortikal lezyon bölgeleriyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (48, 49).

RRMS grubunda SVV ve SVH değerlerinde normatif referans aralığına kıyasla anlamlı sapmaların görülmesi (sırasıyla  $p=0,042$  ve  $p=0,012$ ), otolitik sistem tutulumunun statik denge değerlendirmelerinde erken dönemde ortaya çıkabileceğine işaret edebilir. Dinamik ölçümlerde (DSVV ve DSVH) normdan sapma görülmemesi ( $p>0,05$ ), bu testlerin santral kompensasyon mekanizmalarından daha az etkilenebileceğini düşündürülebilir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçların literatürdeki bulgularla tam örtüşmemesi, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, katılımcıların hastalık evresinin erken dönemde olması, testlerin duyarlılık farklılıkları ya da santral sinir sisteminde gelişen kompensatuar mekanizmaların etkisiyle açıklanabilir. Özellikle erken evre RRMS olgularında, beyin plastisitesi ve vizüel-vestibüler entegrasyonun dengeleyici etkisi, test bulgularında anlamlı farkların saptanmasını engellemiş olabilir.

Bununla birlikte, bireysel düzeyde bazı olgularda normal sınırların dışında sapmaların gözlenmiş olması, otolit kökenli yolların MS patofizyolojisinden tamamen bağımsız olmadığını, ancak etkilenmenin erken dönemde heterojen biçimde ortaya çıkabileceğini düşündürülebilir. Bu bulgu, otolit disfonksiyonunun hastalığın ilerleyen evrelerinde daha belirgin hale gelebileceği yönündeki görüşleri destekleyebilir.

Bu çalışma erken evre RRMS olgularında otolit temelli santral yolların belirgin etkilenim göstermediğini, ancak bireysel farklılıklar nedeniyle hafif düzeyde bozulmaların gözlenebileceğini ortaya koyuyor olabilir.

Bu çalışmada RRMS grubunda elde edilen serum GFAP düzeyleri ile vestibüler sistemin santral ve periferik bileşenlerini değerlendiren testlerin (SVV, SVH, DSVV, DSVH, VNG ve sVEMP) sonuçları arasındaki ilişki incelenmiştir. Analizler sonucunda GFAP düzeyleri ile denge testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte, özellikle Smooth Pursuit ve statik SVH testlerinde gözlenen sınırdan anlamlılık düzeyleri ( $p\approx 0,07-0,08$ ), GFAP düzeylerinin santral göz hareketi kontrolü ve vizüel-vestibüler entegrasyon süreçleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde MS hastalarında smooth pursuit bozukluklarının erken evrede sık görüldüğü ve bu bozuklukların oküloserebellar bağlantılardaki demiyelinizasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Ayrıca vestibüler test anormalliklerinin, özellikle santral kaynaklı göz hareketi bozukluklarıyla birlikte sık raporlandığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda GFAP düzeylerinin bu parametrelerle sınırdan düzeyde ilişkili bulunması, gliyal aktivasyonun vestibülo-oküler kontrol mekanizmalarında rol oynayabileceğine işaret

etmektedir. Ancak bu ilişkinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olması, hem örneklem büyüklüğünün sınırlı olması hem de RRMS olgularında gliyal hasarın erken dönemde sınırlı kalabilmesiyle açıklanabilir.

Mevcut literatür incelendiğinde, GFAP ile vestibüler test bulgularını doğrudan birlikte inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, gliyal aktivasyonun vestibüler işlevlerle olası ilişkisini değerlendiren öncü nitelikte bir araştırmadır.

Serum GFAP düzeylerinin özellikle progresif MS tiplerinde belirgin şekilde arttığını ve bu biyobelirtecın aksonal/astrositik hasarın göstergesi olabileceğini bildirmiştir (11).

GFAP düzeylerinin hastalık aktivitesi ve MRI lezyon yükü ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (22).

Ancak bu çalışmalar, GFAP düzeyleri ile vestibüler özel test parametreleri (SVV, SVH, VNG, sVEMP) arasındaki ilişkiyi incelememiştir. Dolayısıyla, bizim çalışmamızın bu parametreleri biyobelirteç düzeyleriyle birlikte ele alması, nörofizyolojik bulgular ile biyokimyasal göstergeler arasındaki köprüyü kurması açısından literatüre katkı sağlayabilir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular sGFAP düzeylerinin vestibüler testlerle doğrudan ilişkili olmadığını göstermekle birlikte, özellikle Smooth Pursuit ve statik SVH testlerinde gözlenen sınırdan anlamlılık, GFAP'ın vizüel-vestibüler entegrasyon süreçlerinde dolaylı bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, gliyal yanıtın sadece yapısal lezyonlarla değil, fonksiyonel bozulmalarla da ilişkili olabileceğine dair ipuçları sunabilir.

Bu çalışmada RRMS grubunda yapılan analizler sonucunda, vestibüler testlerinde bozukluk saptanan bireylerde beyin sapı lezyonu görülme oranı lezyon saptanmayan bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p>0,05$ ). Bu bulgu, beyin sapı tutulumu ile vestibüler test bozuklukları arasında doğrudan ve güçlü bir korelasyonun her zaman gözlenmeyebileceğini düşündürülebilir.

Literatürde ise beyin sapı lezyonlarının vestibüler sistem işlevlerini etkileyebileceğine dair pek çok kanıt bulunmaktadır. Serra ve ark. (10), beyin sapı tutulumu bulunan MS hastalarında sVEMP yanıtlarında bozulmaların daha sık görüldüğünü ve bu bulguların lezyon lokalizasyonu ile paralellik gösterdiğini bildirmiştir. VNG parametrelerinde gözlenen anormalliklerin beyin sapı ve serebellar lezyonlarla ilişkili olduğunu belirtmiştir (26). Vestibüler semptomların MS’te yaygın görüldüğünü, ancak MR görüntülerinde saptanan lezyon dağılımıyla birebir örtüşmediğini, dolayısıyla klinik bulgular ile görüntüleme verileri arasında her zaman doğrudan bir ilişki kurulamayacağını vurgulamıştır (15).



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma, ataklarla seyreden Multipl Skleroz hastalarında vestibüler sistemi hem otolit fonksiyonları hem de VOR değerlendirmeleri ile birlikte inceleyerek serum GFAP düzeyleri ve MRI bulgularının vestibüler testlerle ilişkisinin ortaya konması, hastalığın çoklu sistemik yapısının daha kapsamlı anlaşılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir..

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. SVV sonuçları, RRMS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozulmuştur. SVH testinde de benzer şekilde RRMS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı sapma görülmüştür.
2. DSVV ve DSVH testleri, özellikle dinamik koşullarda RRMS grubunda bozulma eğilimi göstermiş ancak bazı karşılaştırmalarda anlamlılığa ulaşmamıştır.
3. cVEMP testinde, amplitüd değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemekle birlikte Asimetri Oranı (AO) RRMS grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
4. MRI bulguları ile vestibüler testler arasında, özellikle SVV/SVH ve cVEMP interpeak değerlerinde bazı uyumsuzluklar saptanmıştır; bu durum fonksiyonel bozuklukların yapısal lezyonlardan önce ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.
5. GFAP ile SVH arasında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılığa yakın bir eğilim ( $p \approx 0.08$ ) gözlenmiştir.
6. VNG bulguları, RRMS grubunda santral etkilenimi destekleyen nitelikte anormallikler göstermiştir.
7. Vestibüler testler ile MRI lezyon varlığı arasında doğrudan lineer bir ilişki bulunamamıştır; bu durum MS'in heterojen klinik doğası ve subklinik etkilenim olasılığı ile uyumludur.
8. Çalışmanın genel sonucu olarak, RRMS hastalarında otolit fonksiyon bozukluğu, beyin sapı iletiminde gecikme ve santral vestibüler etkilenim farklı testlerle ortaya konmuş; GFAP'ın ise bu fonksiyonel bulgularla paralellik göstermediği anlaşılmıştır.

## ÖNERİLER:

1. Çok merkezli çalışmalar yapılması önerilir.
2. Boylamsal takip ile vestibüler fonksiyon ve GFAP ilişkisi daha net ortaya konabilir.
3. RRMS hastalarının tanı aldıkları dönem ve kullandıkları tedavilerin (ilaçların) aynı olan bir grupta yapılması da bu karıştırıcı değişkeni ekarte edip daha saf bir değerlendirme yapılabilir.
4. oVEMP, vHIT ve fHIT gibi ek vestibüler testlerin dahil edilmesi çalışmanın gücünü artıracaktır.
5. Gelecekte yapılacak daha geniş örneklemli çalışmalar, GFAP düzeylerinin vestibüler test performansına etkisini daha net biçimde ortaya koyabilir. Ayrıca multimodal yaklaşımlar (ör. MRI + VEMP + GFAP) ile yapılacak analizler, santral vestibüler etkilenimin biyokimyasal temellerinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.
6. VR tabanlı dinamik otolit testlerinin klinik rutine entegrasyonu önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Agrawal, Y.C., J. P.; Della Santina, C. C.; Schubert, M. C.; Minor, L. B., Disorders of balance and vestibular function in US adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2004. *Archives of Internal Medicine*, 2009. 169(10): p. 938-944.
2. McDonald, W.I.C., A.; Edan, G.; Goodkin, D.; Hartung, H. P.; Lublin, F. D.; Filippi, M.; Thompson, A. J.; Miller, D. H.; Polman, C. H.; Yousry, T. A.; Weiner, H. L.; Shumaker, J.; McFarland, H. F.; Sandberg-Wollheim, M.; van den Noort, S.; Clanet, M.; O'Connor, P.; Antel, J.; Confavreux, C.; Paty, D. W.; Rudick, R. A.; Sipe, J. C.; Reingold, S. C.; Wolinsky, J. S., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 2001. 50(1): p. 121-127.
3. Thompson, A.J.B., B. L.; Barkhof, F.; Carroll, W. M.; Coetzee, T.; Comi, G.; Correale, J.; Fazekas, F.; Filippi, M.; Freedman, M. S.; Fujihara, K.; Galetta, S. L.; Hartung, H. P.; Kappos, L.; Lublin, F. D.; Marrie, R. A.; Miller, A. E.; Miller, D. H.; Montalban, X.; Mowry, E. M.; Sorensen, P. S.; Tintoré, M.; Traboulsee, A. L.; Trojano, M.; Uitdehaag, B. M.; Vukusic, S.; Waubant, E.; Weinshenker, B. G.; Reingold, S. C.; Cohen, J. A., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 2018. 17(2): p. 162-173.
4. Lublin, F.D.R., S. C.; Cohen, J. A.; Cutter, G. R.; Sørensen, P. S.; Thompson, A. J.; Wolinsky, J. S.; Balcer, L. J.; Banwell, B.; Barkhof, F.; Bebo, B. F.; Calabresi, P. A.; Clanet, M.; Comi, G.; Fox, R. J.; Freedman, M. S.; Goodman, A. D.; Inglese, M.; Kappos, L.; Kieseier, B. C.; Lincoln, J. A.; Lubetzki, C.; Miller, A. E.; Montalban, X.; O'Connor, P. W.; Petkau, J.; Pozzilli, C.; Rudick, R. A.; Sormani, M. P.; Stuve, O.; Waubant, E.; Polman, C. H., Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 2014. 83(3): p. 278–286.
5. Ulozienė, I.T., M.; Balnytė, R.; Kuzminienė, A.; Kregždytė, R.; Paulauskas, A.; Kaski, D., Subjective visual vertical and visual dependency in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2020. 44: p. 102255.

6. Barmak, E., Multipl sklerozlu hastalarda vestibüler evoked myojenik potansiyel, video head impulse test ve görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi. 2018, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi: Ankara.
7. Versino, M.C., S.; Callieco, R.; De Angeli, T.; Romano, F.; Mancini, F.; Bottacchi, E., Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *Neurology*, 2013. 80(3): p. 209-215.
8. Değirmenci, E.B., L. S.; Ardiç, F. N., Clinical and electronystagmographical evaluation of vestibular symptoms in relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurological Research*, 2010. 32(9): p. 986–991.
9. Evangelista, A.S.L.J., J. D.; Costa, A. P. M.; Dourado Júnior, M. E. T.; Mantello, E. B., Neurological and vestibular findings in three cases of multiple sclerosis. *CoDAS*, 2023. 35(6): p. e20210153.
10. Serra, A.C., C. G.; Matta, M., Eye movement abnormalities in multiple sclerosis: Pathogenesis, modeling, and treatment. *Frontiers in Neurology*, 2018. 9: p. 31.
11. Barro, C.B., P.; Disanto, G.; Tsagkas, C.; Amann, M.; Naegelin, Y.; Leppert, D.; Radue, E. W.; Calabrese, P.; Salmen, A.; Bayard, C.; Weier, K.; Schadelin, S.; Ganán-Gomez, I.; Andelova, M.; Michalak, Z.; Andlauer, T. F. M.; Breuer, J.; Wakonig, K.; Brück, W.; Kappos, L.; Giese, T.; Zipp, F.; Bittner, S.; Wick, W.; Kuhle, J., Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, 2018. 141(8): p. 2382–2391.
12. Böhmer, A.M., F., Assessing otolith function by the subjective visual vertical. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1999. 871(1): p. 221–231.
13. Newman, N.J., & Biouesse, V., Overview of neuro-ophthalmology. In N. J. Newman & A. J. Kardon (Eds.). *Handbook of Clinical Neurology* 2016. 137: p. 1 -16.
14. Khana, M.A.P., M., Central vestibular disorders: Clinical approach and diagnosis. *Current Opinion in Neurology*, 2019. 32(1): p. 108–115.
15. Frohman, E.M.F., T. C.; Zee, D. S.; McColl, R.; Galetta, S., The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 2003. 2(2): p. 111–121.
16. Leigh, R.J.Z., D. S., *The neurology of eye movements*. 2015, Oxford University Press.

17. Wallin, M.T.C., W. J.; Nichols, E.; Bhutta, Z. A.; Gebrehiwot, T. T.; Hay, S. I.; James, S. L.; Mokdad, A. H.; Naghavi, M.; Murray, C. J. L.; Feigin, V. L., Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 2019. 18(3): p. 269–285.
18. Senel, M.T., H.; Lauda, F.; Presslauer, S.; Mojib-Yezdani, R.; Otto, M.; Brettschneider, J., Cerebrospinal fluid immunoglobulin kappa light chain in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 2015. 10(4): p. e0124310.
19. Ascherio, A.M., K. L., Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention—An update. *Seminars in Neurology*, 2016. 36(2): p. 103–114.
20. Lassmann, H., Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2018. 8(3): p. a028936.
21. Högel, H.R., E.; Barro, C.; Matilainen, M.; Nylund, M.; Kuhle, J.; Airas, L., Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity. *Multiple Sclerosis Journal*, 2020. 26(2): p. 210–219.
22. Watanabe, M.H., M.; Arakawa, K.; Matsushita, T.; Misu, T., Serum glial fibrillary acidic protein as a dynamic biomarker in multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2023. 10(1): p. e200162.
23. Abdelhak, A., Huss, A., Kassubek, J., Tumani, H., & Otto, M., Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. *Scientific Reports*, 2018. 8(1): p. 14798.
24. Meier, S., Willemse, E. A. J., Schaedelin, S., Oechtering, J., Lorscheider, J., Melie-Garcia, L., ... & Kuhle, J., Serum glial fibrillary acidic protein compared with neurofilament light chain as a biomarker for disease progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurology*, 2023. 80(3): p. 287-297.
25. Chitnis, T.G., C.; Healy, B. C.; Saxena, S.; Rosso, M.; Baruch, N.; ...; Sormani, M. P., Neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein in serum as biomarkers of disease activity and progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurology*, 2021. 78(9): p. 1013-1024.

26. Versino, M.C., S.; Callieco, R.; Cosi, V., Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: A comparison between air- and bone-conducted stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2002. 72(6): p. 772–776.
27. Barbosa, F.D., R.; Goulart, A., Vestibular and auditory dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 2022. 22(5): p. 1056–1063.
28. Çeliker, D.K., C.; Kocagöz, İ. D.; Köseoğlu, F., Clinical and electronystagmographical evaluation of vestibular symptoms in relapsing remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, 2021. 121(4): p. 985-991.
29. Ceylan, M., Multipl sklerozlu hastalarda vestibüler sistemin değerlendirilmesi. 2007, Dokuz Eylül Üniversitesi: İzmir.
30. Cheng, Y., Zhang, Y., Chen, F., Chen, Z., Xue, T., Zhang, Q., & Xu, M., Virtual reality for the measurement of SVV and SVH during static head tilt in healthy adults: A novel vestibular test. *Acta Oto-Laryngologica*, 2022. 142(3-4): p. 291-297.
31. Alakaya, M.S., R.; Uğur, M. B.; Çelebisoy, N., Evaluation of vestibular evoked myogenic potentials in patients with multiple sclerosis. *European Journal of ENT and Audiology Sciences*, 2020. 25(25): p. 1-10.
32. Pisani, V.S., D.; Madonna, L.; Hoxha, K.; Di Mauro, R.; Dotti, M. T.; ...; Federico, A., Ocular and cervical VEMPs in multiple sclerosis: A study of 75 patients. *Neurology*, 2013. 80(24): p. 2090-2096.
33. Su, H.C., Malcolm, C. B., Lambert, P. R., Fetter, M. I., & Young, Y. H., Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Acta Otolaryngologica* 2004. 124(4): p. 450-456.
34. Rosengren, S.M., Welgampola, M. S., Colebatch, J. G., Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clinical Neurophysiology* 2010. 121(5): p. 636-651.
35. Valko, Y., Lewis, R. F., Priesol, A. J., & Merfeld, D. M., Vestibular labyrinth contributions to human whole-body motion discrimination. *Journal of Neuroscience*, 2012. 32(39): p. 13537 - 13542.

36. Zwergal, A., Navab, N., Brandt, T., & Strupp, M. , Parallel straight-ahead representations in the vestibular pathways of human and macaque monkeys. *Brain*, 2009. 132(4): p. 1132 - 1141.
37. Curthoys, I.S., The interpretation of clinical tests of peripheral vestibular function. *The Laryngoscope*, 2010. 120(7): p. 1342 - 1357.
38. Rauch, S.D., Clinical hints and precipitating factors in diagnosing superior semicircular canal dehiscence. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2011. 19(5): p. 333 - 338.
39. Maes, L., De Kegel, A., Van Waelvelde, H., & Dhooge, I. , Association between vestibular function and motor performance in children: A systematic review. *Journal of Pediatrics*, 2017. 189: p. 110 - 119.e1.
40. Zeigelboim, B.S.K., K. F.; Liberalesso, P. B.; Arruda, W. O.; Marques, J. M., Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in multiple sclerosis: A review. *Neurological Sciences*, 2017. 38(1): p. 99-106.
41. Sangü, P.S., V. R., Assessment of vestibular function using sVEMP and oVEMP in multiple sclerosis patients. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2022. 74(3): p. 339-345.
42. Paula, T.C.M.D.R., C. C. D. C.; Lima, J. P. D.; Oliveira, L. M. D.; Almeida, V. G. D., Vestibular-evoked myogenic potentials in individuals with multiple sclerosis. *CoDAS*, 2023. 35(6): p. e20210153.
43. Halmagyi, G.M., & Curthoys, I. S. , A clinical sign of canal paresis. *Acta Oto-Laryngologica*, 1989. 107(5-6): p. 369 - 374.
44. Akin, O.O., Y.; Ergun, U., Vestibular findings in relapsing-remitting multiple sclerosis: A study of thirty patients. *The Journal of Laryngology & Otology*, 2008. 122(12): p. 1270-1274.
45. Zeigelboim, B.S.A., W. O.; Teive, H. A. G.; Fonseca, V. R.; Klagenberg, K. F., Vestibular findings in patients with multiple sclerosis. *International Journal of Audiology*, 2012. 22(3): p. 136-140.

46. Kamerer, A.M.G., R.; Kunte, H., Audiovestibular function deficits in multiple sclerosis: A controlled study on ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials, video head impulse test and audiometry. *Frontiers in Neurology*, 2022. 13: p. 944001.
47. Tarnutzer, A.A., Bockisch, C. J., Buffone, E., Pietsch, M., Wurthmann, S., Akgün, K., ... & Straumann, D., Impairments of vestibulo-ocular reflex and visual dependence in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2021. 269(3): p. 1372-1385.
48. Voglar, D.C., Jurcoane, A., Schmidt, N., Zimmermann, H., Kitzler, H. H., Werz, M. A., & Rosengarth, K., Assessment of vestibular dysfunction in multiple sclerosis using video-oculography and visual vertical tests. *Clinical Neurophysiology*, 2012. 123(9): p. 1874-1881.
49. Voglar, D.C., Rosengarth, K., Jurcoane, A., Kitzler, H. H., Dorr, J., Werz, M. A., & Zimmermann, H., Cortical and subcortical contributions to subjective visual vertical in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 2021. 132(12): p. 3059-3067.