

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZDA VESTİBÜLER MİYOJENİK  
POTANSİYELİN TANI DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat MERAL  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Abdülcemal ÖZCAN**

**MALATYA – 2009**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZDA VESTİBÜLER MİYOJENİK  
POTANSİYELİN TANI DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat MERAL  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Abdülcemal ÖZCAN**

<b><u>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</u></b>	<b>4</b>
<b><u>GİRİŞ</u></b>	<b>1</b>
<b><u>GENEL BİLGİLER</u></b>	<b>6</b>
<u>MULTİPL SKLEROZDA KLİNİK BULGULAR</u>	8
<u>MULTİPL SKLEROZDA TANI</u>	10
<u>MS'Lİ HASTALARDA UP İNCELEMELERİ</u>	11
<u>VESTİBÜLER UYARILMIŞ MYOJENİK POTANSİYEL (VEMP)</u>	13
<u>Vestibüler Mekanizmanın Anatomisi ve Fizyolojisi:</u>	13
<u>VEMP'İN KLİNİK ÖNEMİ</u>	17
<b><u>GEREÇ VE YÖNTEM</u></b>	<b>20</b>
<u>VEMP protokolü</u>	21
<b><u>BULGULAR</u></b>	<b>22</b>
<b><u>TARTIŞMA</u></b>	<b>33</b>
<b><u>SONUÇ</u></b>	<b>38</b>
<b><u>ÖZET</u></b>	<b>39</b>
<b><u>KAYNAKLAR</u></b>	<b>41</b>

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

**Beyin Omurilik Sıvısı: BOS**

**Beyin Sapı İşitsel Potansiyeller: BAEP**

**Vestibuler Evoked Myogenic potential: VEMP**

**Elektromyografi: EMG**

**Görsel Uyarılmış Potansiyeller: VEP**

**Somatosensoryal Uyarılmış Potansiyeller: SEP**

**Uyarılmış Potansiyeller: UP**

**Vestibulookuler refleks: VOR**

**Manyetik Rezonans Görüntüleme: MRG**

**Merkezi Sinir Sistemi: MSS**

**Multipl Skleroz: MS**

**Myelin Basic Protein: MBP**

**Relapsing Remitting Multipl Skleroz: RRMS**

**Sekonder Progresif Multipl Skleroz: SPMS**

**Primer Progresif Multipl Skleroz: PPMS**

## GİRİŞ

Multipl sklerozun (MS) tanısında ve hastalığın progresyonunun takibinde teknolojik gelişmeler sayesinde, özellikle MR görüntüleme ile ilerlemeler ile erken tanı ve takip kolaylaşmıştır. MS tanısında iyi bir öykü, nörolojik ve fizik muayene ve halen uygulanmakta olan klinik değerlendirme ölçekleri (Poser ve MC Donald kriterleri gibi) yanı sıra elektrofizyolojik olarak uyarılmış potansiyel çalışmaları, nörogörüntüleme teknikleri ve BOS analizi kullanılmaktadır [1].

Son zamanlarda VEMP (Vestibüler Evoked Myogenic Potential) çalışmaları literatürde dikkat çekmektedir [2-4]. Henüz VEMP inceleme yönteminin MS'lilerde tanısal amaçlı kullanılabilirliği açısından yeterli sayıda ve düzeyde çalışma mevcut değildir.

VEMP vestibülospinal traktın değerlendirilmesi amacıyla kullanılan elektrofizyolojik bir testtir. VEMP incelemesinde yüksek şiddette klik ile iç kulaktaki sakkula ve makula uyarılmakta ve boyunda sternokleidomastoid kasın (SCM) yüzeyel EMG elektrotu ile oluşan yanıt kaydedilmektedir. İç kulakta sakkula ve makuladan başlayarak inferior vestibüler sinir, beyin sapında lateral vestibüler nükleus ve medial vestibüler traktus ve daha sonra SCM kasına ulaşan aksesuar sinir motor nöronları, aksesuar sinir ve SCM kasının oluşturduğu bir yol değerlendirilmektedir. SCM kasından kaydedilen VEMP'in ilk dalgası (P13-N23) kısa latanslı bifazik negatif-pozitif bir dalgadır [2;4].

VEMP sıklıkla otojik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [5-8]. MS ve benzeri beyin sapı tutulumunun olduğu nörolojik hastalıklarda tanı değeri olup olmadığı araştırılmaktadır [2;9-12].

VEMP objektif, non-invazif, kolay uygulanabilir, hastayı tedirgin etmeyecek elektrofizyolojik bir testtir. MS hastalarının VEMP değerlerinde kontrollere göre fark olup olmadığı, testin hastalığıdaki tanısal değeri ve progresyonun takibinde olası yararları konusunda yapılacak çalışmalar fikir verecektir.

Bu çalışmada kesin relapsing remitting MS tanısı alan hastalarda ve kontrollerde VEMP testi ve birlikte BAEP, VEP, SEP ve MSS nörogörüntüleme (MRG) incelemesi yapılacak, bu tanısal girişimlerin aralarındaki korelasyon araştırılacak, VEMP metodunun MS hastalarında yeni ve ilave tanısal metot olarak uygulamada yararı olup olmadığı, VEMP'in MS hastalarında özellikle beyin sapı lezyonlarını göstermedeki duyarlılığı ve özgüllüğü saptanmaya çalışılacaktır.

## GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle ataklar ve düzelmeler ile seyreden, duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün mekanizmalarla gelişen, santral sinir sisteminin demiyelinizan kronik bir hastalığıdır [13].

MS'nin kadınlarda görülme olasılığı (1,4-3,1/1) daha yüksektir. En sık 20-40 yaş arasında görülür. 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülmesi nadirdir. En sık görüldüğü ülkeler Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Bu ülkelerdeki prevalans 30-80/100,000 veya biraz daha fazladır. Japonya, Çin ve Güney Amerika düşük prevalansa sahip ülkelerdir (5/100,000). Prevalansın, farklı coğrafi bölgelerdeki değişkenliği, çalışmaların göçmenler üzerinde odaklanmasına neden olmuştur [1;13]. Bu çalışmalar çevresel faktörlerin, genetik faktörler sabitken, MS riskine etkileri açısından kanıt sağlamaktadır. Bunun yanında göç yaşının da önemli olduğu vurgulanmaktadır [13;14]. Epidemiyolojik çalışmalarda yaş faktörü oldukça önemli görülmektedir, çünkü 14-15 yaşından önce göçedenlerde prevalans, göç edilen ülkeye uymakta, 14-15 yaşından sonra göçedenlerde ise prevalans, terkettikleri ülkeye uymaktadır[14]. Buna neden olan faktörler ya yaşamın erken dönemlerinde etkili olan bir takım çevresel etmenlerdir, ya da uzun inkübasyon periyodu olan muhtemelen virus gibi bazı enfeksiyöz ajanlardır. MS'nin sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan toplumlarda daha sık görüldüğü görüşü henüz ispatlanamamıştır.

Multipl skleroz benign semptomsuz bir klinik seyir izleyebileceği gibi ataklar ve düzelmelerle seyreden dalgalı bir seyir veya primer progresif veya sekonder progresif seyir gösterebilir [13]. MS beyin ve omuriliği aynı anda veya farklı zamanlarda tutabilir. Genç yaş grubunun en sık enfektif olmayan inflamatuvar sinir sistemi hastalığıdır. Erken tanısı ve tedavisi, gelişebilecek özürülüğün kontrol edilebilmesi için önemlidir.

Multipl Skleroz ön planda merkezi sinir sistemi beyaz cevheri olmak üzere korteks ve derin gri cevheri etkiler. Fokal ve multipl lokalizasyonda plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Plaklarda temel patoloji demiyelinizasyondur. Demyelinizasyona aksonal dejenerasyon da eşlik eder. Bunun MS hastalarında gelişen disabilitenin esas nedeni olduğu bilinmektedir. MS'in etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Etyopatogenezinde genetik zeminde ve çevresel ajanların etkileşimleri

ile aktive olduğu varsayılan birçok farklı otoimmün mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir.

MS etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik olarak yatkın bireylerde bakteriyel ya da viral enfeksiyon gibi çevresel etkenlerin otoimmün mekanizmaları tetikleyerek, MS'in başlangıcında yada atakların oluşmasında önemli olduğu kabul edilmektedir. İkiz ve aile çalışmaları, bu genetik yatkınlığı desteklemektedir. MS'li olguların akrabalarında MS görülme riski %15-20 arasında değişmektedir. Birinci derece akrabalarda risk %3-5 arasındadır. Monozigot ikizlerde konkordans %25-34, dizigotlarda ise %4-15'tir [13].

Bu genetik yatkınlığın kalıtsal olduğu, 6.kromozomun kısa kolunda lokalize HLA DR-DQ bölgesine yakın genlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. MS'de sıklıkla HLADR2, DR3, B7, A3, DR15, DQ6, DW2 birlikteliği görülür. Türk toplumunda DQ2 ve DR14 antijenlerine sık rastlanırken, Avrupa ve Kuzey Amerikadaki MS' lilerde DW2 daha fazla görülmektedir [15].

Multipl skleroz immunopatogenezinde daha çok viral teori üzerinde durulmaktaysa da bugüne kadar hastaların dokularından virus izole etmek mümkün olmamıştır. Etiyolojik ajan virus de olsa hastalığın aktive olabilmesi için mutlaka sekonder bazı faktörlerin varlığı gerekecektir. Sekonder faktörler içerisinde en popüler olanı otoimmün reaksiyonlardır. MS hücreli immünite ile ilgili bir hastalık olarak görülmekteyse de demiyelinizasyonda B hücrelerinin de payının olduğu bilinmektedir. T lenfositler, başta Myelin Basic Protein (MBP) olmak üzere diğer myelin antijenlerine karşı otoreaktif hale gelir. Otoreaktif T hücreleri bilinmeyen bir nedenle aktive olur ve kan beyin bariyerini geçerek SSS'e girer. Burada perivasküler antijen sunan hücreler otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonu için gerekli olan sinyalleri oluştururlar ve Th1 hücrelerinden proinflatuar stokin salınımı başlatırlar. MS immünopatogenezinde, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, süpresör CD8 + T hücreleri azalır. Antikor oluşturan B hücreler de aktive olurlar. BOS'ta IgG sentez hızı ve miktarı artar. Bazı klonlar aktive olduğundan yanıt oligoklonaldır. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristiktir [13;15].

Multipl sklerozda beyin gros olarak normaldir, fakat kesitler alındığında beyin ve omurilikte özellikle beyaz maddede, dağınık vaziyette, pembe-gri renkte, büyüklükleri mm'den bir kaç santime kadar ulaşan demiyelinize plaklar dikkati çeker. Lezyonlar karakteristik olarak yan ventrikül çevresi yerleşimlidir. Diğer yerleşim alanları; özellikle nukleus kaudatus ve korpus kallozum arası, 4.ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, kiyazma (nadiren optik traktus), pons, akuadukt çevresi ve omuriliktir. Beyin sapı ve serebellar pedinküllerde de sıklıkla plaklara rastlanır. MS hastalığında korpus kallozum tutulumu iyi bilinmektedir. Korpus kallozum tutulumu, difüz yada fokal atrofi veya intrensek demiyelinizan lezyonlar şeklinde olmaktadır [16-18].

Akut MS plağı, venüller çevresinde gelişir. Plak etrafında lenfosit, makrofaj, plazma hücreleri ve immünoglobülinler toplanır ve ödem dikkati çeker. Akut MS lezyonu klinikle korele olarak akut demiyelinizasyon ve yoğun inflamatuvar cevapla karakterizedir. İnflamasyon myelin tabakalarının yanı sıra bazı aksonları da tahrip eder. Daha sonra oligodendroglial proliferasyon ve remiyelinizasyon gelişir.

Akson kaybına işaret eden en önemli bulgu MRG'de kortikal atrofisinin görülmesi ve manyetik rezonans spektroskopide (MRS) N-asetil aspartat (NAA) düzeyinin MS plaklarında ve normal görünümlü beyaz maddede düşük olarak gösterilmesidir [16].

Demyelinizasyonun en önemli etkisi ranvier boğumları arasındaki elektrik akımını engellemektir. Akut gelişen ve birkaç gün içerisinde düzelen demiyelinizasyonda sinir liflerindeki oluşan iletim bloğu patolojik olarak kabul edilmez, fizyolojiktir. Bu durumda düzelmeye yol açan neden remiyelinizasyon değil, lezyon çevresindeki ödem ve akut inflamatuvar değişikliklerin gerilemesidir. Muhtemelen remiyelinizasyon da oluyordur fakat bu kısmi ve yavaş bir süreçtir ve bunun sinir sistemindeki fonksiyonel etkileri bilinemez. MS'in klasik bir bulgusu, çevre ısısının artışı ve egzersizle semptomların alevlenmesidir. Örneğin sıcak banyoda hastanın bir ekstremisinde uyuşma veya güçsüzlük gelişebilir veya tek taraflı görme bulanıklığı (Uhthoff fenomeni) ortaya çıkabilir. Bunun nedeni, sıcaklığın sinir liflerindeki elektriksel geçişi bloke etmesidir. İletim bloğu gelişmesindeki bir diğer etken de demiyelinize sinir lifleri çevresindeki iyonize kalsiyum konsantrasyonunun artışıdır.

## **MULTİPL SKLEROZDA KLİNİK BULGULAR**

Multipl sklerozun temelde iki karakteristik özelliği; Relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve MSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. MS beyin, omurilik ve optik sinir gibi MSS'nin herhangi bir yerini tutabilir ve bu nedenle MSS ile ilgili çok çeşitli semptomlara yol açabilir. Bunlar demiyelinizasyona sekonder primer semptomlar yada direkt primer patolojiye bağlı olmayan sekonder semptomlar şeklindedir.

Yapılan bir çalışmaya göre MS olgularının %20'sinde nörolojik semptomlar birkaç dakikada, %20'sinde birkaç saat içinde, %30'unda birkaç gün içinde, %20'sinde ise haftalar veya aylar içerisinde ortaya çıkar. Geriye kalan %10'unda ise sinsi ve yavaş bir seyir vardır. Olguların yarısında başlangıç semptomu bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük ve hissizlik şeklindedir. Transvers myelit, optik veya retrobulber nevit en sık görülen başlangıç bulgularıdır [14].

Motor semptomlar en sık özürüllüğe yol açan işlevsel bozukluktur. %32-41 oranında rastlanır. Spastik veya ataksik paraparezi gelişebilir. Monoparezi, hemiparezi ve quadriparezi görülebilir. Ciddi klonus ve spastisite hastaları çok rahatsız eder. Spastisite alt ekstremitede daha sık görülür.

Duyusal semptomlar en sık görülen başlangıç semptomlarından ve hastaların %90 nında görülür. Duyusal bulgular %21-55 oranında erken belirti olarak ortaya çıkar. Radiküler ağrı, parastezi, hipoestezi, derin duyu bozukluğu, trigeminal nevralkji olabilir. Hastalarda osteoporozla bağlı olarak da ağrılar oluşabilir Boynu pasif fleksiyona getirmekle boyundan aşağıya doğru elektriklenme hissi Lhermitte belirtisidir, fakat MS dışında servikal patolojilerde de buna rastlanabilir. Sebebi demiyelinize aksonların gerilme ve basınca karşı aşırı duyarlılığıdır [13].

Hastaların %30'unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Görme keskinliğinde azalma, renkli görme kaybı, optik disk bulguları, görme alanı defektleri, diplopi, osilopsi yanında pupil anomalileri de saptanabilmektedir. Bir gözde birkaç gün içinde kısmi veya total görme kaybı gelişir. Bazı olgularda görme kaybından birkaç gün önce orbitada özellikle göz hareketleriyle artan ağrı vardır ve göz palpasyonla hassastır. Görme kaybı, nadiren optik sinirdeki bir tümörü taklit edercesine birkaç ay içinde yavaş gelişebilir. Genellikle maküla ve kör noktayı içine alan çekosantral skotom bulunmakla birlikte diğer görme alan defektleri de görülebilir. Olguların yarısında optik sinir başı ödemi görülür. Bu olguların 1/3'ü tamamen düzelir, geri kalanların çoğunda da büyük



ölçüde düzelme görülür. Eğer bir olguda monosemptomatik olarak optik nevrit gelişmişse ve bu olguların MRG'lerinde üç veya daha fazla MS düşündürülen lezyon varsa bu durum ileride MS gelişimi için büyük bir risk faktörü olarak değerlendirilir. Optik nöritli olguların %50-80'inde ileride MS gelişmesi beklenir. Oligoklonal immünglobulin G bandı pozitifliği de büyük bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. İzole optik nörit geçiren fakat normal beyin MRG'ye sahip olanlarda beş yıl içinde MS gelişme olasılığı %16'dır. Optik nevrit geçiren hastaların fundoskopik muayenesinde optik atrofi ve temporal solukluğa rastlanabilir [19]. MS'da üveit ve retinal venlerde kılıflanma, tahmin edilenden daha sık görülür. Medial Longitudinal Fasikül (MLF) tutulumuna bağlı olarak diplopi ve internükleer oftalmopleji gelişebilir. Supranükleer bağlantıların kesilmesi sonucu diğer bakış paralizileri de görülebilir.

Serebellar bozukluklar hastalarda yaşam kalitesini en çok bozan semptomlardır. Bazen en belirgin klinik semptomlar olabilirler. Serebellum ve yolları hastaların yaklaşık yarısında etkilenir. MS'de nistagmus, dizartri, ataksi ve intensiyonel tremor gibi serebellar semptomlarla başlangıç da görülebilir. Serebellar ataksinin en ciddi şekli gövde veya ekstremiteleri hafifçe hareket ettirmeye teşebbüsle ortaya çıkan, ciddi ve kontrol edilemeyen ataksik tremordur. Bu durumda lezyon orta beyin tegmentumundadır ve dentatorubrotalamik yolların lezyonu sonucu gelişmektedir [1]. Beyin sapı lezyonunda myokimi, fasiyal paraliziler, işitme kaybı, tinnitus, vertigo, nistagmus, MLF tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji ve diğer konjüge bakış paralizileri, kusma, fasiyal anestezi, trigeminal nevralji ve nadiren stupor ve koma ortaya çıkar. Hastalığın daha ciddi formlarında beyinsapı bulgularının hepsi veya bazılarıyla birlikte quadriparezi, psödobulber paralizi ve serebellar ataksi, dizartri bulunabilir.

İşeme bozuklukları, sıklıkla omurilik tutulumu ile birlikte görülür. Hastalık seyri boyunca olguların %78'inde görülür. Hezitensi (idrarını yapmaya başlamada bekleme), ürgensi (şiddetli sıkışma hali), pollaküri (sık idrara çıkma) ve inkontinans (kaçırma) görülebilir. Sakral segmentlerin tutulumu sonucu üriner retansiyon da görülür fakat daha nadirdir. Erkeklerde tüm bu bulgular erektil işlev bozukluğu ile birlikte ve sorulmadıkça genellikle hasta söylemez.

Multipl sklerozlu hastalarda görülen paroksizmal semptomlar olarak diplopi, epizodik ataksi, epizodik dizartri, epizodik pruritus, hemiataksi, Lhermitte bulgusu, tonik spazmlar, trigeminal nevralji sayılabilir. MS'da 1-2 sn. veya dakika süren, gün boyu tekrarlayan nörolojik defisit atakları sık görülmeyen fakat MS için oldukça tipik kabul edilen bulgulardandır. Nedeni tam bilinmese de genellikle lezyon içindeki komşu demyelinize aksonlardaki enine (efatik) geçiş bundan sorumlu tutulmaktadır. Relaps ve remisyonlarla seyreden MS olgularında daha siktir. Bunlar içerisinde en sık görülenleri; disartri, ataksi, bir ekstremitede paroksizmal ağrı ve dizestezi, ışık parlamaları, tonik nöbetler, el, bilek ve dirsekte fleksiyon, alt ekstremitede ise ekstansiyon spazmlarıdır. Kognitif kayıp, yorgunluk, uyku bozuklukları MS'li hastalarda görülebilen diğer bulgular arasındadır. Yorgunluk, öfori, majör depresif bozukluk, panik bozukluk, genelleşmiş anksiyete, bipolar bozukluk, demans, konfüzyonel psikotik durumlar ve frontal lob sendromlarına da rastlanmaktadır. Kognitif fonksiyon bozuklukları, uygulanan nöro-psikolojik teste ve hastanın kliniğine bağlı olarak %40-60 oranında görülmektedir. Derin beyaz cevherdeki geniş hasar çeşitli kortikal alanlarla derin gri madde yapıları (talamus, hipokampus) iletişiminin fonksiyonel olarak kesilmesine yol

açmaktadır. Bunun sonucunda da kognitif bozukluklar meydana gelmektedir. MS hastalarının %2-3'ü hastalıklarının herhangi bir evresinde nöbet geçirebilmektedir.

MS Relapsing-Remitting, Sekonder Progresif, Relapsing-Progresif, Benign ve Malign seyir gösterebilir. MS'de erken yaşta, akut başlangıç, kadın cinsiyet, ilk atağın optik nörit olması, epizodlar halinde duysal semptomların olması, atakların az dizabilite ile veya dizabilite olmadan düzelmesi ve uzun interekzaserbasyon dönemleri iyi prognozlu olduğunu düşündürür. Geç başlangıç, erkek cinsiyet, başlangıçtan itibaren progresif seyir, sık olan ve az düzelen ekzaserbasyonlar, serebellar ve motor fonksiyonların etkilenmesi ise kötü prognozu işaret etmektedir [13].

Multipl skleroz varyantları marburg, balo'nun konsantrik sklerozu, kitle lezyonu taklit eden tümefaktif form, schilder hastalığıdır. Marburg tipi hızlı progressif, remisyon göstermeyen, multifokal serebral hemisferler, beyin sapı ve optik sinirlerde lezyonların bulunduğu fatal seyirli bir MS varyantıdır. Kortikosteroide yanıt genellikle azdır. Plazma değişiminden yarar görebilir[14].

## MULTİPL SKLEROZDA TANI

MS hastalığı için tanıya yardımcı laboratuvar yöntemleri Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri ve bazı nörofizyolojik testlerdir. Günümüzde MS hastalığında sıklıkla başvuru tanı kriterleri olan Poser ve McDonald's kriterlerinde, MRG bulguları, BOS analizi ve nörofizyolojik testler, klinik seyir ile birlikte kullanılmaktadır. Çünkü MS hastalığı tanısı için tek bir tanısal test ya da klinik bulgu bulunmamaktadır.

**BOS incelemesi**, hem MS'in teşhisinde hem de hastalık aktivitesinin takibinde önemli katkılar sağlamaktadır [13;20]. BOS'un elektroforetik analizinde oligoklonal IgG bantlarının varlığı en sık saptanan bulgudur. Kesin MS tanısı almış hastaların %90'ından fazlasında oligoklonal bant gösterilmektedir. Oligoklonal IgG bandı, MS dışında, Subakut Sklerozan Panensefalit ve Sifilizde de görülebilir. MS'te IgG'nin intratekal yapımında ve sentez hızındaki artışlar da formüle edilmektedir ve IgG'nin BOS total protein konsantrasyonuna göre rölatif artışı IgG indeksi olarak hesaplanmaktadır (BOS IgG / Serum IgG /BOS alb / Serum alb oranı). Bu bulgu MS'e spesifik olmamakla birlikte, hastaların %70'inde IgG indeksi >0.7, IgG sentez hızı >3.3 mg/24 st saptanmaktadır [20]. Akut atak döneminde hastaların 1/3'ünde hafif veya orta derecede mononükleer pleositoz mevcuttur (mm<sup>3</sup> de 50 hücreden az). Hastalık aktivitesini belirleyen en önemli ölçüt belki de bu pleositozdur. Hiperakut seyirde hücre şekli polimorfonükleer lökosit olabilir. Hastaların %40'ında BOS'da total protein miktarı hafifçe artar, 2/3 vakada IgG konsantrasyonu artış gösterir. Diğer önemli bir ölçüt, IgG indeksidir.

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**, 1980'li yılların başlangıcında kullanıma girmesiyle, MS hastalarının tanılarında ve takiplerinde önemli role sahip olmuş, daha önce kullanılan görüntüleme tetkiklerine göre tanı konmasında ve diğer patolojilerin dışlanmasında daha fazla spesifisite sağlamıştır [21;22]. Demiyelinizan plakları hemen daima kesin bir doğrulukla görüntüleyebilen tek tetkik yöntemi MRG'dır. MRG, SSS'de herhangi bir lokalizasyonda klinik olarak nörolojik defisite yol açmış lezyonlar yanında, klinik olarak sessiz lezyonları da büyük duyarlılıkla saptayabilmektedir. Lezyonların akut yada kronik süreçte olmasına bağlı değişikliklerin ve aktif plakların tanınmasında büyük yararlar sağladığı bilinmektedir [16;17;21]. MRG

tedavi monitorizasyonunda en güvenilir parametrelerden biridir. MR aktivitesi klinik aktivitenin 5-10 katıdır. MS olgularının %85'den fazlasında periventriküler, lateral ventrikül uzun aksına dik, ovoid yapıda, çapı 0,5-3 cm. arasında değişen lezyonlar görülür. Bu görünüme "Dawson's Finger" denir. Bu görüntülere neden olan etken subependimal ve derin beyaz cevher medüller venlerinin etrafındaki demiyelinizasyondur. İkinci sıklıktaki yerleşim alanı Korpus Kallozum'dur. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların %50-90'ında bu yerleşim görülür. Korpus Kallozum lezyonları sagittal planda daha iyi görüntülenirler. MRG'de çoğu plak T1A lı görüntülemelerde izo-hipointens, T2A lı görüntülemelerde ise hiperintensdir. Plaklar, sentrum semiovale, beyinsapı ve serebellumda da yerleşim gösterebilirler. Yetişkin MS plaklarının %10'u infratentorialdir. Bazal ganglion hipointensitelerine %10-25 oranında rastlanmaktadır. MS plakları %5-10 oranında gri maddede yerleşim gösterir. İlerlemiş MS olgularında T1A görüntülemelerde hipointens lezyonlar görülebilir. Bunlar, matriks destrüksiyonuyla birlikte belirgin nörolojik hasarı ve klinik progresyonu gösterir [16].

MS lezyonlarının akut dönemde kontrast tutmasının nedeni kan-beyin bariyerinin bozulmasıdır. Bunu vazojenik ödem ve demiyelinizasyon izler. Kan-beyin bariyerinin düzelmesi için yaklaşık olarak 8 hafta gerekmektedir. Daha sonra 4-8 hafta içinde ödem çözülür, astrositik proliferasyon gelişir. Lezyonların kontrast tutması 6-12 hafta içinde giderek azalarak kaybolur. Kontrastlı MRG tetkikinde kesintili halka görünümünün MS için tipik olduğu belirtilmektedir. MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması bu lezyonların daha çok MS ile uyumlu olduğunun bir göstergesidir. MRG de, hastalık aktivasyonunu gösteren belirtiler şunlardır. Yeni lezyonların ortaya çıkışı, kaybolan bir lezyonun yeniden ortaya çıkması veya reaktivasyonu, eski lezyonların genişlemesi veya reaktivasyonu, 1 cm den küçük lezyonlarda %70 lik. 1 cm den büyük lezyonlarda ise %10 luk bir büyümenin olması aktivasyonu göstermektedir. Lezyon çapında artış olsun veya olmasın bir lezyonun Gd tutması hastalık aktivasyonunu gösterir [16].

Bir lezyonun kontrast tutması, kan beyin bariyerinin bozulduğunun bir göstergesidir. Kontrast tutan lezyonların %56 si derin beyaz maddededir (nonperiventriküler), %23'ü periventriküler, %21'i de gri beyaz madde sınırındadır. Periventriküler lezyonlar daha çok kronik lezyonlardır. Akut lezyonlar sıklıkla korono radiata ve sentrum semiovale beyaz maddesinde yer alır. Aktif lezyonların seyriyle ilgili yapılan bir çalışmada bu plakların %59'unun küçülerek kaybolduğu, %25'inin aktivitesini sürdürdüğü, %16'sinin konfluens gösterdiği anlaşılmıştır [16].

## **MS'Lİ HASTALARDA UP İNCELEMELERİ**

Nörofizyolojik testler, MS hastalığında duysal ve motor yolların değerlendirilmesine olanak sağlamakta ve oldukça sık kullanılmaktadır ve bu nedenle çok fazla sayıda araştırmaya konu olmuştur [23-26]. Bunun temelinde UP'lerin öykü ve nörolojik muayene bulguları ile ortaya konulan bozuklukları daha objektif olarak desteklemesidir. Henüz semptom ve bulgu vermeyen subklinik bozuklukları ortaya çıkarabilmesi, bozukluğun anatomik dağılımını saptamada yardımcı olması ve hastanın durumunun veya tedaviye cevabın takibinde objektif bir kriter olmasının rolü vardır [25]. VEP, SEP ve BAEP demiyelinizan hastalık şüphesinde en sık kullanılan UP yöntemleridir. MS hastalarında bu incelemelerdeki bozukluklar karşımıza latans uzaması, dalgaların elde edilememesi veya daha seyrek olarak izole amplitüd düşüklüğü

şeklinde çıkmaktadır. UP amplitüdüleri normal kişilerde de latans ile kıyaslandığında oldukça değişkenlik gösterdiğinden tek başına amplitüd anomalisi latans bozukluğuna göre daha az anlamlı ve önemlidir [25].

Fakat buna rağmen amplitüd oranları iyi standardize edildiği takdirde iletim yavaşlaması (latans uzaması) olmaksızın ortaya çıkan amplitüd bozuklukları aksonal bozukluğun saptanmasında bize yardımcı olabilir [27].

Görsel uyarılma potansiyeli (VEP), İşitsel uyarılma potansiyeli (BAEP), Duysal uyarılma potansiyeli (SEP) tetkikleri aracılığıyla özellikle asemptomatik lezyonlar saptanabilmektedir.

VEP anormalliği MS hastalarında en sık karşılaşılan UP bozukluğudur. Literatürde VEP patoloji insidansı %47 ilâ %96 gibi çok farklı değerlerde bildirilmektedir. Bir çalışmada kesin MS olgularının %70'inde, olası MS olgularının ise %60'ında anormal VEP yanıtı bulunmuştur [23]. İki bin olguluğun bütün MS tiplerini içine alan klinik bir çalışmada VEP anomalisi %63 oranında bildirilmiştir [24]. Aynı çalışmada kesin MS grubunda bu oran %85, olası MS'de %58 ve mümkün MS'de %37 olarak verilmiştir. MS'deki atrofi için optik nöriti model olarak kabul eden bu çalışmada optik sinir atrofisinin radyolojik bulguları ile VEP amplitüdündeki azalmanın paralellik gösterdiği bildirilmiştir [28]. 5 mV'un altındaki amplitüd ve iki taraf arasında normal sınırlar içerisinde olsa da %50'yi aşan amplitüd farklılıkları patolojik olarak değerlendirilmiştir.

Diğer UP incelemelerinde olduğu gibi BAEP anormalliği de MS'e özgü değildir ve bu nedenle özellikle periferik kaynaklı sebeplerin ekarte edilmesi gerekir. Literatürde en fazla olguluğun çalışmada, MS hastalarında BAEP anormalliği sıklığı %46 olarak bildirilmiştir [25]. BAEP anormalliği, kesin MS'da %47, olası MS'da %20'dir. BAEP analizinde elde edilen dalgaların lezyon seviyesini göstermede önemi bulunmakta, 3. dalgadaki değişikliklerin alt beyinsapı-pontomedüller bölge fonksiyonları, 5. Dalgadaki değişikliklerin üst beyinsap-mezenşefalon hakkında bilgi verdiği bilinmektedir. MRG ile kıyaslandığında BAEP'in tanıya olan katkılarının ihmal edilebilir düzeyde olduğu bildirilmişse de bunun aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur [29;30].

Japaridze ve ark.ları MS'i olan 40 hastayı içeren çalışmalarında BAEP anormalliğini %65 olguda tesbit etmişler, BAEP orta-latanslı yanıtlar ve yavaş kortikal potansiyellerle kombine edildiğinde sensitiviteyi %87.5 olarak saptamışlar, BAEP analizinin diğer testlerle kombine kullanımının MS lokusunu tespit etmedeki önemine değinmişlerdir [31]. BAEP incelemesinin subklinik lezyonları tesbit etmedeki etkinliği araştırılmış, beyinsapı semptomları olmayan hastalarda BAEP anormalliği %16.9 oranında tesbit edilmiş, blink refleksi ile kombine edildiğinde subklinik lezyonu göstermedeki etkinliği yüksek oranlarda saptanmıştır [32]. İdman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kesin MS'i olan hastalarda %37.5 oranında klinik beyinsapı tutuluşu olmaksızın BAEP anormalliği göstermişlerdir [33]. BAEP'lerin hastalık izleminde kullanılabileceği bildirilmiş, BAEP ile serebellar ve beyinsapı skalaları ve özürülük skalaları arasında yakın ilişki bulunmuş ve uyarılmış potansiyellerin hastalık durumunu belirlemede değerli olduğunu ifade edilmiştir [34].

La Mantia ve ark.ları yaptıkları çalışmada uyarılmış potansiyellerin tedavi etkinliğini değerlendirmedeki önemine değinmişleridir. MS'in seyri ile BAEP'ler arasındaki ilişki araştırılmış, primer progresif seyirli MS hastalarında BAEP anormalliği, relapsing remitting seyirli MS hastalarına kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur [35]. Bazı çalışmalarda multimodal uyarılmış potansiyeller ile ilgili

anormallikleri sekonder progresif seyirli MS hastalarında yüksek oranda bulunmuştur [36;37]. Ancak başka bir çalışmada, progresif seyirli MS hastalarında yapılan seri incelemelerde, BAEP latanslarında belirgin bir değişme saptanmamıştır [38]. Araştırma yöntemleri arasında yer alan BAEP incelemesi subklinik beyinsapı tutulumunu ve çok odaklı seyri göstermesi bakımından bilgi verici olmaktadır.

SEP anormalliği ise kesin MS'da %69, olası MS'da ise %51 oranında elde edilir. Kısa latanslı SEP incelemeleri kayıt yapılan bölgeye bağlı olarak, periferden somatosensoriyal kortekse kadar olan duyuşal sistem hakkında bilgi verebilir. Chiappa'nın 1000 olguluk MS serisinde median SEP için %58, tibial SEP için %76 olarak bildirilen oranlardan oldukça düşüktür [23].

## **VESTİBÜLER UYARILMIŞ MYOJENİK POTANSİYEL (VEMP)**

Multipl skleroz tanısında nörofizyolojik testler içinde VEP ön plandadır. Son yıllarda VEMP çalışmaları az sayıda olsa da dikkat çekmektedir [10;11;39;40]. İşitsel uyarılmış potansiyeller, işitme sisteminin, ses uyarıcısına cevap olarak gösterdiği aktivite şeklinde tanımlanır. Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (Vestibular Evoked Myogenic Potentials) kısmen farklı elektrofizyolojik ölçüm yöntemlerinden biri olup, son zamanlarda genel olarak; sakkul, inferior-vestibüler sinir ve santral bağlantılarının normal çalışıp çalışmadığının saptanmasında kullanılmaktadır. Son dönemlerde yaygınlaşmasına karşın, uygulamayı maksimuma çıkaracak, klinisyenlere yönelik uygulama bilgileri fazla değildir.

Bazı nörofizyolojik çalışmalara göre VEMP'in otolitik orijinli, özellikle sakkul orijinli olabileceği belirtilmektedir [41;42]. Kısa latanslıdır. Kasılı durumdaki sternokleidomastoid kasında yüksek şiddetli işitsel uyarı ile oluşan yanıtın cilt üstünden kaydedilmesi ile elde edilir. Bu alanda ilk araştırmacılar Colebatch ve Halmagy, kulağa verilen şiddetli uyarının boyun kaslarında özellikle sternokleidomastoid (SCM) kasında yanıtı yol açtığını ve bunun yüzeysel aktivite olarak gözlenebileceğini belirtmişlerdir [7]. Kas yanıtı aynı tarafta işitsel uyarıdan yaklaşık 13 msn sonra pozitif, 23 msn sonra negatif defleksiyon olarak ortaya çıkmakta ve bu iki dalga P13 ve N23 (veya P1-N1) olarak adlandırılmaktadır.

### **Vestibüler Mekanizmanın Anatomisi ve Fizyolojisi:**

Kulağın temel fonksiyonu, işitme ve dengeyi sağlamaktır. Kulak, dış, orta ve iç kulak gibi kendi aralarında bağlantılı olan üç kısımdan oluşur. Dış kulak, orta kulak ve iç kulağın kokleası sesin dış ortamdan toplanarak iletilmesinden ve böylece işitmenin sağlanmasından sorumludur [43].

İç kulaktaki semisirküler kanallar, utrikül ve sakkul ise denge ile ilgilidir. Semisirküler kanallar anterior, posterior ve lateral semisirküler kanal olmak üzere 3 adettir. İçleri endolenf adı verilen visköz bir sıvı ile dolu olan semisirküler kanallar her 3 planı temsil edecek şekilde birbirleriyle dik açı oluşturan düzlemler üzerinde bulunur ve açısal hareketi algılamada yardımcı olur [43]. Kanallar vücudun kinetik dengesini sağlarken, utrikül ve sakkul doğrusal hareketi algılamada yardımcı olarak statik dengeyi sağlar. Utrikül ve sakkulun içinde çapı 2 mm kadar olan makula adı verilen küçük bir duyuşal alan bulunur. Utriküldeki makula, alt yüzde horizontal düzlem üzerinde; sakkuldeki makula ise medial çeperde, dikey plandadır. Makulalar, içinde statokonia

(otolit) adı verilen birçok kalsiyum karbonat kristallerinin gömülü bulunduğu bir jelatinöz tabaka ile örtülüdür [44]. Makulada bulunan binlerce tüy hücresinden jelatinöz tabakanın içine silyalar uzanır. Bu tüy hücreleri vestibüler sinirin duysal aksonlarıyla sinaps yaparlar. Semisirküler kanallardaki reseptörler rotatuar hareketlere (açısal hızlanma ve yavaşlama) verdikleri cevapla endolenfatik sıvının hareketine ve duyu epitelindeki silyaların dönmesine neden olurlar. Utrikül yerçekimine ve özellikle horizontal plandaki lineer akselerasyona (doğrusal hızlanmaya) cevap verir. Sakkül ise titreşim tarzındaki uyarılarla ön-arka plandaki doğrusal hızlanmaya cevap verir. Vestibüler sinir liflerinin çoğu çıkan ve inen yollarla vestibüler çekirdeklerde sonlanırlar.

Vestibüler sistem bir denge organıdır; denge başlıca vizüel sistem, vestibüler sistem ve proprioseptif sistem tarafından sağlanır. Merkezi sinir sistemi ilgili periferik organlardan gelen bilgileri çözer, birleştirir ve sonra gerekli reflekslerle dengeyi sağlar [44]. Vestibüler sistem periferik ve santral olmak üzere 2 bölümde incelenebilir. Periferik bölüm vestibüler sinir, vestibüler ganglion ve vestibüler mekanizmadan oluşur. Vestibüler sinir, 8. kranial sinir olan vestibulokoklear sinirinin denge ile ilgili olan dalıdır. İç kulak yolunun derinindeki vestibüler gangliyon hücrelerinden çıkar. Periferik uzantısının üst ve alt olmak üzere iki dalı vardır. Üst dalı makula utrikuli'ye, anterior, posterior ve lateral kanallara; alt dalı sakkul, anterior ve posterior kanala gider. Merkezi uzantılar ise medulla ve ponsa bulunan 4. vestibüler çekirdekte sonlanırlar [44]. Santral bölüm ise 4 tane vestibüler çekirdek, ikincil nöronları ve bunların bağlantılarından oluşur. Vestibüler mekanizma, temporal kemiğin pars petrosusunda yer alır.

Superior, mediyal ve daha az olmak üzere lateral ve inferior vestibüler çekirdeklerden çıkan lifler, medial longitudinal fasikül içinde seyrederek. Lifler, ekstraoküler kasları inerve eden somatik motor çekirdeklerle sinaps yaparlar. Bu yolla, vestibüler refleksler optik sisteme ait bazı reflekslerle birlikte baş ve gövde hareket ederken, gözlerin sabit cisimler üzerinde fikse olmasını sağlar. Buna **vestibülo-oküler refleks (VOR)** denir. Gözler retinadaki imajı sabitleyebilmek için başın aksi yönünde ve aynı hızla hareket ederler. Bu olay denge için gereklidir [45].

Vestibüler çekirdeklerden lateral ve mediyal vestibülospinal trakt olarak 2 adet vestibülospinal yol çıkar. Lateral vestibülospinal trakt medulla spinaliste sakral seviyeye, mediyal vestibülospinal trakt ise servikal seviyeye uzanır. Bu yollarla inen uyarıcılar gövdeyle ekstremitelerin ekstansör kaslarının tonusünü güçlendirerek yerçekimine karşı ayakta durmayı sağlarlar. Vücudun hareketleriyle birlikte düşmenin önlenmesi, başın dengeli hareketi ve postüral stabilitenin korunması için, dengeleyici vücut hareketlerini organize eden bir refleks meydana getirirler. Buna **vestibülospinal refleks (VSR)** adı verilir. Bu refleksin vücudun ve başın dik konumunu koruyucu bir işlevi vardır .

Vestibüler sistemin bir diğer refleksi **vestibülo-kolik refleks (VCR)**'dir. Bu reflekste, bir kişinin başı serbest bırakılır ve hiç beklenmeden bir anda bir yöne doğru döndürülürse, baş ilk pozisyonunu muhafaza etmek ister. Vestibüler sistem semisirküler kanallardan kalkan ve ense kaslarına uzanan bir refleksle başı eski pozisyonuna getirir. Amaç VOR ile aynıdır, yani retinadaki imajı sabitlemektir [2].

**VEMP testi** vestibulo-spinal refleks arkında bir hasarı veya fizyolojik olarak iletimin sağlanamadığı durumları ortaya çıkarmaktadır. Vestibülospinal yolda ses uyarısı kokleaya ulaştıktan sonra sakkul – inferior vestibüler sinir – lateral vestibüler çekirdek – medial vestibülospinal trakt ile sternokleidomastoid kasta sonlanan bir

refleksi çalıştırır [5]. Sakkül, anatomik olarak korti organıyla semisirküler kanallar arasında bulunur ve endolenfayı salgılar. Endolenfa korti organındaki *scala media*'yı doldurur. Ses dalgaları önce timpanik zarı titreştirir sonra orta kulaktaki malleus, inkus ve stapesi titreştirir. Bu kemikler iç kulaktaki endolenfayı titreştirir. Bu sayede *scala mediadaki* endolenfa da titreşir. Titreşim dalgaları titreşim tüylü hücrelerde aksiyon potansiyeli oluşturur ve işitme oluşur. Yüksek şiddetteki sesin vestibüler sisteme etkisi de sakkuldeki endolenfanın makula üzerinde bulunan silyaları uyarması sonucu oluşan aksiyon potansiyeli ile sağlanır. Böylece sakkul işitme ve denge arasındaki bağlantıyı sağlar. Sakkül orijinli refleksin afferent yolları inferior vestibuler sinirden merkezi sinir sistemine ulaşır, efferent yolları ise vestibulospinal trakt ile perifere gider [46].

VEMP komponentlerinin P13-N23'den sonra çıkan daha sonraki yanıtları nonvestibülerdir ve düşük eşikteki stimülüsle oluştuğu düşünülür, fakat bu görüş tam olarak anlaşılammış ve belirsizdir. Normal eşikten yüksek veya düşük amplitüdü bazı sakkula bozuklukları yada iletim tipi işitme kaybı olan kişilerde bulunabilir. Normalden düşük eşiklerde ve asimetrik amplitüdü Tullio's fenomenli kişilerde olabilir. P13' ün uzun latansları santral bozukluklarda oluşabilir, fakat pratik olarak buna nadiren rastlanır. Uzamış latansların en sık kaynağı teknik hatalardır. VEMP incelemesinde potansiyel bir tuzakta tam sensorionöral işitme kaybı olan kişi aynı zamanda iletim tipi işitme kaybı olmasıdır. Mesela kişi ilerlemiş otoskleroza sahip olabilir. Böylelikle VEMP yanıtının yanlış olarak alınmadığı sonucuna varılabilir.

VEMP incelemesinde en iyi uygulama hastanın supin pozisyonda yatırılması ve başın fleksiyonda tutularak yüzeyel elektrotlarla EMG kaydı yapılmasıdır. EMG yüzeyel elektrotları anterior boyun kaslarına yerleştirilir (sternokleidomastoid kasların 1/3 lük üst kısmına). Baş kayıt süresince desteksiz ve yukarıda kasılı olarak tutulur. Akustik stimülasyon esnasında özellikle boyun kaslarının yeterli kasılması için hastaya bilgi verilir ve kayıt arasında boyun gevşetilebilir. Boyun kasları yeterince aktive edilemezse VEMP elde edilemez. Bazı hastalar başlarını kayıt süresince yukarıda tutamazlar. Bu durumda bazı uzmanlar kişilerin tüm vücudunun 30 derecelik eğimli bir düzlemde yatırılarak daha az torka ihtiyaç duyması sağlanarak yapılmasını önerirler. Fakat bu yöntem için yeterli amplitüd normları elde mevcut değildir [45]. Bir diğer yöntem hastanın başını ve çenesini diğer tarafa döndürmesi ve SCM kasını optimal kasmaya çalışmasıdır.

Yüksek şiddette (115-120 dB) klik sesi repetitif olarak her bir kulağa 200 ms. süreyle uygulanır. Sesin her iki kulaktan verilmesi önerilmemektedir [3]. Optimum frekans 500-1000 Hz. arasındadır. Referans elektrot sternuma ve toprak elektrot altına yerleştirilmektedir. Bazıları el bileğine referans elektrot yerleştirmenin daha iyi bir seçim olduğunu söylemektedir.

VEMP incelemesinde latanslar daha güvenilirdir. Yüksek intensitede ses kullanıldığı için kulaklık yerleşimlerine dikkat edilmelidir. Kulaklık yerleşim hataları VEMP kaydı alınmamasına yol açabilir. Her kulakta üst üste en az iki kez uyarım verilerek kayıt yapılmalıdır. Böylelikle VEMP'in elde edilip edilemeyeceği ortaya konabilir. Neredeyse tüm VEMP problemleri teknik hatalara bağlanmıştır.

VEMP nispeten yeni bir test olup, halen yeterince mevcut güvenilir protokoller ve normatif değerler elde edilememiştir. Koopere olamayan kişilerde boyun kaslarının aktivasyonunu temin etmek en büyük problemdir. Mevcut verilerde VEMP p13 latansı yaklaşık olarak 11-13 ms aralığında kaydedilmiştir [47].

## VEMP KAYIT TEKNİKLERİ

**Servikal VEMP (CVEMP):** Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda servikal ekstensör kasların motor nöronlarının sakkulustan eksitator bağlantılar, fleksör kaslarının ise inhibitör bağlantılar aldığı görülmüştür. Doğal olarak ani düşme esnasında boyun fleksörlerinin relaksasyonuna refleks yanıt olarak boyun ekstensörlerinin kasılmasıyla başın elevasyonu sağlanır. Hava yoluyla sakkulanın sesle uyarımı benzer etkiler oluşturur, yani boyun fleksörlerinde inhibisyon ve boyun ekstensörlerinde eksitasyon oluşturur.

Servikal VEMP, SCM kasından kaydedilir. Test Colebatch ve ark.ları tarafından geliştirilmiştir [5]. Kulaklık yoluyla tek kulaktan güçlü klik ses uyarısı verilir. Baş yerçekimine karşı kaldırılması ile SCM tonik kasılı tutulur. SCM üstünden EMG kaydı yapılır. VEMP pozitif-negatif pikli bir dalga şeklinde ortaya çıkar. VEMP dalgasının derin sensori-nöral işitme kaybında, vestibüler nörektomi ve SCM'nin anestetik bloğundan sonrada korunduğu görülmüştür.

Hava yolu ile sakkula 140-145 dB şiddetinde 0,1 ms süreli klik veya 125-130 dB şiddetinde 500 Hz ton ile uyarılır. VEMP kaydında için sakkular tüsü hücrelerin ve orta kulak iletim aparatının sağlam olması gerekir. 136 dB şiddetinde 500 Hz ton ile kemik yol ve başa hafif dokunma uyarısında orta kulak devre dışı bırakılarak tüsü hücreler uyarılabilir. Bu nedenle orta kulak hastalıklarında VEMP uyarısı için bu yollar kullanılır. Transmastoid olarak direkt akım ile de (4mA/2msn) vestibüler sinirin terminal kesimini etkilenir ve uyarı sağlanır. Bu şekilde katodal puls inhibitör potansiyeli ortaya çıkarır (pozitif-negatif), anodal puls ise eksitator potansiyeli ortaya çıkarır. Galvanik servikal VEMP'in yokluğu proksimal (retrolabirint) bir patolojiyi gösterir. Optimal stimulus 5 Hz frekanslı olmalıdır. Daha hızlı uyarı refleks yanıtın amplitüdünü etkiler. Kayıt esnasında SCM'nin uygun kontraksiyonu gereklidir. 60 yaş altında 145 dB'lik uyarıyla p1 latansı  $12,1 \pm 1.0$  ms ve amplitüd değeri  $20.3 \pm 1.7$   $\mu$ v olarak kaydedilmiştir [4].

**Ekstra-oküler kaslardan VEMP (OVEMP):** Vestibülo-oküler refleks baş hareketlerine rağmen görüntü imajlarının fovea üzerinde odaklanmasını sürdürmeye yarar. Ses ve vibrasyon vestibüler uyarı eşiği üzerinde, baş hareketi olmasa da vestibülo-oküler (VOR) refleksi uyarabilir. Refleks yanıt üç boyutlu göz hareket analiziyle ya da peri-oküler yüzey potansiyeli olarak kaydedilebilir. Bu yüzey potansiyeli oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel olarak bilinir (OVEMP). Başlangıçta negatif pik ve takiben pozitif pik kaydedilir. OVEMP göz üstü ve altından iki elektrotla kaydedilir. Ancak en iyi olarak göz altından referans montajla kayıt yapılır. Şiddetli ses uyarımı ekstra-oküler kaslarda kontraksiyona yol açar. OVEMP'in lateralizasyonu ve amplitüdü bakış yönünden güçlü bir şekilde etkilenir. Standart inferior montaj kaydı kullanıldığında gözler yukarı doğru bakarken karşı tarafta maksimum amplitütlü refleks yanıt elde edilir. Nötral bakışta simetrik ve orta büyüklükte refleks yanıt elde edilir. Aşağı bakışta ise yanıt alınmaz. O nedenle testte gözler yukarı doğru bakarken 5 Hz uyarı (klik ya da ton) verilir ve 250 kez averajlama yapılır. Son zamanlarda Iwasaki ve ark.ları alına hafif vurma yada ton sesini minishaker ile uygulayarak OVEMP elde etmişlerdir. Bu şiddetli vibratör stimulus 50 kez tekrarlanarak yanıt kaydedilir. OVEMP, CVEMP'e alternatif olarak otolit fonksiyonların ve vestibülo-oküler yolların değerlendirilmesinde kullanılabilir. Aynı



zamanda SCDS'de (süperiyor kanal dehisens sendromu) tarama testi olarak kullanılabilir [2;45;48].

**Masseter kastan VEMP (MVEMP):** Hayvanlarda vestibüler nükleer kompleksten çene kaslarının motor nöronlarına monosinaptik bağlantılar gösterilmiştir. İnsanda çene tonik olarak bilateral kasılı durumda iken, transmastoid direkt stimülasyon yapıldığında masseterden simetrik potansiyeller elde edilir (p11-n15). Katodal stimülus pozitif-negatif (p11-n15), anodal stimülus ise eksitator uyarım yapar (n11-p15). Şiddetli monoaural klik kullanıldığında p11-n15 vestibüler potansiyel ortaya çıkar ve daha sonra p16-n21 koklear potansiyel ortaya çıkar. Normal kişilerde vestibüler eşğin üstünde (100 dB) ve altındaki (70 dB) uyarı ile bu iki dalganın ayrımı sağlanır.

Postürün kontrolündeki önemi az olsa da vestibüler-masseter refleksi, baş hareketi, düşme ve hareket esnasında başın stabilitesini sağlar. VMR vestibüler ve koklear patolojilerde bilgi verebilir [45].

## VEMP'İN KLİNİK ÖNEMİ

VEMP yanıtı sakkula, inferior vestibüler sinir, vestibüler nükleus, medial vestibulospinal demet, aksesör nükleus, 11. kranial sinir ve son olarak sternokleidomastoid (SCM) kasında sonlanan nöronal bir yolun çalışması ile ortaya çıkar. Anormal VEMP bu yapılardaki herhangi bir anormalliğe bağlı olarak ortaya çıkar. VEMP testi otolit organlardan sakkula ve makulanın, inferior vestibular sinir ve merkezi bağlantılarının sağlam ve işlevsel olarak normal olduğunu gösterir. Bu yol VEMP'in oluştuğu yol olarak bilinmektedir. Sakula otolitik organı sese duyarlıdır. Ses sakkulayı uyarır ve vestibüler sinir yolu ile vestibüler gangliona sonrasında beyinsapında vestibüler nükleusa ulaşarak, buradan impulslar medial vestibuler demet aracılığıyla boyun kaslarına varır. Birçok kasta sakkulanın ses uyarısına net yanıt inhibisyonudur, fakat hayvanlarda sakkulanın elektrik uyarısı ile bazı kaslarda eksitasyon cevabı alındığı rapor edilmiştir [44;49].

VEMP ile ilgili çalışmalar literatürde de son zamanlarda hızlıca artmış ve testin tanısal açıdan değeri hakkında hatırı sayılır derecede sonuçlar birikmiştir. Literatürde belirli hastalıklar için veriler bulunmaktadır. Bunlar; superior kanal dehisens (SCD), vestibular sinir bozuklukları, benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), merkezi vestibüler bozukluklar, Meniere hastalığı ve işitme bozuklukları. Test halen akustik tümör, vestibüler nörit, Meniere hastalığı ve superior kanal Dehisens Sendromu gibi bazı klinik patolojik durumlarda ölçüm tekniği olarak kullanılmaktadır [6-8].

Patko ve ark.ları **akustik nörinomlu** hastalarda testi çalışmış, 170 hastanın 52'sinde normal veya gecikmiş cevap ortaya çıktığını, 118 hastada ise herhangi bir yanıt alamadıklarını belirtmişlerdir [50]. Takeichi ve ark.ları tek taraflı akustik nörinomlu hastalarda VEMP cevaplarının gözlenmediğini belirterek özellikle akustik nörinomlu hastalarda inferior vestibüler sinir disfonksiyonlarında VEMP tekniğinin başarı ile kullanılabilceğinin üzerinde durmuşlardır [7].

VEMP tekniğini Zagolski ve Jurkiewicz **infantlarda** uygulamışlardır. Araştırmacılar yüksek risk faktörlü (düşük ağırlık, erken doğum ki bunlarla beyin hasarları arasında çoğu zaman korelasyon gözlenmektedir) bebeklerde kalorik stimülasyonlar uygulanmadan VEMP'in kullanılıp kullanılmayacağını tekti etmişlerdir. Kalorik stimülasyon bebeklerde yorumlanması oldukça zor bir testtir. Su bebeğın dar dış kulağından kolayca geçemez ve stimülasyonun çok dikkatli bir şekilde

yapılması gerekmektedir. VEMP tekniğinde ise hastanın kooperasyonu gereklidir, bu bir yetişkinin bebeğin başını hafifçe kaldırıp sağ veya sol tarafa çevirip sabitlemesi ile sağlanabilir ve testin yapılması mümkündür [51].

**Yaşa bağlı** vestibüler sistemdeki değişmelerle ilgili Merchant ve ark.ları [43], Tang ve ark.ları [52] tarafından VEMP ile yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Araştırmacılara göre skarpa ganglionlarında, beyinsapındaki vestibüler nöronlarda ve vestibüler tüy hücrelerinde sayı ve yoğunluk bakımından doğumdan ölüme kadar devamlı azalma olmaktadır, bu nedenle VEMP ölçüm sonuçları yaşa bağlı değişim göstermektedir [6]. Yaşa bağlı VEMP değerlerindeki farkları araştıran çalışmalar çok fazla yapılmamıştır. Su ve ark.ları 4 grup denekle yaptıkları çalışmada (I. grup: 20 yaş altı, II. grup: 21 – 40 yaş arası, III. grup: 41 – 60 yaş arası ve IV. grup: 61 yaş üstü) yalnızca IV. grup deneklerde diğer gruplara anlamlı fark saptamışlardır. Fakat bu grupların iki kulak arası oranları açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır [53]. Ochi ve ark.ları yaptıkları çalışmada 20 – 77 yaşları arası deneklerde yaşa ve cinsiyete bağlı fark bulmamıştır [8]. 3 – 15 yaş arası okul öncesi ve okul çağı çocuklarda yaptıkları çalışmada yaşa bağlı VEMP değerlerinde herhangi bir fark olmadığını bildirmektedir

**VEMP'te sağ ve sol kulak ölçümleri** arasında farklılıkta araştırılmıştır. Wang ve Young monoaural (M-VEMPs) ve binaural (B-VEMPs) akustik uyarı ile elde ettikleri vestibüler uyarılmış potansiyellerin P13 – N23 latans değerleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır [54]. Yine Young ve Kuo (2004) binaural akustik stimülasyon kullanarak yaptıkları bilateral kayıtlarda kulaklar arasında latans ve amplitüd açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır [55].

### **Multipl sklerozda VEMP incelemesi**

Literatürde son 5 yılda VEMP'in multipl sklerozlu hastalarda tanısal değerini araştıran çalışmalar mevcuttur [9-12;39]. Vaka kontrollü bir çalışmada normal sağlıklı bireylerle MS'li 15 hasta karşılaştırılmıştır. MS'li hastalarda ve kontrollerde kulaklar arası p13-n23 amplitüd farkı saptanmamıştır. MS'li hastaların %30'unda VEMP yanıtı kaydedilememiştir. VEMP in MS'li hastalarda tanısal açıdan faydalı olduğu ileri sürülmüş [39].

Sartucci ve Logi'de MS'li hastalarda yaptıkları çalışmada P13–N23 latansında gecikme ve amplitüdlere değişmeler gözlemiştir. Bu durumu vestibulospinal liflerdeki iletim yavaşlaması yönünde yorumlamışlardır [42]. Benzer şekilde Versino ve ark.ları MS'li hastalarda VEMP'in özellikle beyinsapı işlev bozukluklarında ölçüm aracı olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır [9]. Yine 30 sağlıklı ve 14 MS'li hastada yapılan başka bir çalışmada sağlıklı grupta normal VEMP yanıtları elde edilirken MS'li hastalarda %92.8 oranında anormal yanıt saptanmış. Yalnız bir MS vakasında normal yanıt kaydedilmiş. En sık P13-N23 (P1-N1) latansında uzama (%57.1) saptanmış. 4 hastada P13-N23 kaydedilememiş. Çalışma sonucunda VEMP'in MS'li hastalarda vestibulospinal traktın değerlendirilmesinde yararlı olduğu ve tanısal bir yöntem olarak kullanılabileceği ileri sürülmüş [11].

MS'te beyinsapı disfonksiyonunu göstermede VEMP'in duyarlılığını araştıran bir çalışma 30 sağlıklı ve 30 MS'li hastada yapılmış. MS'li 12 hastada anormal yanıtlar alınmış. MS'lilerde kontrollere göre P13 latansında anlamlı uzama, P13-N23 amplitüdünde azalma saptanmış. VEMP anormallığı beyinsapı demiyelinizan lezyon avarlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuş. Hastalığın süresi ile

VEMP değerleri arasında zayıf bir korelasyon saptanmış. Ancak VEMP'in duyarlılığı dūřuk bulunmuş [50].

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Mayıs 2009 –Temmuz 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Nöroloji kliniği Nörofizyoloji Laboratuvarında yapıldı. Çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya akut atakta olmayan 20 RR MS’li hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm olgular çalışmanın yapılış şekli, amacı hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

İncelemenin yapıldığı oda iyi havalandırılmış, az ışıklandırılmış ve 25°C sabit sıcaklıkta idi. Kayıtlama süresince olguların rahat ancak uyanık olmaları, gözleri açık sabit bir noktaya bakmaları istendi. VEMP kayıtlamasında kulaklık ve işitsel uyarıcı yardımıyla kulağa klik sesi verildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

MS Hasta grubu için:

- McDonald’s kriterlerine göre klinik olarak kesin MS (RRMS) tanısı almış olması
- Hastanın atakta ve atak tedavisi almıyor olmaları
- Hastaların VEMP incelemesini etkileyebilecek klinik veya elektrofizyolojik olarak periferik nöropatisinin olmaması

Kontrol grubu için:

- Herhangi bir yakınmasının olmaması
- Nörolojik muayenesinin normal olması, çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendi.

## VEMP protokolü

İncelemenin yapıldığı oda iyi havalandırılmış, az ışıklandırılmış ve 25°C sabit sıcaklıkta idi. Kayıtlama süresince olguların rahat ancak uyanık olmaları, gözleri açık sabit bir noktaya bakmaları istendi. BAEP SEP ve VEP kayıtlamasında Nörofizyoloji Laboratuvarının standart protokolü uygulandı.

Tüm bireylere Medtronic EMG-EP (version 4.3.505.0-Model 190B6) cihazı ile, sağ ve sol SCM'lerden VEMP incelemesi yapıldı. İnceleme sırasında denek supin pozisyonda yatırıldı ve başı fleksiyonda tutularak konvansiyonel yüzeysel elektrotlarla SCM kası üzerinden (1/3 lük üst kısmından) EMG kaydı yapıldı. Denekten başını kayıt süresince desteksiz ve yukarıda kasılı olarak tutması istendi. Referans elektrot sternum üstüne yerleştirildi ve altına da bir toprak elektrot yerleştirildi.

Kulaklıkla monoaural klik uyarı verilerek kayıt yapıldı. İki taraflı yapılan VEMP incelemeleri, her iki tarafta da olmak üzere en az 2 kez tekrarlandı. VEMP 3/sn frekanslı, 0,1 ms süreli stimülasyonla kaydedildi. Yüksek şiddette (115 dB) klik sesi repetitif olarak her bir kulağa 200 ms. süreyle uygulandı. Frekans 3/Hz'di. Elektrotların impedansları 5 ohm'un altında olacak şekilde ayarlandı. Uyarının frekansı 10 Hz. olarak ayarlandı. Miyojenik potansiyel amplifiye edildi. 10 Hz-3KHz aralığında filtrelendi. 250 kez averajlandı. Her kulakta üst üste en az iki kez uyarım verilerek kayıt yapıldı.

P1-N1 dalgasının latans, amplitüd ve eşik değerleri ve taraflar arasındaki farklar kaydedildi. Yüksek intensitede ses kullanıldığı için kulaklık yerleşimlerine kayıt süresince dikkat edildi.

İlk refleks yanıt (P1-N1) yaklaşık 13 ms latanslı pozitif negatif dalgaydı. Potansiyellerin latansları işaretleyici ile başlangıçlarında belirlendi. P1-N1 komponentinin mutlak amplitüdü ölçüldü.

İstatistiksel analizler için bilgisayar ortamında Windows uyumlu SPSS 11. 5 istatistik paket programı kullanıldı. t- testi ile iki grubun ortalamaları karşılaştırılarak, aradaki farkın rastlantısal mı, yoksa istatistiksel olarak anlamlı mı olduğuna, incelenen bir değişken açısından bir gruba ait ortalama değerinden önce belirlenen değerden farklı olup olmadığı, değişken açısından bağımsız iki grup arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak incelendi. Gruplanmış ve sıralanmış verileri analiz etmek için fisher testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için  $P < 0. 05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 20 multipl sklerozlu hasta ve sağlıklı 20 kontrol alındı. Multipl sklerozlu hastaların yaşları 18-41 arasında (ort±SD: 28,3±5,6) değişiyordu ve kontrol grubu ile istatistiksel farklılık göstermiyordu.

MS'li hastaların 5'i erkek 15'i kadındı ve cinsiyet açısından kontrollerle benzerlik gösteriyordu. Hastaların ortalama hastalık süreleri 5,1±2 idi (Tablo1).

**Tablo 1. Multipl sklerozlu hastaların ve kontrollerin demografik bilgileri**

	Kontrol (n:20) ort±SD (min-maks)	MS hastaları (n:20) ort±SD (min-maks)	p:
Yaş	28,3±5,6 (18-41)	32,7±9,7 (19-49)	0,8*
Cinsiyet E/K	5/15	5/15	0.7**
Hastalık süresi		5,1± 2,0 (1-12)	

*\*t testi, \*\*ki-kare testi*

Multipl sklerozlu hastalarda ve kontrollerin hepsinde klik uyarı ile yapılan VEMP incelemesinde her iki SCM kasından yanıtlar alındı. MS'li hastaların VEMP değerlerinden P1 latansı sağda ve solda, kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı (sırası ile p<0,001, p<0,001) derecede uzamıştı.

Yine multipl sklerozlu hastaların N1 latansı değerleri sağda ve solda, kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı (sırası ile p<0,002, p<0,004) derece uzamış bulundu.

Multipl sklerozlu hastaların P1-N1 amplitüd değerleri, P1-N1 latans farkı değerleri, sağ-sol kulak P1 latans farkı, sağ-sol kulak N1 latans farkı, sağ-sol kulak P1-N1 amplitüd farkı değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak fark göstermiyordu (Tablo 2).

**Tablo 2. Multipl sklerozlu hastaların ve kontrollerin VEMP değerleri**

	Kontrol (n:20) ort±SD (min-maks)	MS hastaları (n:20) ort±SD (min-maks)	p:*
--	-------------------------------------	--	-----

p1 lat sağ (ms)	12,2±1,4 (9,5-15,1)	14,9±2,5 (10,6-19,0)	0,001
p1 lat sol (ms)	12,2±1,7 (9,3-16,8)	15,6±2,7 (11,9-21,6)	0,001
n1 lat sağ (ms)	17,5± 3,0 (12,8±24,6)	20,8±3,4 (14,5±24,6)	0,002
n1 lat sol (ms)	17,9±2,8 (11,9±23,5)	20,5±2,7 (15,4±27,1)	0,004
p1-n1 lat sağ (ms)	5,5±2,4 (0,1±1,7)	5,9±2,0 (0,2±3,6)	0,6
p1-n1 lat sol (ms)	5,9±2,0 (0,1±2,9)	4,9±2,0 (0,1±6,8)	0,2
P1 lat sağ-sol farkı	0,6±0,5 (0,1±6,1)	1,1±0,9 (0,2±11,6)	0,9
N1 lat sağ-sol farkı	1,1±0,8 (2,2±10,2)	2,8±2,0 (2,5±9,8)	0,01
p1-n1 amp sağ-sol farkı	2,3±2,1 (2,5±9,3)	3,0±3,4 (1,7±7,7)	0,4
p1-n1 amp sağ (µv)	11,1±6,7 (3,4-33,5)	7,8±5,5 (9-19,7)	0,09
p1-n1 amp sol (µv)	9,8±5,9 (1,8-27,8)	7,6±5,3 (1,6-23,0)	0,1

*\*t testi*

VEP'de; kortikal yanıtın tamamen kaybı, P100 latansının 110 ms üzerinde olması veya her iki taraf arasındaki P100 latans farkının 10 ms üzerine çıkması, anormallik olarak kabul edildi. BAEP'in 3.üncü veya beşinci dalga yokluğu, I-III , III-V veya I-V interpike latanslarındaki uzama patolojik olarak değerlendirildi. Medyan SEP kayıtlarında N20 kortikal potansiyeli elde edilememiş veya santral ileti zamanı artmışsa, posterior tibial SEP kayıtlarında ise benzer şekilde kortikal P37 ve N45 potansiyelleri yok veya santral ileti zamanı uzun bulunmuşsa, anormallik olduğu kabul edildi. Multipl sklerozlu hastaların uyarılmış potansiyel incelemelerinde, VEP P100 latansı sağ ve solda kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede (sırası ile p=0,001, p=0,002) uzamıştı.

Yine median SEP incelemesinde sağ ve solda kontrollere göre latans uzaması (sırası ile p=0,07, p=0,04) saptandı.

Post. tibiyal SEP incelemesi ve BAEP incelemesi sonuçları, sağda I-III interpike latansı dışında, kontrollere göre istatistiksel fark göstermiyordu (tablo 3).

**Tablo 3. Multipl sklerozlu hastaların ve kontrollerin uyarılmış potansiyel değerleri**

	Kontrol ort±SD (n:20) (min- maks)	MS hastaları (n:20) (min- maks)	p:*
VEP p100 lat sağ (ms)	100,5±5,9 (88,5-109,0)	118,1±17,8 (95,1-150,0)	0,001
VEP p100 lat sol (ms)	101,9±6,3 (90,4-111,0)	119,5±22,3 (91,4-157,0)	0,002
SEP n19 lat sağ (ms)	17,1±1,2 (15,0-19,0)	18,7±3,5 (14,0-27,0)	0,07
SEP n19 lat sol (ms)	16,7±1,4 (15,0-20,0)	18,2±2,9 (15,0-27,6)	0,04
SEP p39 lat sağ (ms)	39,3±2,8 (34,7-45,5)	41,9±6,0 (35,6-53,8)	0,1
SEP P39 lat sol (ms)	39,7±3,6 (34,4-50,1)	39,4±3,2 (35,8-47,6)	0,8
BAEP I lat sağ (ms)	1,7±0,2 (1,5-2,1)	1,7±0,2 (1,2-2,0)	0,2

BAEP I lat sol (ms)	1,6±0,1	(1,4-2,0)	1,7±0,1	(1,4-2,0)	0,5
BAEP I-III lat sağ (ms)	1,8±0,2	(1,4-2,1)	2,0±0,3	(1,6-2,7)	0,08
BAEP I-III lat sol (ms)	1,9±0,2	(1,5-2,2)	1,9±0,3	(1,3-2,7)	0,5
BAEP I-V lat sağ (ms)	3,8±0,4	(3,5-5,5)	4,0±0,3	(3,5-4,6)	0,3
BAEP I-V lat sol (ms)	4,0±0,4	(3,3-5,5)	3,9±0,4	(2,7-4,6)	0,2

*\*t testi*

Kontrol VEMP P1 latans değerleri [ortalama +2,5 SD] olarak hesaplandığında üst sınır olarak **sağ için 15,7 ms, sol için 16,45 ms** değerleri bulundu. Multipl sklerozlu hastaların VEMP P1 latans değerleri, kontrol gurubu üst sınır değerlerinden daha yüksek ise **VEMP'te latans uzaması** olarak kabul edildi. Bu şekilde hesaplandığında multipl sklerozlu hastaların 6'sında (%30) sağda, 7'sinde (%35) ise solda VEMP latans uzaması saptandı. Hastaların %90'ında MRG'de omurilikte anormal bulgu, %15'inde beyinsapında anormal bulgu saptandı. %50'sinde SEP, %40'ında VEP anormalliği bulundu. BAEP yalnızca 1 hastada anormaldi. Hastaların %75'inde beyinsapı ile ilişkili semptom ve bulgular saptandı (tablo 4).

**Tablo 4. Multipl sklerozlu hastalardan VEMP incelemesinde n13 latansında uzama ve VEP, SEP, BAEP incelemesinde anormallik saptanan olgu sayıları**

	Var n (%)	Yok n (%)
P1 lat uzaması sol	7 (%35)	13 (%65)
P1 lat uzaması sağ	6 (%30)	14 (%70)
BAEP anormalliği	1 (%5)	19 (%95)
SEP anormalliği	10 (%50)	10 (%50)
VEP anormalliği	8 (%40)	12 (%60)
MRG omurilik anormalliği	18 (%90)	2 (%10)
MRG beyinsapı anormalliği	3 (%15)	17 (%85)
Beyin sapı bulgusu	15 (%75)	5 (%25)

Multipl sklerozlu hastalarda VEMP incelemesinde latans uzaması saptanması ile beyin sapı bulgularının varlığı arasındaki ilişki araştırıldı (Tablo 5-24). Sol VEMP P1 latans anormal uzamış olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak daha fazla beyin sapı bulgusu vardı (tablo 5). VEMP P1 ve N1 latans değerleri beyin sapı bulgusu olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede uzamış saptandı (tablo 6).

**Tablo 5. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile beyin sapı bulgusu varlığı arasındaki ilişki**

		Beyin sapı bulgusu		p:*
		Var (15)	Yok (5)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	9	5	0,1
	Var (6)	6	0	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	8	5	0,06



	Var (7)	7	0	
--	---------	---	---	--

\* *Fisher Testi*

**Tablo 6. Multipl sklerozlu hastalarda beyin sapı bulgusu varlığına göre VEMP değerleri**

	Beyin sapı bulgusu		p:*
	Var (15)	Yok (5)	
	ort±SD	ort±SD	
p1 lat sağ (ms)	15,6±2,5	12,9±1,3	0,03
p1 lat sol (ms)	16,3±2,7	13,5±1,7	0,04
n1 lat sağ (ms)	22,0±2,9	17,2±1,9	0,003
n1 lat sol (ms)	21,3±2,0	18,3±3,3	0,02
p1-n1 amp sağ (µv)	7,5±6,1	8,5±3,9	0,7
p1-n1 amp sol (µv)	6,7±4,3	10,2±7,4	0,1

\**t testi*

Beyin sapı bulguları içinde diplopi (tablo 7-8), dismetri (tablo 11-12), ataksi (tablo 17-18) ve inkontinans (tablo 19-20) varlığı ile VEMP değerlerinde anormallik olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı.

Fakat vertigo (tablo 9-10), disartri (tablo 13-14), yüzde parestezi (tablo 15-16), yüzeysel duyu kusuru (tablo 21-22), derin duyu kusuru (23-24) arasında böyle bir ilişki saptanmadı.

**Tablo 7. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile diplopi arasındaki ilişki**

		Diplopi		p:*
		Var (3)	Yok (17)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	0	14	0,02
	Var (6)	3	3	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	0	13	0,03
	Var (7)	3	4	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 8. Multipl sklerozlu hastalarda diplopi varlığına göre VEMP değerleri**

	Diplopi		p:*
	Var (3)	Yok (17)	
	Ort±SD	Ort±SD	
p1 lat sağ (ms)	18,6±,4	14,3±2,1	0,003
p1 lat sol (ms)	19,5±1,8	14,9±2,2	0,003
n1 lat sağ (ms)	24,1±,5	20,2±3,3	0,06
n1 lat sol (ms)	23,0±3,5	20,1±2,3	0,07
p1-n1 amp sağ (µv)	6,6±4,3	8,0±5,8	0,7
p1-n1 amp sol (µv)	7,4±6,1	7,6±5,3	0,9

\**t testi*

**Tablo 9. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile vertigo arasındaki ilişki**

		Vertigo		p
		Var (13)	Yok (7)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	9	5	0,7
	Var (6)	4	2	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	8	5	0,5
	Var (7)	5	2	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 10. Multipl sklerozlu hastalarda vertigo varlığına göre VEMP değerleri**

	Vertigo		p:*
	Var (13)	Yok (7)	
	Ort±SD	Ort±SD	
p1 lat sağ (ms)	14,9±2,7	14,9±2,2	0,9
p1 lat sol (ms)	15,7±2,8	15,4±2,9	0,8
n1 lat sağ (ms)	20,9±3,5	20,5±3,4	0,7
n1 lat sol (ms)	21,0±2,2	19,7±3,5	0,3
p1-n1 amp sağ (µv)	8,9±6,3	5,7±3,3	0,2
p1-n1 amp sol (µv)	8,5±6,1	5,9±2,8	0,2

\**t testi*

**Tablo 11. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile dismetri arasındaki ilişki**

		Dismetri		p:*
		Var (9)	Yok (11)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	3	11	0,02
	Var (6)	6	0	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	3	10	0,012
	Var (7)	6	1	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 12. Multipl sklerozlu hastalarda dismetri varlığına göre VEMP değerleri**

	Dismetri		p:*
	Ort±SD	Ort±SD	
	Var (9)	Yok (11)	
p1 lat sağ (ms)	16,7±2,6	13,4±1,2	0,002
p1 lat sol (ms)	17,2±3,0	14,2±1,5	0,009
n1 lat sağ (ms)	22,9±2,4	19,1±3,2	0,008
n1 lat sol (ms)	21,6±2,3	19,6±2,7	0,09
p1-n1 amp sağ (µv)	6,4±5,1	8,9±5,8	0,3
p1-n1 amp sol (µv)	6,0±4,2	8,9±5,9	0,2

\**t testi*

**Tablo 13. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile disartri arasındaki ilişki**

		Disartri		p:*
		Var (4)	Yok (16)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	2	12	0,3
	Var (6)	2	4	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	2	11	0,4
	Var (7)	2	5	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 14. Multipl sklerozlu hastalarda disartri varlığına göre VEMP değerleri**

	Disartri		p:*
	Var (4)	Yok (16)	
	Ort±SD	Ort±SD	
p1 lat sağ (ms)	16,0±2,5	14,6±2,5	0,3
p1 lat sol (ms)	15,8±2,1	15,5±2,9	0,8
n1 lat sağ (ms)	21,7±2,8	20,6±3,5	0,5
n1 lat sol (ms)	20,6±,9	20,5±3,0	0,9
p1-n1 amp sağ (µv)	7,7±7,2	7,8±5,3	0,9
p1-n1 amp sol (µv)	5,1±3,8	8,2±5,5	0,3

\**t testi*

**Tablo 15. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile yüzde parestezi arasındaki ilişki**

		Yüzde parestezi		p:*
		Var (9)	Yok (11)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	6	8	0,6
	Var (6)	3	3	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	6	7	0,6
	Var (7)	3	4	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 16. Multipl sklerozlu hastalarda yüzde parestezi varlığına göre VEMP değerleri**

	Yüzde parestezi		p:*
	Var (9)	Yok (11)	
	Ort±SD	Ort±SD	
p1 lat sağ (ms)	15,0±2,9	14,8±2,4	0,9
p1 lat sol (ms)	15,3±3,1	15,8±2,6	0,7
n1 lat sağ (ms)	20,6±3,6	21,0±3,3	0,8
n1 lat sol (ms)	20,4±3,2	20,6±2,3	0,8
p1-n1 amp sağ (µv)	6,8±5,6	8,6±5,6	0,5
p1-n1 amp sol (µv)	7,0±6,5	8,0±4,3	0,6

\**t testi*

**Tablo 17. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile ataksi arasındaki ilişki**

		Ataksi		p:*
		Var (15)	Yok (5)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	9	5	0,1
	Var (6)	6	0	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	8	5	0,08
	Var (7)	7	0	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 18. Multipl sklerozlu hastalarda ataksi varlığına göre VEMP değerleri**

	Ataksi		p:*
	Var (15)	Yok (5)	
	Ort±SD	Ort±SD	
p1 lat sağ (ms)	15,5±2,5	13,1±1,6	0,06
p1 lat sol (ms)	16,3±2,7	13,5±1,7	0,05
n1 lat sağ (ms)	21,9±3,0	17,6±2,4	0,009
n1 lat sol (ms)	21,1±2,3	18,8±3,3	0,09
p1-n1 amp sağ (µv)	6,4±5,1	11,8±5,1	0,06
p1-n1 amp sol (µv)	6,0±3,6	12,3±7,0	0,02

\**t testi*

**Tablo 19. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile inkontinans arasındaki ilişki**

		İnkontinans		P
		Var (9)	Yok (11)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	4	10	0,04
	Var (6)	5	1	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	4	9	0,01
	Var (7)	5	2	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 20. Multipl sklerozlu hastalarda inkontinans varlığına göre VEMP değerleri**

	İnkontinans		p:*
	Var (9)	Yok (11)	
	Ort±SD	Ort±SD	
p1 lat sağ (ms)	16,1±2,8	13,9±1,8	0,04
p1 lat sol (ms)	16,8±3,4	14,6±1,6	0,08
n1 lat sağ (ms)	22,8±2,7	19,2±3,1	0,01
n1 lat sol (ms)	21,4±3,1	19,8±2,2	0,2
p1-n1 amp sağ (µv)	5,6±2,9	9,6±6,6	0,1
p1-n1 amp sol (µv)	6,4±4,0	8,5±6,1	0,4

\**t testi*

**Tablo 21. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile yüzeyel duyu kusuru arasındaki ilişki**

		Yüzeyel duyu kusuru		p:*
		Var (15)	Yok (5)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	10	4	0,6
	Var (6)	5	1	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	9	4	0,4
	Var (7)	6	1	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 22. Multipl sklerozlu hastalarda yüzeyel duyu kusuru varlığına göre VEMP değerleri**

	Yüzeyel duyu kusuru		p:*
	Var (15)	Yok (5)	
	Ort±SD	Ort±SD	
p1 lat sağ (ms)	14,8±2,8	15,2±1,9	0,7
p1 lat sol (ms)	15,5±3,0	15,8±2,0	0,8
n1 lat sağ (ms)	20,4±3,4	21,9±3,5	0,4
n1 lat sol (ms)	20,1±2,9	21,7±1,2	0,2
p1-n1 amp sağ (µv)	7,7±5,2	8,0±7,2	0,9
p1-n1 amp sol (µv)	7,7±5,4	7,2±5,3	0,8

\**t testi*

**Tablo 23. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile derin duyu kusuru arasındaki ilişki**

		Derin duyu kusuru		p:*
		Var (17)	Yok (3)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	11	3	0,3
	Var (6)	6	0	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	10	3	0,2
	Var (7)	7	0	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 24. Multipl sklerozlu hastalarda derin duyu kusuru varlığına göre VEMP değerleri**

	Derin duyu kusuru		p:*
	Var (17)	Yok (3)	
	Ort±SD	Ort±SD	
p1 lat sağ (ms)	15,0±2,7	14,1±,7	0,5
p1 lat sol (ms)	15,8±2,9	14,4±1,9	0,4
n1 lat sağ (ms)	21,1±3,5	18,8±2,2	0,2
n1 lat sol (ms)	20,7±2,5	19,5±3,9	0,5
p1-n1 amp sağ (µv)	6,9±5,1	13,0±5,8	0,07
p1-n1 amp sol (µv)	7,0±5,3	11,1±3,8	0,2

\**t testi*

VEMP incelemesinde latans uzaması varlığı ile MRG'de beyinsapı ve omurilikte lezyon varlığı (Tablo 25-28) arasındaki ilişki araştırıldı. MRG'de beyin sapı ve omurilik anormalliği varlığı ile VEMP bulguları arasında bir ilişki yoktu.

VEMP incelemesinde latans uzaması varlığı ile SEP ve VEP'te patoloji varlığı (Tablo 29-32) arasındaki ilişkiler araştırıldı. Anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Tablo 25. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile MRG'de beyin sapı anormalliği arasındaki ilişki**

		MRG Beyinsapı Anormalliği		
		Var (3)	Yok (17)	p:*
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	1	13	0,2
	Var (6)	2	4	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	1	12	0,3
	Var (7)	2	5	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 26. Multipl sklerozlu hastalarda MRG beyin sapı anormalliği varlığına göre VEMP değerleri**

		MRG Beyinsapı Anormalliği		
		Var (3)	Yok (17)	
		Ort±SD	Ort±SD	p:*
p1 lat sağ (ms)		16,3±3,1	14,7±2,4	0,3
p1 lat sol (ms)		16,1±3,3	15,5±2,7	0,7
n1 lat sağ (ms)		21,8±4,2	20,6±3,3	0,5
n1 lat sol (ms)		18,9±2,9	20,8±2,6	0,2
p1-n1 amp sağ (µv)		11,6±5,5	7,1±5,4	0,2
p1-n1 amp sol (µv)		8,3±4,8	7,4±5,5	0,7

\**t testi*

**Tablo 27. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile MRG'de omurilik anormalliği arasındaki ilişki**

		MRG omurilik Anormalliği		p:*
		Var (18)	Yok (2)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	13	1	0,5
	Var (6)	5	1	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	12	1	0,6
	Var (7)	6	1	

\* *Fisher Testi*

**Tablo 28. Multipl sklerozlu hastalarda MR omurilik anormalliği varlığına göre VEMP değerleri**

		MRG omurilik Anormalliği		
		Var (18)	Yok (2)	
		Ort±SD	Ort±SD	p:*
p1 lat sağ (ms)		14,7±2,5	17,0±2,9	0,2
p1 lat sol (ms)		15,3±2,5	17,9±5,2	0,2

n1 lat sağ (ms)	20,6±3,5	22,5±2,7	0,4
n1 lat sol (ms)	20,2±2,3	23,6±5,0	0,09
p1-n1 amp sağ (µv)	7,2±5,0	13,3±9,0	0,1
p1-n1 amp sol (µv)	7,2±5,2	11,0±6,3	0,3

*\*t testi*

**Tablo 29. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile VEP anormalliği arasındaki ilişki**

		VEP Anormalliği		p:*
		Var (8)	Yok (12)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	6	8	0,5
	Var (6)	2	4	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	6	7	0,4
	Var (7)	2	5	

*\* Fisher Testi*

**Tablo 30. Multipl sklerozlu hastalarda VEP anormalliği varlığına göre VEMP değerleri**

		VEP Anormalliği		
		Var (8)	Yok (12)	
		Ort±SD	Ort±SD	p:*
p1 lat sağ (ms)		15,0±2,4	14,8±2,7	0,8
p1 lat sol (ms)		15,7±3,3	15,5±2,5	0,9
n1 lat sağ (ms)		22,0±2,2	20,0±3,8	0,1
n1 lat sol (ms)		21,0±3,1	20,2±2,5	0,5
p1-n1 amp sağ (µv)		7,5±5,2	8,0±5,9	0,8
p1-n1 amp sol (µv)		8,5±3,5	7,0±6,3	0,5

*\*t testi*

**Tablo 31. Multipl sklerozlu hastalarda VEMP P1 latansında uzama ile SEP anormalliği arasındaki ilişki**

		SEP Anormalliği		p:*
		Var (10)	Yok (10)	
p1 lat uzaması sağ	Yok (14)	7	7	0,6
	Var (6)	3	3	
p1 lat uzaması sol	Yok (13)	7	6	0,5
	Var (7)	3	4	

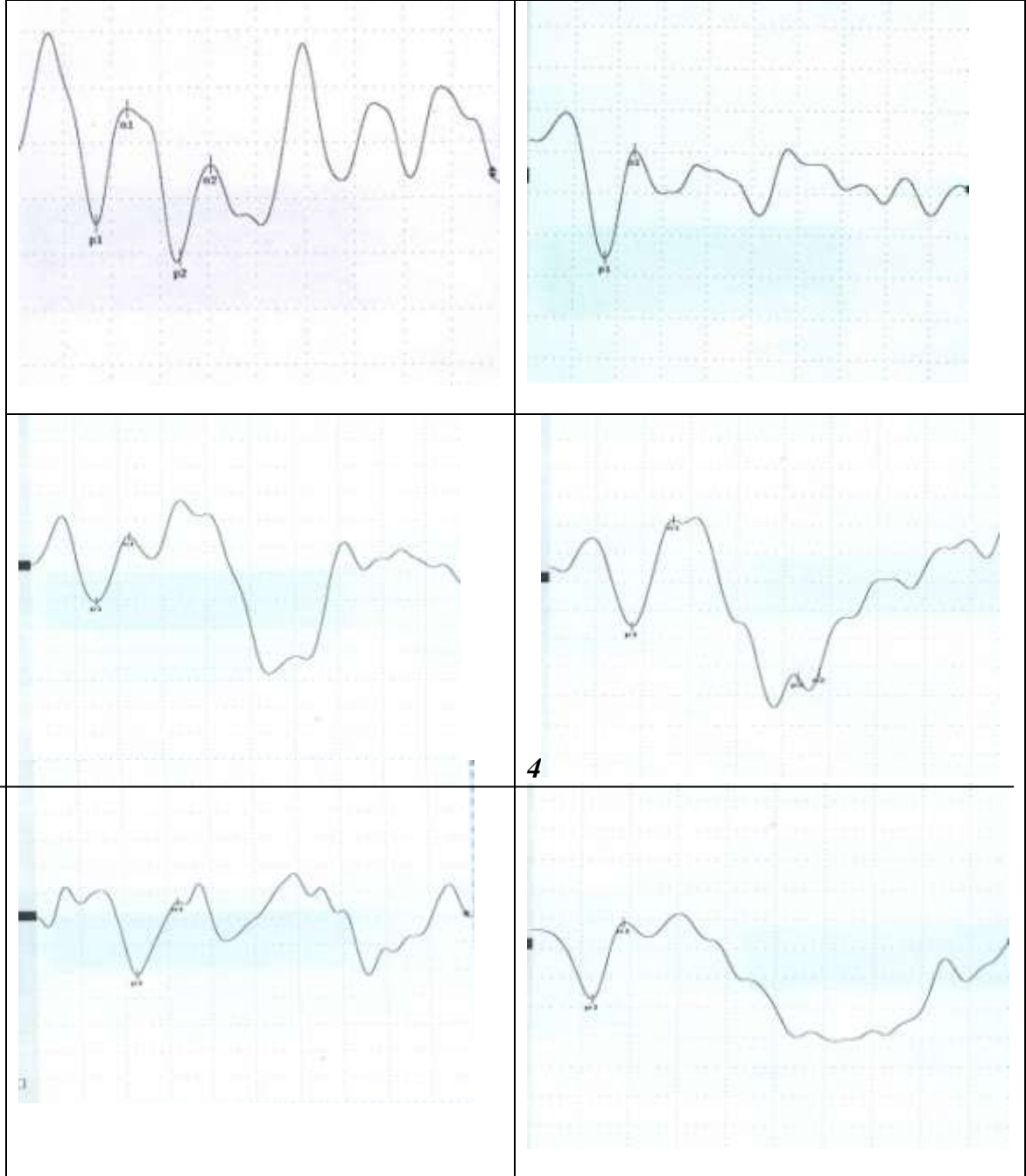
*\* Fisher Testi*

**Tablo 32. Multipl sklerozlu hastalarda SEP anormalliği varlığına göre VEMP değerleri**

		SEP Anormalliği		
		Var (10)	Yok (10)	
		Ort±SD	Ort±SD	p:*
p1 lat sağ (ms)		15,0±2,4	14,8±2,8	0,8
p1 lat sol (ms)		15,8±2,2	15,3±3,3	0,7

n1 lat sağ (ms)	21,2±3,8	20,4±3,0	0,6
n1 lat sol (ms)	20,7±2,0	20,4±3,3	0,8
p1-n1 amp sağ (µv)	6,6±5,3	9,0±5,8	0,3
p1-n1 amp sol (µv)	7,0±6,0	8,1±4,6	0,6

*\*t testi*



**Şekil 1: Kontrol grubu örnek VEMP (P1-N1) kayıtları.**



## TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS) inflamatuvar aktiviteyle ortaya çıkan belirgin demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, kronik bir merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığıdır. Genç erişkinleri tutma eğilimi, kronik seyri ve hastalarda gelişen sakatlık nedeniyle nörolojik hastalıklar içerisinde önemli yer tutmaktadır. Otopsi çalışmalarında beyin ve medulla spinalis beyaz cevherinde, bir milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen myelin kaybının ön planda olduğu lezyonlar saptanmıştır. Beyin sapı tutuluğu sıktır ve beyinsapı yapılarını etkileyen birden çok lezyon olabilir. Lezyonlar birden çok yerde oluşur ve farklı zamanlarda gelişir.

MS'de, kesin tanı koyduracak bir labaratuvar yöntemi geliştirilememiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve uyarılmış potansiyeller (UP) klinik değerlendirmeye yardımcı olarak kullanılmaktadır. VEMP yanıtı sakkula, inferior vestibüler sinir, vestibüler nukleus, medial vestibulospinal demet, aksesör nukleus, 11. kranial sinir ve son olarak sternokleidomastoid (SCM) kasında sonlanan nöronal bir yolun çalışması ile ortaya çıkar. Anormal VEMP bu yapılardaki herhangi bir anormalliğe bağlı olarak ortaya çıkar. VEMP testi otolit organlardan sakkula ve makulanın, inferior vestibular sinir ve merkezi bağlantılarının sağlam ve işlevsel olarak normal olduğunu gösterir. Bu yol VEMP'in oluştuğu yol olarak bilinmektedir [2;3].

VEMP ile ilgili çalışmalar literatürde son zamanlarda hızlıca artmış ve testin tanısal açıdan değeri hakkında hatırı sayılır derecede sonuçlar birikmiştir. Literatürde belirli hastalıklar için veriler bulunmaktadır. Bunlar; superior kanal dehisens (SCD), vestibular sinir bozuklukları, benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), merkezi vestibüler bozukluklar, Meniere hastalığı ve işitme bozuklukları. Test halen akustik tümör, vestibüler nörit, Meniere hastalığı ve superior kanal Dehisens Sendromu gibi bazı klinik patolojik durumlarda ölçüm tekniği olarak kullanılmaktadır [3-8;54].

Yapılan çalışmalarda multipl skleroz hastalarında P1-N1 dalgaları kaydedilmekle birlikte latanslarda gecikme ve amplitüdlere değişmeler gözlenmiştir [9;11;12;39;42;46;50]. Bu durumu araştırmacılar vestibulospinal liflerdeki iletim zayıflamasına bağlamışlardır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre Versino ve ark.ları VEMP incelemesinin beyinsapı disfonksiyonlarında, özellikle MS'li hastalarda ölçüm aracı olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır [9]. VEMP anormalliğini Versino ve ark.ları %31, Alpini ve ark.ları %70, Bandini ve ark.ları %53

ve en son Patko ve ark.ları %40 olarak saptamış[39;40;50]. Bizim çalışmamızda ise bu oran Versino ve ark.larının oranına yakındı ve %35 idi. Değişik gruplar arasındaki fark ve bizim çalışmamızın diğer grup sonuçlardan farkı olasılıkla hasta seçimi ve hangi parametrenin anormal kabul edildiği ile ilgili gibi görünmektedir. Bizim hasta grubumuz diğer çalışma grubundaki hastalara göre daha kısa hastalıklı süreye sahipti ve muhtemelen daha az özürlülük oranları gösteriyordu. Örneğin biz hastaların hepsinde VEMP yanıtını aldık. Buna karşın üstte ismi geçen tüm çalışmalarda sayısı az yada çok, hiç yanıt alınmayan hastalar bildirilmektedir. Yine kimi çalışmalarda SPMS grubu hastalarda çalışmaya dahil edilmişken, bizim hasta grubumuz tamamen RRMS'li hastalardan oluşmaktaydı.

Bizim çalışmamızda MS'li hastaların VEMP değerlerinden P1 latansı sağda ve solda, kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı (sırası ile  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) derecede uzamıştı. Yine multipl sklerozlu hastaların N1 latansı değerleri sağda ve solda, kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı (sırası ile  $p<0,002$ ,  $p<0,004$ ) derece uzamış bulundu. Hastalarda saptanan bu bulguların, refleks yolun santral bölümünde (beyinsapı) yer alan demyelinizan plakların, ileti hızında yavaşlamaya neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Multipl sklerozlu hastaların P1-N1 amplitüd değerleri, P1-N1 latans farkı değerleri, sağ-sol kulak P1 latans farkı, sağ-sol kulak N1 latans farkı, sağ-sol kulak P1-N1 amplitüd farkı değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak fark göstermiyordu.

MRG MS'de tanının konulması, progresyonun izlenmesi ve tedavinin takibinde en önemli tanısal yöntemdir. MRG incelemesindeki hızlı ve detaylı ilerlemelere karşın UP'lerin MS'li hastalarda tanı değeri halen vardır. Görüntüleme yöntemleri sinir sistemini tutan lezyonlar hakkında daha çok anatomik bilgiler sağlarken, UP'ler yardımı ile sinir sisteminde iletimin fizyolojik özellikleri hakkında veri elde edilebilir. UP'ler bu özellikleri sayesinde klinik, muayene ve MRG'nin MS tanısı için yetersiz olduğu durumlarda lezyonlar hakkında ek bilgiler sağlayabilir ve tanıya katkıda bulunabilir [36;56;57].

MS düşünülen ve görsel semptomları olmayan bir hastada anormal VEP ya da beyinsapı lokalizasyonunu düşündürecek semptom ve bulguları olmayan bir hastada patolojik BAEP tanıya önemli katkıda bulunurlar.

Bununla birlikte, UP yöntemlerinin ortaya koyduğu anormallikler bir hastalık için özgün olmaktan çok belli bir MSS traktusunun genişçe bir bölümündeki iletim kusurunu yansıtır. UP anormallikleri sinir sistemindeki hasar ve klinik bulgularla çoğunlukla koreleyken, MRG'deki lezyonların semptom ve bulgularla korelasyonu azdır [36;38;56;57].

UP bir dış uyarana karşı MSS'nin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan değişim olarak tanımlanabilir. Klinik pratikte en çok kullanılan UP'ler; görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP), beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP) ve motor uyarılmış potansiyeller (MEP)'dir. UP incelemeleri MS varlığı düşünülen hastalarda, klinik belirti ve bulgu vermeyen MSS lezyonlarının neden olduğu nöronal iletim anormalliklerini ortaya koymak için kullanılmaktadır. Farklı çalışmalarda MS hastalarında UP'de % 25-83 arasında değişen oranlarda anormallik bildirilmektedir [23;24;29;36].

Bu çalışmanın amacı; kesin RRMS tanısı almış hastalarda VEMP'in tanı değerini araştırmak ve bu hastalardaki VEP, SEP, BAEP ve MRG anormallikleri ile ilişkisini karşılaştırmaktır.

Versino ve ark.larının çalışması geniş bir MS hasta grubunda yapılmış ve VEMP'i olguların %31'inde, BAEP'i ise %38'inde, beyinsapı MRG %37,5'inde anormal saptamışlar. %32 olguda beyinsapı belirti ve bulgusu varmış. Fakat VEMP anormalliği ne BAEP ne de beyin sapı semptomları ne de MRG ile korele değilmiş[9]. Çalışmamızda yalnızca 3 MS hastasında MRG'de beyinsapı tutulumu 18 hastada ise omurilik tutulumu bulgusu vardı. VEMP incelemesinde P1-N1 latansı 7 hastada sağda (%35) ve 6 hastada ise solda (%30) uzamış bulundu. VEMP'te sağda anormallik saptanan 6 hastanın 4'ünde, solda anormallik saptanan 7 hastanın 5'inde MRG'de beyinsapı normal saptandı. MS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda beyin sapı MR'ı normal iken VEMP patolojisi olması elektrofizyolojik açıdan kayda değer bir bulgu idi. Patko ve ark.ları çalışmalarında MR'da beyin sapı lezyonu saptadıkları 15 olgunun 9'unda VEMP anormalliği saptarken, MR'ı normal olan 15 hastanın 3'ünde VEMP anormalliği saptadıklarını bildirmektedir [50].

Kesin MS tanısı almamış ve VEP anormalliği olan olgularda kesin MS gelişme riski VEP'i normal olanlara göre 2-9 kat artmaktadır [33]. Klinik seyirinde optik nörit olmayan MS hastalarında VEP anormalliğinin olması tanıya önemli katkı sağlamaktadır. Bee ve ark.larının yaptığı bir çalışmada idiopatik optik nörit tanısı alan 27 hastanın %15'inin ortalama 4 yıl sonra MS tanısı aldığı ve hastaların %35'inde optik nörit olmayan gözde VEP anormalliği olduğu görülmüştür [58]. Frederiksen ve Petrera'nın yaptığı bir çalışmada ise, tedavi almamış 90 optik nöritli hastanın seri VEP incelemesinde klinik başlangıcında hastaların %77'sinde, takip eden süreçte ise %89'unda VEP anormalliği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada başlangıçta VEP anormalliği olan olguların %19'unda, birinci yılın sonunda VEP'lerin normale döndüğü görülmüştür [59]. VEP ortalama latansının kesin MS tanısı almış ve optik nöriti olan hastalarda, monosemptomatik optik nöriti olanlara göre daha uzun olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. MS hastalarında kontrol grubuna göre VEP amplitüdüleri daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir. Bu nedenden dolayı VEP'da P100 dalga latansındaki gecikmeler MS tanısında daha değerlidir.

Çalışmamızda MS hastalarının 8'inde (% 40) VEP anormalliği saptandı.12 hastada normal sonuçlar elde edildi. VEP anormalliği saptanan hastaların 2'sinde VEMP P1-N1 latansında uzama saptandı. Buna karşın VEP'i normal olan 12 hastanın 5'inde VEMP P1-N1 latansında uzama saptandı. Bu sonuç MS'li hastalarda VEMP'in VEP gibi yüksek oranlarda patolojiyi ortaya koyabildiğini fakat iki testin aynı hastada birlikte patolojik olmasının yüksek olmadığını göstermektedir.

Sessiz bir MS lezyonunu ortaya koymada SEP, yaklaşık VEP kadar duyarlılığa sahiptir. MS hastalarında median SEP incelemelerine göre alt ekstremitte uyarımı ile yapılan SEP'larda daha sık anormallik görülmektedir. Bu durum, alt taraftan yükselen somatosensoryel yolların medulla spinalisde daha uzun bir yol kat etmelerinden ve bu nedenle demiyelinizan plaklar tarafından tutulma olasılıklarının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Duyusal semptomlarla MS'de sık karşılaşmaktadır. Objektif bulguların olmaması bazen duyusal yakınmaların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Nörolojik muayeneyle SEP sonuçları birlikte değerlendirildiğinde subklinik tutulumlar, yalancı pozitif ve yalancı negatif duyusal semptomlar daha iyi yorumlanabilmektedir [25;33;60].

Çalışmamızda 10 MS hastasında (%50) SEP anormalliği görüldü. SEP anormalliği saptanan hastaların, sağda 3 hastada ve solda 7 hastada VEMP P1-N1

latanslarında uzama kaydedildi. P1-N1 amplitüdüleri sağda ve solda anlamlı olarak farklı değildi.

MS varlığı düşünülen hastalarda klinik olarak belirti vermeyen beyinsapı lezyonlarının ortaya konması için BAEP'dan yararlanılmaktadır. BAEP, MS lezyonlarının belirlenmesinde VEP ve SEP'e oranla daha az duyarlı olmakla birlikte, bir anomaliyi ortaya koyması halinde tanıya önemli katkı sağlar. Santos ve ark.ları yirmi bayan ve 9 erkekten oluşan, beyin sapı tutulumu olmayan 29 MS hastasında erkeklerde %56, kadınlarda %60 ve toplamda %58 BAEP anormalliği olduğunu göstermiştir [61]. Bu çalışmada ve literatürdeki diğer çalışmalarda MS hastalarındaki BAEP anormalliği diğer UP incelemelerindeki anormalliklerden daha az görülmüştür. Literatürde kesin, mümkün veya olası MS'li olgularda yapılan pek çok BAEP çalışması vardır. Stockard ve ark.ları beyin sapı tutuluş semptom ve bulgusu olmayan olası MS'lilerde %53; kesin MS'lilerdeki farklı iki çalışmalarında %93 ve %60 BAEP anormalliği rapor ettiler [62]. La Mantia ve ark.ları 15 kesin MS'lilerde %60, olası MS'lilerde %44 BAEP'le belirlenen beyin sapı sessiz lezyonlarına dikkat çektiler. Olası MS'lilerin %27'sinin bu sayede klinik olarak kesin MS olarak değerlendirilebileceğini ileri sürdüler [35]. Fischer ve ark.ları 22 kesin MS'li 33 olgunun %67'sinde BAEP anormalliği buldular ve bunların 4'ünde internükleer oftalmopleji olduğunu bildirdiler [26]. Antonelli ve ark.ları BAEP anormalliklerinin kesin MS'lilerde daha yüksek oranda görülmekle birlikte, tüm hastalarda tanıya katkısının olabileceğini ileri sürmektedir. Hatta beyin sapı bulguları olmayan MS'lilerde bile BAEP anormalliğinin sıklığına işaret ettiler [57]. Cutler ve ark.ları olası MS'lilerde MRG'nin BAEP'den daha duyarlı olduğunu, kesin MS'lilerde MRI ile eşit öneme sahip olduğunu ileri sürmektedir [63]. Giesser ve ark.ları toplam 26 MS'li olgunun %65.4'ünde MRG'de plak ve %80.8'inde BAEP anormalliği buldular ve BAEP'in beyin sapı lezyonlarını MRG'den daha duyarlı şekilde ortaya koyabildiğini ileri sürdüler. Baum ve ark.ları BAEP anormalliğini %44.2 ve MRG'de plağı %39.5 olarak rapor ettiler [60].

Capra MS'te MRG ve BAEP'in duyarlılığını aşağıdaki şekilde yorumlamaktadır: Beyin sapı anterior plakların belirlenmesinde BAEP'in MRG'ye göre duyarlılığı düşüktür, fakat aktif ve sessiz beyin sapı lezyonlarında BAEP daha yüksek tanı kapasitesine sahiptir. MRI bazı lezyonlarda BAEP'e göre duyarlılığı yüksek olmakla birlikte beyin sapındaki plakların görüntüsü küçük laküner infarktlarla karışabilir. MRG'nin plakları belirlemede yetersizliği, plak çapının küçük olması veya remyelinize olmasına bağlıdır. Ayrıca MS'li hastalarda demiyelizan plakların MRG gibi görüntüleme metotlarıyla gösterilebilmesi için belli bir zamana ihtiyaç vardır. Yani demiyelizan plak, patolojik sürecin görüntülenebilir, makroskopik bir sonucudur. Hâlbuki henüz bu plak gösterilmeden öncede patolojik süreç devam edip gitmektedir. İşte bu safhada patolojik süreç, elektrofizyolojik değişikliklere yol açabilmekte ve bu değişiklikler MRG gibi görüntüleme metotlarında gösterilemese bile BAEP gibi elektrofizyolojik testlerle ortaya konulabilmektedir. Bu da BAEP'in, MRG'dan rölatif olarak daha sensitif olabileceği düşüncesini doğurmaktadır. BAEP'in duyarlılığı, plakların çıkan odituar yolları kesip kesmediğine göre de değişir [64].

Çalışmamızda hastaların 18'inde (%90) MRG omurilik bulgusu ve 3'ünde (%15) MRG beyinsapı bulgusu saptandı. 15 hastada da beyinsapı semptom ve bulgusu vardı. Beyinsapı bulgusu olan 15 hastanın 6 sında sağda 7'sinde solda P1-N1 latansında uzama saptandı. MRG'de beyinsapı anormalliği olan 3 hastanın VEMP incelemesinde 2 hastada sağda P1-N1 latansında uzama görüldü. MS'li hastalarda VEMP'in P1-N1

latans değerleri ile omurilik lezyonları arasındaki korelasyona bakıldığında; MRG'de omurilikte lezyonu olan 18 hastadan 5'inde sağda 6'sında solda P1-N1 latansı uzaması görüldü.

Beyinsapı bulgu ve semptomları ile VEMP latansları karşılaştırıldığında; diplopsi olan 3 MS hastasında da hem sağ hem sol P1-N1 latansında uzama bulundu. Dismetrisi olan 9 MS hastasının 6'sında sağda ve solda VEMP P1-N1 latansında uzama vardı. Ataksisi olan 15 MS hastasından 6'sında sağda 7'sinde solda VEMP P1-N1 latansı uzamış bulundu. İnkontinansı olan 9 hastanın 6'sında sağda 7'sinde solda VEMP değerleri uzamış bulundu.

Bizim çalışmamızda BAEP anormalliği 1 hastada (%5) saptanırken 19 hastada (%95) normal değerler kaydedildi. MS hastalarında beyinsapı tutulumunu göstermesi bakımından VEMP incelemesinin BAEP incelemesine göre belirgin derecede daha duyarlı olduğu görüldü. Literatürdeki diğer çalışmalarda MS hastalarındaki BAEP anormalliği diğer UP incelemelerindeki anormalliklerden daha az görülmüştür. MS hastalığının beyinsapı işitsel yollarını tutma olasılığı, vestibulospinal yolları tutması olasılığıyla karşılaştırıldığında belirgin elektrofizyolojik olarak fark gözlendiğini söyleyebiliriz. Bu da bize MS'de otoimmün sürecin MSS'de lezyon dağılımındaki seçiciliğin beyinsapında da olmasını, muhtemel bazı alanların ya da aksonların daha fazla tutulabildiğini düşündürmektedir.

## SONUÇ

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle ataklar ve düzelmeler ile seyreden, duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün mekanizmalarla gelişen, santral sinir sisteminin demiyelinizan kronik bir hastalıdır.

Çalışmaya 20 multipl sklerozlu hasta ve sağlıklı 20 kontrol alındı. Multipl sklerozlu hastaların yaşları 18-41 arasında (ort±SD: 28,3±5,6) değişiyordu ve kontrol grubu ile istatistiksel farklılık göstermiyordu. MS'li hastaların 5'i erkek 15'i kadındı ve cinsiyet açısından kontrollerle benzerlik gösteriyordu. Hastaların ortalama hastalık süreleri 5,1±2 idi.

Çalışmamızda kesin MS tanısı alan hastalarda VEMP incelemesi ve MRG ile beyin ve spinal görüntüleme ile birlikte tüm olgularda VEP, SEP ve BAEP incelemesi yapıldı. Kontrol grubuyla MS hastaları arasında VEMP latans ve amplitüd ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. MS hastalarında VEMP P1-N1 latanslarında kontrol grubuna göre uzama kaydedildi, ancak amplitüdlere arasında anlamlı fark saptanmadı. Radyolojik bulgular ile korelasyonu araştırıldı. Beyinsapı MRG anormalliği olmayan ve BAEP patolojisi saptanmayan hasta grubunda istatistiksel açıdan sağ ve sol taraf VEMP latanslarında uzama görüldü. MRG ile radyolojik bulgu saptanmamış MS hastalarında kaydeder olarak ve istatistiksel açıdan VEMP patolojisi ortaya kondu. Yine beyinsapı klinik bulguları varlığıyla korele, anlamlı VEMP sonuçları elde edildi. Ayrıca BAEP incelemesiyle karşılaştırdığımızda beyinsapına yönelik elektrofizyolojik çalışma olarak belirgin özgül ve duyarlı olduğu görüldü. Çalışmamız sonucunda tüm inceleme ve ölçüm sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda multipl sklerozlu hastaların P1-N1 amplitüd değerleri, P1-N1 latans farkı değerleri, sağ-sol kulak P1 latans farkı, sağ-sol kulak N1 latans farkı, sağ-sol kulak P1-N1 amplitüd farkı değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak fark göstermiyordu.

VEMP (P1-N1) latanslarının MS hastalarında tanısız açıdan istatistiksel çalışmayla anlamlı ve yararlı ek bir ilave nörofizyolojik test olarak duyarlılığı ve özgüllüğü gösterildi.

MS hastalarında, VEMP incelemesinin diğer elektrofizyolojik yöntemlere göre daha fazla bilgi verdiği, MS tanısı için kullanılabilir değerli inceleme olduğu kanısına varıldı.

## ÖZET

Multipl Skleroz MSS'nin kronik inflamatuvar demyelinizan hastalığıdır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık zemininde çevresel etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalık daha çok atak ve remisyonlarla seyreder. Lezyonlar MSS'inde buldukları bölgelere göre çeşitli semptom ve bulgu verirler. En sık motor, duyuşal, görsel, mental semptomlar ve sfinkter anormallikleri görülür.

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği'nde, McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış 20 MS hastası ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda prospektif olarak yapıldı. MS hastalarında, VEMP incelemesi ile birlikte VEP, SEP, BAEP incelemesi, Beyin ve omurilik MRG görüntülemesi yapılarak aralarındaki korelasyon değerlendirildi. VEMP çalışmasıyla elde ettiğimiz ölçüm sonuçları MS tanısı almış hastalarda ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Tanıya katkılarının değerlendirilmesi ve aralarındaki korelasyonun araştırılması amaçlandı. MS grubunda, VEMP latans değerlerinin kontrol grubuna göre daha uzun olduğu saptandı. Hastaların beyinsapı semptom ve bulgularıyla VEMP patolojisi arasında belirgin korelasyon saptandı. Beyinsapı işitsel potansiyeli ile kıyaslandığında MS hastalarında VEMP latans uzaması istatistiksel olarak anlamlı tesbit edilerek VEMP'in kaydadeğer bir inceleme olduğu ve tanısal ek bir tetkik olarak beyinsapı tutulumunda duyarlı olduğu görüldü.

VEMP incelemesi halen rutin kullanımda olan VEP, SEP, BAEP gibi elektrofizyolojik incelemeler ve MRG tetkikleri, tek başlarına veya bir arada MS tanısına yardımcı olan kolay, noninvaziv, net, güvenilir bilgi veren inceleme yöntemleri olarak kullanılabilir.

### **SUMMARY**

Multiple Sclerosis is a chronic inflammatory and demyelinating disease. The etiology is not known, however together with genetic predisposition the environmental factors are thought to play an important role in MS disease. The disease is rather keeping on with relapsing and remitting. The lesions regarding MS, depending on the regions of occurrence, could have variations in their symptoms and findings. The most common symptoms are associated with motor, sensory, visual, mental, and sphincter abnormalities.

The study was carried out at Neurology Clinic of Turgut Ozal Medical Center at Inonu University. The study was prospectively conducted on 20 healthy subjects and 20 MS patients whose disease was diagnosed according to McDonald criteria. In these MS patients VEMP, VEP, SEP, BAEP as well as the MRI of the brain and spinal cord were examined, and the correlation between the characteristics derived from these measures were comparatively evaluated in both MS and control groups.

The VEMP latency in MS group was longer than in the control group. A significant correlation between MS patients suffering from brainstem and the patients with VEMP pathology was observed. In MS patients, as the brainstem auditory potentials correlated with prolongation of VEMP latencies a statistically significant correlation was detected that could be used as a precursor for the degree of MS lesion. Therefore, assessment of VEMP latency can be a good candidate in identifying brainstem lesions. Similar to VEP, SEP, BAEP electrophysiological studies and MRI of CNS, VEMP can be used as a noninvasive and easy method for MS diagnosis in clinics.



## KAYNAKLAR

- 1) Rowland P: Meritt's neurology; (Baslo B, çev). İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, 2007.
- 2) Welgampola MS, Colebatch JG: Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. Clin Neurophysiol 2001;112:1971-1979.
- 3) Zhou G, Cox LC: Vestibular evoked myogenic potentials: history and overview. Am J Audiol 2004;13:135-143.
- 4) Hain TC: Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) Testing; 2004. [www.tchain.com/otoneurology/testing/vemp.html](http://www.tchain.com/otoneurology/testing/vemp.html)
- 5) Colebatch JG, Halmagyi GM: Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. Neurology 1992;42:1635-1636.
- 6) Hong SM, Park DC, Yeo SG, Cha CI: Vestibular evoked myogenic potentials in patients with benign paroxysmal positional vertigo involving each semicircular canal. Am J Otolaryngol 2008;29:184-187.
- 7) Takeichi N, Sakamoto T, Fukuda S, Inuyama Y: Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in patients with acoustic neuromas. Auris Nasus Larynx 2001;28 Suppl:S39-S41.
- 8) Ochi K, Ohashi T, Watanabe S: Vestibular-evoked myogenic potential in patients with unilateral vestibular neuritis: abnormal VEMP and its recovery. J Laryngol Otol 2003;117:104-108.

- 9) Versino M, Colnaghi S, Callieco R, Bergamaschi R, Romani A, Cosi V: Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1464-1469.
- 10) Alpini D, Pugnetti L, Caputo D, Cornelio F, Capobianco S, Cesarani A: Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: clinical and imaging correlations. *Mult Scler* 2004;10:316-321.
- 11) Alpini D, Pugnetti L, Caputo D, Cesarani A: Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: a comparison between onset and definite cases. *Int Tinnitus J* 2005;11:48-51.
- 12) Shimizu K, Murofushi T, Sakurai M, Halmagyi M: Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:276-277.
- 13) Stanley V, Nancy J: *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. New York, Demos Medical Publishing, 2001.
- 14) Boz C: Multipl sklerozda klinik bulgular ve semptomlar. *Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2009;2:9-14.
- 15) Altıntaş A: Multipl sklerozun immunopatogenezi ve patolojisi. *Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2009;2:1-8.
- 16) Karabudak R: Multipl skleroz tanısında MRG görüntülemenin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2009;2:45-49.
- 17) Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F, Lechner H: Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology* 1993;43:905-909.
- 18) Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V: MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-185.
- 19) Turan O: klinik izole sendromlar. *Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2009;2:9-14.
- 20) Idiman E: Multipl sklerozda beyin omurilik sıvısı. *Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2009;2:50-57.

- 21) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J: Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120 ( Pt 11):2059-2069.
- 22) Koopmans RA, Li DK, Oger JJ, Mayo J, Paty DW: The lesion of multiple sclerosis: imaging of acute and chronic stages. *Neurology* 1989;39:959-963.
- 23) Chiappa KH: Pattern shift visual, brainstem auditory, and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1980;30:110-123.
- 24) Chiappa KH: Pattern-shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1984;436:315-327.
- 25) Chiappa KH: Use of evoked potentials for diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1988;6:861-880.
- 26) Fischer C, Blanc A, Mauguiere F, Courjon J: [Diagnostic value of brainstem auditory evoked potentials (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris)* 1981;137:229-240.
- 27) Savrun F, Uzun N, Kızıltan M, Siva A: Uyandırılmış potansiyel amplitüdüleri multipl sklerozda aksonal hasarı gösterir mi? *Yeni Symposium Dergisi* 2003;41:7-11.
- 28) Hickman SJ, Brierley CM, Brex PA, MacManus DG, Scolding NJ, Compston DA, Miller DH: Continuing optic nerve atrophy following optic neuritis: a serial MRI study. *Mult Scler* 2002;8:339-342.
- 29) Drislane FW: Use of evoked potentials in the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *Clin Neurosci* 1994;2:196-201.
- 30) Soustiel JF, Hafner H, Chistyakov AV, Yarnitzky D, Sharf B, Guilburd JN, Feinsod M: Brain-stem trigeminal and auditory evoked potentials in multiple sclerosis: physiological insights. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100:152-157.
- 31) Japaridze G, Kvernadze D, Geladze T, Kevanishvili Z: Effects of carbamazepine on auditory brainstem response, middle-latency response, and slow cortical potential in epileptic patients. *Epilepsia* 1993;34:1105-1109.

- 32) Nilda T, Semra S, Kemal B, Yahya C, Talip A: Relapsing- remitting multipl sklerozu olan hastalarda beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyellerinin tanı değeri. Yeni Symposium Dergisi 2004;44:59-63.
- 33) Idiman F: Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004;2:197-202.
- 34) Bednarik J, Kadanka Z: Multimodal sensory and motor evoked potentials in a two-year follow-up study of MS patients with relapsing course. Acta Neurol Scand 1992;86:15-18.
- 35) La ML, Riti F, Milanese C, Salmaggi A, Eoli M, Ciano C, Avanzini G: Serial evoked potentials in multiple sclerosis bouts. Relation to steroid treatment. Ital J Neurol Sci 1994;15:333-340.
- 36) Filippi M, Campi A, Mammi S, Martinelli V, Locatelli T, Scotti G, Amadio S, Canal N, Comi G: Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:31-37.
- 37) Kira J, Tobimatsu S, Goto I, Hasuo K: Primary progressive versus relapsing remitting multiple sclerosis in Japanese patients: a combined clinical, magnetic resonance imaging and multimodality evoked potential study. J Neurol Sci 1993;117:179-185.
- 38) Sater RA, Rostami AM, Galetta S, Farber RE, Bird SJ: Serial evoked potential studies and MRI imaging in chronic progressive multiple sclerosis. J Neurol Sci 1999;171:79-83.
- 39) Aidar RC, Suzuki FA: Vestibular evoked myogenic potential: new perspectives in multiple sclerosis. Braz J Otorhinolaryngol 2005;71:48-54.
- 40) Bandini F, Beronio A, Ghiglione E, Solaro C, Parodi RC, Mazzella L: The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. J Neurol 2004;251:617-621.
- 41) Picciotti PM, Fiorita A, Di NW, Calo L, Scarano E, Paludetti G: Vestibular evoked myogenic potentials in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71:29-33.

- 42) Sartucci F, Logi F: Vestibular-evoked myogenic potentials: a method to assess vestibulo-spinal conduction in multiple sclerosis patients. *Brain Res Bull* 2002;59:59-63.
- 43) Merchant SN, Velazquez-Villasenor L, Tsuji K, Glynn RJ, Wall C, III, Rauch SD: Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative vestibular hair cell data. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;181:3-13.
- 44) Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology* (Gökhan N, Çavuşoğlu H. Çev) 11th Ed. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunders Company, 2006, 471-482.
- 45) Welgampola MS: Evoked potential testing in neuro-otology. *Curr Opin Neurol* 2008;21:29-35.
- 46) Versino M, Ranza L, Colnaghi S, Alloni R, Callieco R, Romani A, Bergamaschi R, Pichiecchio A, Bastianello S, Cosi V: The N3 potential compared to sound and galvanic vestibular evoked myogenic potential in healthy subjects and in multiple sclerosis patients. *J Vestib Res* 2007;17:39-46.
- 47) Akin FW, Murnane OD, Proffitt TM: The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *J Am Acad Audiol* 2003;14:500-509.
- 48) Iwasaki S, McGarvie LA, Halmagyi GM, Burgess AM, Kim J, Colebatch JG, Curthoys IS: Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. *Neurology* 2007;68:1227-1229.
- 49) Zileli T, Baysal A: *Klinik nöroanatomi ve nörofizyoloji*. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1985.
- 50) Patko T, Simo M, Aranyi Z: Vestibular click-evoked myogenic potentials: sensitivity and factors determining abnormality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:193-198.
- 51) Zagolski O, Jurkiewicz D: Functional evaluation of the vestibular organ in infants with risk factors for hearing loss occurring in the perinatal period. *Med Sci Monit* 2006;12:CR248-CR252.

- 52) Tang Y, Lopez I, Baloh RW: Age-related change of the neuronal number in the human medial vestibular nucleus: a stereological investigation. *J Vestib Res* 2001;11:357-363.
- 53) Su HC, Huang TW, Young YH, Cheng PW: Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol Neurotol* 2004;25:977-980.
- 54) Wang SJ, Young YH: Vestibular evoked myogenic potentials using simultaneous binaural acoustic stimulation. *Hear Res* 2003;185:43-48.
- 55) Young YH, Kuo SW: Side-difference of vestibular evoked myogenic potentials in healthy subjects. *Hear Res* 2004;198:93-98.
- 56) Baum K, Scheuler W, Hegerl U, Girke W, Schorner W: Detection of brainstem lesions in multiple sclerosis: comparison of brainstem auditory evoked potentials with nuclear magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand* 1988;77:283-288.
- 57) Antonelli AR, Bonfioli F, Cappiello J, Peretti G, Zanetti D, Capra R: Auditory evoked potentials test battery related to magnetic resonance imaging for multiple sclerosis patients. *Scand Audiol Suppl* 1988;30:191-196.
- 58) Bee YS, Lin MC, Wang CC, Sheu SJ: Optic neuritis: clinical analysis of 27 cases. *Kaohsiung J Med Sci* 2003;19:105-112.
- 59) Frederiksen JL, Petrera J: Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol* 1999;44 Suppl 1:S54-S62.
- 60) Giesser BS, Kurtzberg D, Vaughan HG, Jr., Arezzo JC, Aisen ML, Smith CR, LaRocca NG, Scheinberg L: Trimodal evoked potentials compared with magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987;44:281-284.
- 61) Santos MA, Peixoto MA, Munhoz MS, de Almeida AV: [Auditory evoked potentials evaluation of the brain stem in multiple sclerosis]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:392-397.
- 62) Stockard J, Pope - Stockard J, Sharbrough F: Brainstem auditory evoked potentials in neurology: methodology, interpretation, and clinical application; in Aminoff MJ,

(ed): *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Edinburgh, Churchill Livingstone Inc., 1992, pp 503-536.

- 63) Cutler JR, Aminoff MJ, Brant-Zawadzki M: Evaluation of patients with multiple sclerosis by evoked potentials and magnetic resonance imaging: a comparative study. *Ann Neurol* 1986;20:645-648.
- 64) Capra R, Mattioli F, Vignolo LA, Antonelli AR, Bonfioli F, Capiello J, Nicolai P, Peretti G, Orlandini A: Lesion detection in MS patients with and without clinical brainstem disorders: magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked potentials compared. *Eur Neurol* 1989;29:317-322.