



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**BENİGN PAROKSİSMAL POZİSYONEL VERTİGO HASTALARINDA
İNDİRGENMİŞ/OKSİTLENMİŞ GLUTATYON VE TİYOL/DİSÜLFİD
DENGELERİ**

Dr. Utku Görkem ERDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2024

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**BENİGN PAROKSİSMAL POZİSYONEL VERTİGO HASTALARINDA
İNDİRGENMİŞ/OKSİTLENMİŞ GLUTATYON VE TİYOL/DİSÜLFİD
DENGELERİ**

Dr. Utku Görkem ERDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat ALIŞIK

2024

BOLU

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 430

2.11.2022

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Hastalarında İndirgenmiş / Oksitlenmiş Glutasyon ve Tiol / Disülfid Dengeleri.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Reduced / Oxidized Glutathione and Thiol / Disulfide Balances in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr. Murat ALIŞIK
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Doç.Dr. Özgür Mehmet YİS, Dr.Öğr.Üyesi Elif KARALI, Arş.Gör.Dr.Utku Görkem ERDOĞAN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2022/286	Tarih (Date) 08.11.2022
	Doç.Dr. Murat ALIŞIK'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Aşlı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Abdulgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)
Uzm. Dr. Hümeysra ÇELİK (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)

ETİK İLKELERE UYULDUĐUNA DAİR BEYAN

Bu tezin yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyulmuştur, başkalarının eserlerinden yararlanıldığı durumlarda atıfta bulunulmuştur, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmamıştır ve bu tezin bir kısmı veya tamamı başka bir yerde tez çalışması olarak sunulmamıştır.

Dr. Utku Görkem ERDOĞAN

	BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI	DOKÜMAN KODU: ASS. FR.06
		YAYIN TARİHİ:11.06.2020
		REVİZYON NO 00
		REVİZYON TARİHİ:00
		TEZ ONAY BELGESİ

Bu tez 04/07/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Adayın Adı Soyadı: Utku Görkem Erdoğan

Anabilim Dalı/Bilim Dalı: Tıbbi Biyokimya

Tezin Başlığı: Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Hastalarında İndirgenmiş/Oksitlenmiş ve Tiyo/Disülfid Dengeleri

Tezin Danışmanı: Doç. Dr. Murat ALIŞIK

Tezin Savunma Tarihi: 04/07/2024

Jüri başkanı: Prof. Dr. Mustafa DİLEK

Üye: Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS

Üye: Doç. Dr. Murat ALIŞIK

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Gürkan Öztürk
DEKAN

TEŞEKKÜR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince birçok konuda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli anabilim dalı başkanım Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS'e, eğitimime ve çalışmalarına olan büyük katkılarından ötürü, aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. Murat ALIŞIK'a, beraber çalıştığımız süre boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI'ya ve bu tez çalışmasındaki yardımlarından ötürü Doç. Dr. Elif KARALI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda geçirdiğim asistanlık süresince eğitimime olan katkı ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Ebubekir BAKAN, Prof. Dr. Nuri BAKAN, Prof. Dr. Fatma Zühal UMUDUM, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ, Prof. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK, Doç. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN, Doç. Dr. Esra LALOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK'e teşekkür ederim.

Asistanlık boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma emekleri ve anlayışları için teşekkür ederim.

Annem, babam ve kardeşime içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. VESTİBÜLER SİSTEM ANATOMİSİ	4
2.1.1. Kemik ve vestibüler labirentler	4
2.1.2. Tüy hücreleri	5
2.1.3. Utrikül ve sakkül	5
2.1.4 Semisirküler kanallar	6
2.1.5 Vestibüler gangliyon.....	7
2.1.6. Vestibüler sinir	7
2.2. VESTİBÜLER SİSTEM FİZYOLOJİSİ	7
2.2.1. Periferik vestibüler sistem fizyolojisi	8
2.2.2. Santral vestibüler sistem fizyolojisi	9
2.3. BENİGN POZİSYONEL PAROKSİSMAL VERTİGO (BPPV)	9
2.3.1. Genel bilgiler	9
2.3.2. Etiyoloji ve patofizyoloji	10
2.3.3. Öykü ve tanı	12
2.3.4. Tedavi	14
2.4. OKSİDATİF STRES.....	14
2.4.1. Oksidan moleküller ve serbest radikaller	14

2.4.2. Oksidan moleküller ve serbest radikallerin oluşumu.....	15
2.4.3. Serbest radikallerin etkileri	17
2.4.3.2. Serbest radikallerin patolojik etkileri	19
2.4.4. Antioksidanlar	20
2.4.4.1. Enzimatik antioksidanlar	21
2.4.4.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar	23
2.4.4.3. Tiyo1 grupları	24
2.4.3.3.1. Hücre içi okside-redükte glutasyon dengesi	25
2.4.4.3.2. Hücre dışı tiyo1-disülfıt dengesi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ	29
3.2. HÜCRE DIŞI (SERUM) TİYO1-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİNİN TAYİNİ	30
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	30
4. BULGULAR	31
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	31
4.2. HÜCRE DIŞI TİYO1-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	32
4.3. HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGESİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42

7. KAYNAKLAR.....	43
-------------------	----



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Antioksidanlar	21
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı	31
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının hücre dışı tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin sonuçları ve bu sonuçların birbirleriyle karşılaştırılması	32
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının hücre içi GSH-GSSG dengesi parametrelerinin sonuçları ve bu sonuçların birbirleriyle karşılaştırılması	34



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. O ₂ molekülünün dört elektron ile indirgenme tepkimeleri	17
Şekil 2.2. Süperoksit anyon radikalının süperoksit dismutaz enzimi ile hidrojen peroksit dismutasyonu	17
Şekil 2.3. Fenton reaksiyonu	17
Şekil 2.4. Haber-Weiss reaksiyonu	17
Şekil 2.5. SOD, CAT, GSH-Px ve GR enzimlerinin birincil antioksidan savunmada tepkime ilişkileri	22
Şekil 4.1. Hücre dışı tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi	33
Şekil 4.2. Hücre içi GSH-GSSG dengesi parametrelerinin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi	35

KISALTMALAR

BPPV: Benign pozisyonel paroksizmal vertigo

CAT: Katalaz

DNA: Deoksiribonükleik asit

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

GR: Glutasyon redüktaz

GSH: Redükte glutasyon

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

GSSG: Okside glutasyon

GSSG-GSH: Okside-redükte glutasyon

GST: Glutasyon-S-transferaz

H₂O₂: Hidrojen peroksit

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

IL-6: İnterlökin 6

KEAP1: Kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1

NAC: N-asetilsistein

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NF- κ B: Nükleer faktör κ B

NO: Nitrik oksit

Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2

O₂: Oksijen molekülü

O₂^{•-}: Süperoksit

OH[•]: Hidroksil

PON: Paraoksonaz

ROO[•]: Peroksil

ROS: Reaktif oksijen türleri

SH: Nativ tiyol

SH-SS: Tiyol-disülfid

SOD: Süperoksit dismutaz

SS: Disülfid

TAC: Total antioksidan kapasite

TCA: Trikloroasetik asit

TGSH: Toplam GSH

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

TT: Total tiyol

ÖZET

Amaç: Benign pozisyonel paroksizmal vertigo (BPPV) vertigonun dünyadaki en yaygın nedenidir. BPPV patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmektedir. Canlılarda tiyol (sülfidril, SH) gruplarının birçok fonksiyonunun yanında önemli antioksidan özellikleri bulunmaktadır. Tiyol-disülfid homeostazis sistemleri, tiyol seviyeleri ile antioksidan kapasiteyi ve disülfid (SS) formu ile oksidatif durumu yansıtan hücre içi ve hücre dışında önemli oksidatif stres belirteçlerindendir. Bu çalışmada; BPPV tanısı almış hastaların hücre içi yükseltgenmiş-indirgenmiş glutatyon (GSSG-GSH) ve hücre dışı tiyol-disülfid (SH-SS) dengeleri parametrelerinin sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif gözlemsel araştırma olarak tasarlanan bu çalışmaya baş dönmesi şikayeti ile hastaneye başvurup BPPV tanısı alan hastalar ve sağlıklı gönüllüler (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm gönüllülerden tam kan örneği ve serum örneği alındı. Alınan tam kan örneklerinden GSSG-GSH dengesi parametreleri olan GSH, Total GSH, GSSG ve GSSG/GSH yüzdesi belirlendi ve alınan serum örneklerinden SH-SS dengesi parametreleri olan SH, Total SH, SS ve SS/SH yüzdesi değerleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 43 hasta ve 43 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Hasta grubunda antioksidan parametre düzeylerinin (GSH, SH) kontrol grubuna göre düşük, oksidan parametre düzeylerinin (GSSG, SS) ve oksidan/antioksidan oranlarının (GSSG/GSH, SS/SH) ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi (hepsi için $p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada BPPV'li hastalarda hücre içi GSSG-GSH ve hücre dışı SH-SS denge parametrelerinin okside formlar yönüne kaydığı görülmüştür ve bu durum BPPV patofizyolojisinde oksidatif stresin rol aldığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: BPPV, oksidatif stres, tiyol, disülfid, glutatyon

Abstract

Objective: Benign positional paroxysmal vertigo (BPPV) is the most common cause of vertigo worldwide. Oxidative stress is thought to play a role in the pathophysiology of BPPV. In living organisms, thiol (sulfhydryl, SH) groups have important antioxidant properties as well as many functions. Thiol-disulfide homeostasis systems are important intracellular and extracellular markers of oxidative stress, reflecting antioxidant capacity by thiol levels and oxidative status by disulfide (SS) form. The aim of this study was to compare the intracellular oxidized-reduced glutathione (GSSG-GSH) and extracellular thiol-disulfide (SH-SS) balance parameters of patients diagnosed with BPPV with healthy volunteers.

Materials and Methods: This study was designed as a prospective observational study and included patients admitted to hospital with dizziness and diagnosed with BPPV and healthy volunteers (control group). Whole blood and serum samples were collected from all volunteers. The GSSG-GSH balance parameters GSH, Total GSH, GSSG and GSSG/GSH percentage were determined from the whole blood samples and the SH-SS balance parameters SH, Total SH, SS and SS/SH percentage were determined from the serum samples.

Results: The study included 43 patients and 43 healthy volunteers. No significant difference was found between the patient group and the control group in terms of age and gender. ($p > 0.05$). Antioxidant parameter levels (GSH, SH) were lower in the patient group compared to the control group, whereas oxidant parameter levels (GSSG, SS) and oxidant/antioxidant ratios (GSSG/GSH, SS/SH) were higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$ for all).

Conclusion: In this study, intracellular GSSG-GSH and extracellular SH-SS balance parameters were found to be shifted towards oxidized forms in patients with BPPV, suggesting that oxidative stress is involved in the pathophysiology of BPPV.

Keywords: BPPV, oxidative stress, thiol, disulfide, glutathione



1. GİRİŞ

Benign pozisyonel paroksizmal vertigo (BPPV), her 100000 kişide 10,7 ila 140 vaka arasında bildirilen bir prevalans ve %2,4'lük yaşam boyu prevalans ile açık ara en yaygın vertigo tipidir (Bhattacharyya et al., 2017). Bu durum, genellikle yerçekimine göre başın pozisyonundaki bir değişiklik ile indüklenen, sıklıkla bir dakikadan kısa süren baş dönmesi hissiyle karakterizedir (Kim et al., 2021). Vertigo tipik olarak hasta yatağa yattığında veya yataktan kalktığında, yatakta döndüğünde, başını arkaya veya öne doğru eğdiğinde gelişir (Cole and Honaker, 2022). BPPV'li hastalar bazen sürekli baş dönmesi ve dengesizlik bildirirler de, dikkatli bir anamnez alınması neredeyse her zaman baş pozisyonundaki değişikliklerle semptomlarının kötüleştiğini ortaya çıkarır (Lee et al., 2020). Birçok hastada bazen kusmayla birlikte mide bulantısı da görülür (Cole and Honaker, 2022). BPPV ataklarının genellikle bilinen bir nedeni yoktur, ancak vakalar kafa travması, uzun süre uzanmış pozisyonda kalma (örneğin dişçi muayenehanesinde veya kuaförde) veya çeşitli iç kulak bozuklukları ile ilişkili olabilir (Edlow et al., 2023). Spontan remisyonlar ve nöksler sıktır; hastalarda tipik olarak semptomların başlangıcından günler ile haftalar için kendiliğinden remisyon görülmekle birlikte %50'ye varan oranlarda nökslere rastlanır (Talmud et al., 2024). BPPV'li hastalarda düşme ve günlük aktivitelerin performansında bozulma riski artmıştır (Cengiz et al., 2022).

İdiyopatik BPPV'nin prevalansı yaşlılarda ve kadınlarda daha yüksektir; bu rahatsızlık için pik başlangıç yaşları 50 ila 60 arasındadır ve kadınlarda erkeklere kıyasla 2 ila 3 kat daha sık görülmektedir (Kim et al., 2021). BPPV'deki patofizyolojik sürecin temelinde utrikülün makulasındaki otokoniaların yerlerinden çıkarak semisirküler kanallara düşmeleri söz konusudur (Imai and Inohara, 2022). Başın statik pozisyonunda yerçekimine göre bir değişiklik gerçekleştiğinde otolitik debris semisirküler kanallar içinde yeni bir konuma hareket eder, bu da hastanın gerçekte olmayan bir rotasyon hissine kapılmasına sebep olur (Imai and Inohara,

2022). BPPV genellikle yerçekiminden en çok etkilenen kanal olan posterior semisirküler kanaldan kaynaklanır; bu tip BPPV, tüm vakaların %80 ila 90'ını oluşturur (You et al., 2019). Bununla birlikte, yatay semisirküler kanalın tutulduğu BPPV'li hastaların oranı düşünüldüğünden fazla olabilir, çünkü bu bölgedeki tutulumun posterior semisirküler kanaldaki tutulumla göre spontan remisyona uğraması daha olasıdır (Alvarez-Morujó de Sande et al., 2019). Muhtemelen labirentteki en üst konumundan dolayı, otolitik debrisin sıkışma olasılığının düşük olduğu anterior semisirküler kanalın tutulduğu BPPV vakalarına nadiren rastlanır (Nutti et al., 2020).

BPPV tanısı tipik olarak diğer olası nedenler dışlandıktan sonra Dix-Hallpike testine yanıt olarak hastada nistagmus gözlenmesiyle konulur (Bhattacharyya et al., 2017). Tanı konulduktan sonra tedavi etkilenen semisirküler kanal temel alınarak gerçekleştirilir; Epley manevrası, Semont manevrası ve log roll manevrası gibi bir dizi basit hareketle kolayca tedavi mümkündür (Cole and Honaker, 2022). BPPV ölümcül bir rahatsızlık değildir, ancak düşme veya diğer uzamsal oryantasyon bozukluklarının neden olduğu kazalar nedeniyle ciddi yaralanma riskleri oluşturabilir (Wan et al., 2023).

Yeterli endojen ve eksojen antioksidan savunmalarla dengelenmeyen reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimiyle meydana gelen oksidatif stres, hücresel işlev bozukluğuna neden olur ve mikrovasküler hasar için bir risk faktörüdür (Kang and Yang, 2020). Bazı çalışmalarda normal düzeyin üzerinde saptanmış modifiye lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi biyobelirteçler ile, antioksidan kapasitede azalma ile ve lökositler tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinde artma ile birlikte oksidatif stres düzeylerinde yükselme gösterilmiştir (Gucluturk et al., 2016, Ulusoy et al., 2016).

Serum tiyol-disülfid (SH-SS) ve hücre içi okside-redükte glutatyon (GSSG-GSH) dengeleri hücre içi ve dışında antioksidan kapasite ve oksidatif stresi gösteren belirteçlerdendir (Alisik and Isik, 2021). Bu homeostatik durumların ikisi de moleküllerdeki yükseltgenebilir

nativ tiyol (SH) ve indirgenebilir dinamik disülfid (SS) gruplarını değerlendirerek oksidatif durum ile ilgili bilgi verir (Costantini, 2019). Peptitlerin veya proteinlerin SH grupları, ortamda mevcut oksidan moleküllerce yükseltgenerek tersinir SS bağ yapılarına dönüşür, oluşan SS bağ yapıları tekrar SH gruplarına indirgenebilir ve böylece SH-SS dengesi devam ettirilir (Nagy, 2013). Dinamik SH-SS denge durumu; hücre sel sinyal iletimi, transkripsiyon, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, apoptoz, detoksifikasyon ve antioksidan savunma mekanizmalarında çok önemli role sahiptir (Lushchak, 2012). Plazma SH havuzunun çok büyük bir çoğunluğu asıl olarak albümin ve diğer proteinlerden meydana gelmektedir (Erel and Neselioglu, 2014). Hücre içi tiyol havuzunun büyük kısmını ise glutatyon oluşturmaktadır (Alisik and Isik, 2021). Glutatyona, tiyol formu olan indirgenmiş glutatyon (GSH) ve disülfid formu olan yükseltgenmiş glutatyon (GSSG) olarak iki farklı formda rastlanır (Vairetti et al., 2021).

Literatürde, bir çalışmada BPPV etiolojisinde oksidatif stres belirteci olarak hücre dışı SH/SS homeostazisi değerlendirilmiştir (Sahin et al., 2018). Ayrıca BPPV'de oksidatif stres ve inflamasyonun rolünün IL-6, TAC, IL-1 β , TNF- α ve PON gibi belirteçlerin seviyelerine bakılarak araştırıldığı başka bir çalışma daha bulunmaktadır (Gucluturk et al., 2016). Ancak bu çalışmaların herhangi birisinde BPPV'li hastalardaki hücre içi tiyol seviyeleri değerlendirilmemiştir. Hücre içi ve hücre dışı tiyol seviyelerinin birlikte değerlendirilmeleri BPPV'de oksidatif stres belirteci olması yanında birçok fonksiyonu bulunan hücre içi ve dışı tiyol dengelerinin rolünü belirleme açısından daha bütüncül bir değerlendirme sağlayacaktır. Bu tez çalışmasının ana amacı BPPV'li hastaların indirgenmiş/oksidlenmiş glutatyon ve tiyol/disülfid denge durumları ile sağlıklı gönüllü grubu arasındaki farklılıkları saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VESTİBÜLER SİSTEM ANATOMİSİ

Vestibüler sistem, korteks, beyin sapı, beyincik, görme sistemi, postural kaslar ve periferik vestibüler aparat arasındaki iletişimi içeren kompleks bir duyuşsal organizasyondur. Temporal kemiğin petröz kısmında bulunan vestibüler aparat semisirküler kanallar, utrikül, sakkül, kemik ve membranöz labirentler ile tüysü hücrelerden oluşur. Kemik labirent semisirküler kanallar, vestibül ve kokleadan oluşurken membranöz labirent kemik labirentin içine yerleşmiş olup semisirküler kanallar, utrikül ve sakkülü içinde bulundurmaktadır. Vestibüler aparat baş hareketlerini ve vücut üzerindeki yerçekimi kuvvetlerini algılamaktan sorumludur. Bu bilgiler beyindeki vestibüler merkezler tarafından işlenir, böylece vücudun hareket sırasında dengeyi ve uygun uzamsal yönelimi koruması ve hareket sırasında görsel verilerin doğru şekilde işlenmesi sağlanır (Khan and Chang, 2013).

2.1.1. Kemik ve vestibüler labirentler

Periferik vestibüler sistem iç kulakta yer alır ve kemik labirent ile membranöz labirentten oluşur. Bu sistem, temporal kemiğin petröz kısmındaki otik kapsülde bulunur. Kemik labirent semisirküler kanallar, koklea ve vestibül adı verilen oval bir boşluktan meydana gelir. Koklea, işitme reseptörü olan Korti organını içeren salyangoz şeklinde bir yapıdır. Kemik labirentin yapıları, perilenf adı verilen beyin omurilik sıvısı ile devamlılık gösteren ve benzer bileşimde olan bir sıvı ile doludur. Bu sıvı perilenfatik kanal tarafından komşu subaraknoid boşluğa boşaltılır. Membranöz labirent, duyuşsal epiteli ve vestibüler aparatın yapılarını barındırır ve kemik labirent içindeki perilenfte asılıdır. Endolenf, membranöz labirentin yapıları boyunca akar ve bileşim olarak hücre içi sıvıya benzer. Bu sıvı, koklear kanalın duvarındaki stria vasküleristeki kılcal damarlar tarafından üretilir ve endolenfatik kese tarafından emilir.

Vestibüler aparat utrikül, sakkül, lateral, superior ve posterior semisirküler kanallar olmak üzere 5 organdan oluşur. Utrikül ve sakkül vestibülde konuşlanmıştır. Semisirküler borular ise kemik semisirküler kanalların içinde bulunmaktadır (Driver and Kelley, 2020, Yoo and Mihaila, 2024).

2.1.2. Tüy hücreleri

Vestibüler sistem, makula ve krista ampullaris olmak üzere iki tip duyuşal nöroepitele sahiptir. Bu iki nöroepitel de tüy hücreleri olarak isimlendirilmiş, çubuk şeklindeki duyuşal mekanoreseptörleri içerir. Bu reseptör hücreler nöroepitel hücre zarına gömülü halde bulunmaktadır. Tüy hücrelerinin apikalinde tek bir büyük kinosil ve yaklaşık 70 ila 100 arasında stereosil bulunur. Kinosile en yakın stereosiller uzundur, kinosilden uzağı gittikçe stereosillerin boyu dereceli olarak kısılır (Lalwani and Lalwani, 2012).

"Uç bağlantısı" ismi verilen uzantılar, daha kısa stereosillerin uçlarını, komşuları olan daha uzun stereosillerin gövdelerine bağlar. Kafa hareketi stereosillerin kinosile doğru eğilmesine neden olduğunda "uç bağlantılarının" kayması, transdüksiyon kanallarının mekanik olarak açılmasına neden olur ve bu da bir K^+ akışıyla sonuçlanır. Bu K^+ akışının sonucu da tüy hücresinin depolarizasyonudur ve tüy hücresi depolarize olduğunda bazalindeki Ca^{++} kanalları açılır. Ca^{++} akışı sinapşlara nörotransmitter salınımını uyarır ve afferent vestibüler sinirlerin ateşleme frekansı artırılır. Stereosiller kinosilden uzağı büküldüğünde ise uç bağlantısı gerilimi azalır, bu da kanalın mekanik olarak kapanmasıyla sonuçlanır. Bu mekanik kapanma sonrasında tüy hücresi hiperpolarize olur, hiperpolarizasyon ise Ca^{++} kanallarının kapanmasına ve nörotransmitter salınımının azalmasına neden olur, böylece vestibüler sinirlerin ateşleme frekansı azalır (Barrett et al., 2012, Mulhall et al., 2021).

2.1.3. Utrikül ve sakkül

Utrikül ve sakkül, başın uzaydaki yönünü algılayan statik labirentin yapılarıdır. Başın eğilmesine, yerçekimi kuvvetlerine ve doğrusal ivmeye tepki verirler. İkisinde de makula adı verilen duyuşal bir nöroepitel bulunur. Sakkül makulası dikey düzlemdeki hareketi algılamak, utrikül makulası yatay düzlemdeki hareketi algılar (Barrett et al., 2012).

Makulanın içi, içerisinde otolit veya otokonia adı verilen küçük kalsiyum karbonat parçacıkları bulunan jelatinimsi bir zarla kaplanmıştır. Vestibüler reseptör tüy hücreleri bu otolitik zara doğru çıkıntı yapar. Otolitlerin yoğunluğunun endolenften yüksek olması sebebiyle, yerçekimi baş sabitken tüy hücrelerinin stereosillerini hareket ettirebilir (Curthoys, 2020).

2.1.4 Semisirküler kanallar

Semisirküler kanallar, içinde yer aldıkları kemik semisirküler kanallar ile aynı temel yapıya sahiptir. Birbirlerine göre dik açıyla konuşlanmışlardır ve başın açısal ivmesini veya dönüşünü algılayan kinetik labirenti oluştururlar. Superior ve posterior kanallar sagittal düzleme 45 derecelik açıyla, lateral kanallar aksiyel düzlemde 30 derecelik açıyla hizalanır. Aynı düzlemde konuşlanmış kontralateral semisirküler kanallar ise sağ superior - sol posterior, sol superior - sağ posterior, sol lateral - sağ lateral şeklinde eşleşmişlerdir. Her kanalın kendi özel düzlemindeki harekete duyarlı olmasıyla birlikte bu uzamsal düzenlenme, rotasyonel ivmelenmenin üç boyutlu olarak vektörel temsiline olanak sağlar (Rabbitt, 2019).

Semisirküler kanallar utriküle açılır. Her bir semisirküler kanalın sonunda ampulla adı verilen bir genişleme vardır, ampullada krista ampullaris isimli duyuşal nöroepitel bulunur. Krista ampullaris kupula isimli, tüy hücrelerinin de içinde gömülü olduğu jelatinimsi bir madde ile kaplıdır. Krista ampullaris histolojik olarak makulaya benzerlik gösterse de makulaya kıyasla daha kalındır ve otolit içermez. Superior ve posterior semisirküler kanallardaki tüy hücrelerinin kinosilleri kanala doğru yönelmiş durumdayken lateral semisirküler kanaldaki tüy

hücrelerinin kinosilleri utriküle doğru yönelmiş durumda bulunmaktadır (Marianelli et al., 2015).

2.1.5 Vestibüler gangliyon

Scarpa gangliyonu olarak da bilinen vestibüler gangliyon internal akustik meatusun lateral kısmında bulunur. Vestibüler gangliyon, krista ampullaris ve makuladaki tüy hücrelerinden afferent impulslar alan yaklaşık 20000 bipolar hücre gövdesinden meydana gelir. Vestibüler gangliyon, bir istmus ile birbirine bağlanmış üst ve alt olmak üzere iki bölümden oluşur. Vestibüler gangliyonun üst bölümünün periferik lifleri, utrikülün makulasında ve ayrıca lateral ve superior semisirküler kanalların krista ampullaris kısımlarında son bulur. Vestibüler gangliyonun alt bölümünün periferik lifleri ise sakkülün makulası ve posterior semisirküler kanalın krista ampullarisinde sonlanır (Bruss and Shohet, 2024).

2.1.6. Vestibüler sinir

Vestibüler sinir, vestibüler gangliyonun üst ve alt bölümlerinden gelen aksonların bir araya gelmesiyle oluşur. Sonrasında koklear sinir ile birleşerek vestibülokoklear sinir adını alır. Bu sinir, fasiyal sinir, nervus intermedius ve labirentin arter ile birlikte seyredip internal akustik kanaldan geçerek temporal kemiğin petröz kısmından posterior fossaya uzanır. Vestibülokoklear sinirin lifleri serebellopontin açığı geçer ve pontomedüller bileşkeden beyin sapına dahil olurlar. Bu noktada vestibüler sinir ve koklear sinir birbirlerinden ayrılırlar. Sonrasında afferent vestibüler liflerin çoğunluğu ponsa bulunan ipsilateral vestibüler nükleer komplekse gider. Vestibüler sinir liflerinin bir kısmı ise serebellumun flokkülönodüler lobuna ve serebellar vermise uzanır (Bordoni et al., 2024).

2.2. VESTİBÜLER SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Birçok farklı tanımı yapılmış olsa da denge, bir kişinin düşmeme yeteneğine atıfta bulunan çok boyutlu bir kavramdır. Postüral kontrol, sayısız duruş ve aktivitenin sürdürülmesi için bir ön koşuldur. Oküler, somatosensöryel ve vestibüler sistemlerden gelen afferent veriler ve düzeltici motor yanıtlar dengenin sürdürülmesini mümkün kılar (Bronstein and Pavlou, 2013).

2.2.1. Periferik vestibüler sistem fizyolojisi

Postüral kontrolün sağlanabilmesi simetri üzerinden gerçekleştirilir. Vücut bir hareketin yönünü anlayıp algılayabilmek için aynı harekete farklı tepki verecek simetrik eşdeğerlere ihtiyaç duyar. Utrikül ve sakkülün makulaları striola adı verilen bir hatla kendi içlerinde birbirinin simetriği olacak şekilde ikiye ayrılır. Striolanın iki yanındaki hücrelerin kinosilleri farklı yönlerde bakar. Utriküldeki kinosiller yatay ekseninde (striolaya doğru), sakküldeki kinosiller ise dikey ekseninde (dışarı doğru) yerleşim gösterirler. Bir yöne doğru gerçekleşen durağan baş hareketi makuladaki bazı tüy hücrelerinin uyarılmasına sebep olurken bir kısmının da inhibe edilmesine yol açar. Örneğin hareketli bir vasıta aniden durduğunda vasıtanın içindeki insanın utrikülündeki makulanın striolasının bir yanındaki hücreler uyarılırken diğer yanındaki hücreler inhibe olur. Merkezi sinir sistemi hareketin öne doğru olduğunu bu şekilde algılar (Casale et al., 2024).

Semisirküler kanalların tasarımı ise başın açısal hareketlerini algılayacak şekildedir. Semisirküler kanallardaki kupulanın yoğunluğu endolenf ile benzer olduğu için başın açısal hareketleri esnasında kupula ve endolenf aynı düzlemde hareket ederler. Yerçekimine karşı olan hareketlerin ise kupula üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (Kim et al., 2018).

Mekanik enerji vestibülde sinir aksiyon potansiyeline dönüştürülür. Bu dönüşümü sağlayan başlıca yapılar tüy hücreleridir. İvmelenme güçlerinin tüy hücrelerinin stereosillerine uyguladığı mekanik uyarı ile stereosillerde bükülme meydana gelir. Bu uyarı sonrası

stereosiller kinosile doğru bükülürse hücre zarındaki K^+ kanalları açılarak hücreler depolarize olur ve bunun sonrasında hücrenin apikal yüzündeki Ca^{++} kanalları açılarak sinir uyarısı oluşur. Zıt yönde hareket ise hiperpolarizasyon ile sonuçlanır (Casale et al., 2024).

2.2.2. Santral vestibüler sistem fizyolojisi

Vestibülden gelen uyarıların esas olarak işlendiği yer vestibüler çekirdeklerdir. Dört nükleus vestibüler çekirdekleri oluşturur, bunlar; lateral vestibüler nükleus (Deiters nükleusu), medial vestibüler nükleus (Schwalbe nükleusu), superior vestibüler nükleus (Bechterew nükleusu) ve inferior vestibüler nükleustur. Utrikül ve sakkülden gelen sinir lifleri lateral ve inferior nükleuslarda, semisirküler kanallardan gelen sinir lifleri ise medial ve superior nükleuslarda son bulur (Hernandez and J, 2024).

Vestibüler sistem ayrıca beyin sapındaki vestibüler nükleuslar yoluyla aktarılan vestibülokolik, vestibülospinal ve vestibülooküler refleksler de dahil olmak üzere bazı reflekslerin oluşturulmasında rol alır. Vestibülokolik ve vestibülospinal refleksler postüral kontrol ve boyun ve gövde stabilizasyonu ile ilişkiliyken vestibülooküler refleks bakış stabilizasyonunu ve göz hareketini kontrol eder (Saman et al., 2020).

2.3. BENİGN POZİSYONEL PAROKSİSMAL VERTİGO (BPPV)

2.3.1. Genel bilgiler

Vertigo, dış hareket olmaksızın öznel dönme veya ötelenme algısı olarak tanımlanır (Instrum and Parnes, 2019). Hayat boyu prevalansının %3-10 arası olduğu tahmin edilmektedir (Murdin and Schilder, 2015). Vertigo ile sağlık kuruluşuna başvuran hastaların %17-42'sinde tanı vertigonun bir alt tipi olan benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) olarak konulur ve bu oran BPPV'yi vertigonun açık ara farkla en yaygın nedeni yapmaktadır (Bhattacharyya et al., 2017). BPPV, başın yerçekimine göre pozisyon değişiklikleri ile şiddetlenen, tipik olarak

bir dakikadan kısa süren geçici bir dönme hissi ile karakterize bir vestibüler uç organ rahatsızlığıdır (Kim and Zee, 2014). BPPV'nin hafif baş dönmesinden mide bulantısı ve kusmaya neden olacak kadar ağır ve günlük hayatı etkileyebilecek vertiginöz epizodlara kadar değişen geniş bir semptom şiddeti yelpazesi mevcuttur (Cole and Honaker, 2022). Bu hastalık, kendiliğinden remisyonlara ve nökslere eğilimli bir rahatsızlıktır (Talmud et al., 2024).

BPPV, her 100000 kişide 10,7 ila 140 vaka arasında bildirilen bir prevalansa ve %2,4'lük yaşam boyu prevalansa sahiptir (Bhattacharyya et al., 2017). BPPV'de hem unilateral hem de bilateral olarak üç semisirküler kanalın bir veya daha fazlası aynı anda tutulabilir (Kim and Zee, 2014). Vakaların büyük çoğunluğu (%80-90) posterior semisirküler kanaldan kaynaklanır, lateral semisirküler kanal vakaları %10-20 arası sıklığa sahiptir ve superior kanal vakaları %3 ile daha nadir görülmektedir (Hornibrook, 2011). Bu rahatsızlığın prevalansı kadınlarda ve yaşlılarda daha yüksektir; bu rahatsızlık için pik başlangıç yaşları 50 ila 60 arasındadır ve kadınlarda erkeklere kıyasla 2 ila 3 kat daha sık görülmektedir (Kim and Zee, 2014).

2.3.2. Etiyoloji ve patofizyoloji

BPPV vakalarının çoğu idiyopatikdir ve rahatsızlığın ardındaki patofizyolojik mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır (Chen et al., 2019). BPPV patofizyolojisinde en yaygın olarak kabul görmekte olan teoriler kupulolitiazis ve kanalolitiazis teorileridir (Kim et al., 2022). Kupulolitiazis modelinde birikintiler kupulaya yapışır ve ona eklenerek kupulayı yerçekimine daha duyarlı hale getirir (Parham and Kuchel, 2016). Alternatif teori olan kanalolitiazis teorisinde ise BPPV'nin sebebi olarak kanal lümeni içinde serbest olarak yüzen parçacıklar gösterilir. Bu modelde, yerçekimi serbest yüzen parçacıkları endolenf boyunca çeker. Endolenfin viskozitesi ve hidrodinamik sürüklenme nedeniyle hareket eden parçacıklar bir endolenf akımı oluşmasına sebep olur, bu endolenf akımı da kupulanın yerinden oynamasıyla sonuçlanır (Imai and Inohara, 2022).

Klinikopatolojik çalışmalar her iki mekanizmanın da sorumlu olabileceğini göstermiş olsa da tipik BPPV'de baskın model kanalolitiazis gibi görünmektedir (Lee and Kim, 2010). Kanalitlerin kaynağının yerlerinden olmuş utriküler otokonialar olabileceği konusunda birçok spekülasyon mevcuttur. Bu iddia 2017'de yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir, bu çalışmada dirençli BPPV'si olan iki hastanın posterior semisirküler kanallarının içeriği çıkarılmış ve bu içerik taramalı elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Taramalı elektron mikroskobisi kanal lümeni içinde bazıları bağlayıcı filamentler içeren, bazıları ise içermeyen serbest yüzen otokonialar ve bir jel matriksi olduğu tahmin edilen bir yapı göstermiştir (Kao et al., 2017). Sakkül kaynaklı otokoniaların, sakkülün semisirküler kanallara göreceli olarak uzak olması sebebiyle BPPV'den sorumlu olması düşük bir ihtimaldir (Yamane et al., 2012).

Jel matriksin ve ilişkili bağlayıcı fibrillerin veya otokoniaların kendilerinin yaşa bağlı dejenerasyonları, otokonial ayrılmaya ve dolayısıyla idiyopatik BPPV gelişimine elverişli bir ortam oluşturabilir (Lee and Kim, 2010). BPPV'li hastaların %81'inde ya osteopeni ya da osteoporozla rastlanmıştır ve kemik döngüsü belirteçleri ile bir korelasyon bulunmuştur (Parham et al., 2013). Kalsiyum homeostazisi, otokonia oluşumu ve emiliminde temel bir rol oynar (Tian et al., 2021). BPPV ve osteoporoz patofizyolojisinde BPPV'de etiyolojik bir faktör olarak kalsiyum metabolizmasının öne çıkabileceği bir benzerlik olduğu görülmektedir (Yamanaka et al., 2013). Osteopenili/osteoporozlu postmenopozal kadınlarda, BPPV insidansı %31'dir ve bu, genel geriatrik popülasyondaki BPPV'li olduğu düşünülen ancak tanı almamış %9'luk kısımdan önemli ölçüde yüksektir (Parham et al., 2013). Estrojenin kalsiyum metabolizmasındaki ve otokoniaların iç yapılarının korunmasındaki rolü, ileri yaş ve kadın cinsiyetin neden BPPV için risk faktörleri olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir (Lee and Kim, 2010). Kalsiyum homeostazisinin bir başka bileşeni olan D vitamininin eksikliğinin de BPPV'nin hem oluşmasında hem de tekrarlamasında rol oynadığı düşünülmektedir (Talaat et al., 2015).

BPPV ayrıca iç kulağa hasar veren ve otokoniaların utrikülden ayrılmasına neden olan bir dizi patolojik duruma sekonder olarak gelişebilir (Sfakianaki et al., 2021). Travma, sekonder BPPV'nin en yaygın nedenidir (Cole and Honaker, 2022). Bu travma, kapalı kafa travması, otolojik ve otolojik olmayan cerrahi veya iç kulağa yeterli mekanik kuvvetin iletildiği herhangi bir durumdan kaynaklanabilir (Lee and Kim, 2010, Kansu et al., 2015, Park et al., 2013). Ek olarak BPPV, ani sensörinöral işitme kaybı, Meniere hastalığı veya vestibüler nörit gibi otokoniaların bozulmalarına ve yerlerinden ayrılmasına neden olan iç kulak hastalıklarından kaynaklanabilir (El-Saied et al., 2014, Balatsouras et al., 2012, Lee et al., 2010). İdiyopatik vakalarla kıyaslandığında, sekonder BPPV'nin bilateral olma olasılığı daha yüksektir, birden fazla tedavi gerektirir ve daha sık nöks ile ilişkilidir (Lee et al., 2010, Sfakianaki et al., 2021).

2.3.3. Öykü ve tanı

Vertigo şikayeti ile sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda tanı süreci hastanın tıbbi geçmişinin detaylı şekilde değerlendirilmesi ile başlar. Görülmüş veya görülmekte olan semptomlar ve bu semptomların süreleri, travma veya enfeksiyon öyküsü, geçirilmiş cerrahi öyküsü, kullanılmış ve kullanılmakta olan ilaçların detaylı bir kaydı alınmalıdır, sonrasında genel bir fiziksel ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Orta kulak veya dış kulaktaki bariz bir patolojiyi atlamamak ve yanıltıcı olabilecek semptomları dışlamak adına otoskopi yapılmalıdır. Bu noktada muayeneyi gerçekleştiren hekim rahatsızlığın muhtemel sebebini belirleyebilmeli veya hiç olmazsa santral ve periferik vertigo arasındaki ayrımı gerçekleştirebilmelidir (Kim and Zee, 2014).

Öykü alma, BPPV tanısını koymada oldukça yararlıdır. Hastalar karakteristik olarak, yüksekte bulunan bir nesneye uzanırken, sırtüstü yatar durumdan doğrulurken ve boynun başka hiperekstansiyon durumlarında olduğuna benzer şekilde ani pozisyon değişiklikleri esnasında etraflarının döndüğünü belirtirler. Birçok idiyopatik BPPV vakası muhtemelen uyku ile de

ilişkilidir ve hastalar karakteristik olarak yatakta yattıkları esnada, yatakta yanlarına döndüklerinde veya sabah yaktan kalkarken vertigo tariflerler. Vertigo genelde şiddetlidir ama sadece birkaç saniye içinde sonlanır, bunu postüral dengesizliğin görüldüğü daha uzun bir zaman dilimi takip eder (Ichijo, 2017).

BPPV tanısı, uyarıcı testlere cevap olarak ortaya çıkan nistagmus ve vertigo cevabı izlenerek konulur. Bu uyarıcı testler arasında en yaygın olarak kullanılan ve en temel test Dix-Hallpike manevrasıdır. Dix-Hallpike manevrasında muayeneyi gerçekleştiren kişi hastanın bir tarafında konumlanır ve hastanın başını o tarafa doğru 45 derece döndürür. Hastanın ipsilateral posterior semisirküler kanalı vücudunun sagittal düzlemi ile aynı hizaya getirilir. Sonrasında muayeneyi gerçekleştiren kişi gözleri açık olan hastayı oturur pozisyondan hastanın muayene edilmekte olan kulağı aşağıda kalacak şekilde yatırır ve daha sonra hastanın boynunu çenesi hafifçe üste bakacak şekilde uzatır. Hasta bu pozisyonda en az 30 saniye bekletilerek hastada nistagmus aranır. Hasta vertigosu olduğunu söylediğinde ve bu esnada vertigoya eşlik eden nistagmus gözlemlendiğinde Dix-Hallpike testinin pozitif olduğu söylenir. Sonrasında Dix-Hallpike testi karşı kulak için tekrarlanır (Bhattacharyya et al., 2017).

BPPV vakalarının küçük bir kısmında lateral semisirküler kanallar etkilenmiştir ve bu vakalarda Dix-Hallpike testi negatif olabilir. Dix-Hallpike testinin negatif olduğu böyle vakalarda lateral semisirküler kanal tutulumunun düşünüldüğü BPPV'yi değerlendirmek için hastanın sırtüstü yatar pozisyonda başı 30 derecelik bir servikal fleksiyona getirildikten sonra yaklaşık 90 derece sağa ve sola çevrilerek supin roll testi gerçekleştirilir. Bu test esnasında hasta iki tarafta da vertigo ve nistagmusa rastlanabilir ancak baş etkilenen tarafa döndürüldüğünde vertigo ve nistagmus hastada daha şiddetli şekilde görülecektir (Imai and Inohara, 2022).

Superior semisirküler kanalın tek başına tutulduğu BPPV vakalarına çok ender rastlanmaktadır ve bu durumun patofizyolojisi henüz yeteri kadar anlaşılamamıştır. Tipik özelliği nistagmusunun dikey olmasıdır (Califano et al., 2014).

2.3.4. Tedavi

BPPV tedavisinde temel yaklaşım Epley manevrası, Semont manevrası gibi kanallit yeniden konumlandırma manevralarıdır. Ağır vakalarda semptomlara yönelik medikal tedavi bir seçenek olsa da çoğu BPPV vakasında medikal tedavi endike değildir. Ağır ve dirençli vakalarda ise cerrahi tedavi bir yaklaşım olarak gündeme gelse de herhangi bir nöroşirürjik prosedürde olduğu gibi yüksek riskler içerdiğinden cerrahi prosedürler BPPV tedavisinde son çare olarak görülür (Bhattacharyya et al., 2017, Maas et al., 2020).

2.4. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, "oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine, redoks sinyalizasyonunun ve kontrolünün bozulmasına ve/veya moleküler hasara yol açan bir dengesizlik" olarak tanımlanmaktadır (Sies, 2015).

2.4.1. Oksidan moleküller ve serbest radikaller

Atomların elektronları atom enerji seviyelerinde eşlenmiş çiftler halinde bulunurlar, bu çiftler halinde bulunma durumu atom ve moleküllerin kararlı halde kalmalarını sağlar. Dış enerji seviyelerinde bir veya daha çok eşlenmemiş elektron bulundurmaları sebebiyle aşırı reaktivite sergileyen kararsız yapıdaki atom veya moleküllere serbest radikal denir (Liguori et al., 2018). Peroksil ($\text{ROO}^\bullet$), alkoksil ($\text{RO}^\bullet$), hidroksil ($\text{OH}^\bullet$), lipit peroksil ($\text{LOO}^\bullet$) ve süperoksit ($\text{O}_2^{\bullet-}$) gibi oksijen kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) yanı sıra triklorometil ($\text{CCl}_3^\bullet$) gibi karbon merkezli radikaller, glioksal ve metil glioksal gibi karbonil merkezli radikaller, tiyil ($\text{RS}^\bullet$) gibi sülfür merkezli radikaller, nitrojen dioksit ($\text{NO}_2^\bullet$) ve nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$) gibi reaktif nitrojen türleri (RNS) ve atomik sodyum ($\text{Na}^\bullet$) ve atomik hidrojen ($\text{H}^\bullet$) gibi radikaller bunlara örnek olarak gösterilebilir (Semchyshyn and Lozinska, 2012). Bazı oksidan moleküller son enerji seviyelerinde eşlenmemiş elektron bulundurmasalar da kolayca serbest

radikal oluşturabilirler, böyle radikaller ise serbest olmayan radikaller veya oksidanlar olarak isimlendirilirler (Phaniendra et al., 2015). Serbest olmayan radikallere örnek olarak dinitrojen trioksit (N_2O_3), peroksinitrit ($ONOO^-$), lipid hidroperoksit ($LOOH$), nitroz asit (HNO_2), singlet oksijen (1O_2), hipokloröz asit ($HOCl$), ozon (O_3) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) verilebilir (Martemucci et al., 2022).

2.4.2. Oksidan moleküller ve serbest radikallerin oluşumu

Canlıda serbest radikal oluşumunun en yaygın şekli elektron transferidir (Halliwell et al., 2015). Serbest radikaller; mitokondri içindeki elektron taşıma sisteminde, endojen indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlarında, sitokrom P450 sistemi ile detoksifikasyon süreci esnasında, hücre zarında gerçekleşen prostaglandin sentezinde, aktif beyaz kan hücrelerinde, iskemi-reperfüzyon hasarında, inflamasyon, enfeksiyon, kanser, aşırı egzersiz, mental stres, yaşlanma gibi durumlarda ve normal metabolizma sırasında enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla üretilirler (Halliwell et al., 2015, Lobo et al., 2010). Bu radikaller ayrıca çevresel faktörlerin etkisiyle eksojen kaynaklı olarak da ortaya çıkabilirler, bu çevresel faktörlere örnek olarak hava kirliliği, ilaç kullanımı, sigara dumanına maruziyet ve ultraviyole ışınlar gösterilebilir (Phaniendra et al., 2015). Radikaller ile radikal olmayan moleküller tepkimeye girdiklerinde yeni radikaller oluşur, bu yeni radikaller serbest radikal zincir tepkimelerinin başlamasıyla meydana gelirler (Phaniendra et al., 2015).

Oksijenli solunum yapan canlılarda son elektron alıcısı görevinde olduğu için çok önemli olan oksijen molekülü (O_2) yapı olarak bir diradikaldir çünkü eşleşmemiş iki elektrona sahiptir (Palma et al., 2024). Normal koşullarda vücuda giren oksijen molekülü tek elektron kabul eder ve süperoksit anyon radikaline indirgenir, bu indirgenmeyi iki protonun kabulü ve bir elektron indirgenmesi sonucu hidrojen peroksit oluşumu takip eder. Hidrojen peroksit molekülü sonrasında bir elektron daha alarak hidroksil radikali ve hidroksil anyonuna dönüşür.

Son olarak hidroksil radikali bir proton ve elektron alır ve su oluşmuş olur (Skulachev, 2012) (Şekil 2.1). Vücuda giren O_2 moleküllerinin %97-99'u bu dört basamaklı elektron indirgenme sürecini tamamlar, kalan %1-3'lük kısmı ise reaktif oksijen türevlerine dönüşür (Gulcin, 2012). Ksantin oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimlerin aktiviteleri sonucu $O_2^{\bullet-}$ oluşur (Indo et al., 2015). $O_2^{\bullet-}$, hem bir radikal olması nedeniyle hem de diğer reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile radikal olmayan oksidanların oluşma tepkimelerini başlatması nedeniyle oksijene bağlı toksisitenin temel sebebidir (Fujii et al., 2022). $O_2^{\bullet-}$ radikalının süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığıyla veya spontane olarak H_2O_2 'ye dönüşmesi dismutasyon olarak tanımlanmıştır (Miller, 2012) (Şekil 2.2). H_2O_2 yapısı itibarıyla serbest bir radikal değildir ancak demir gibi metallerin iyonlarının varlığında Fenton reaksiyonu ile hidroksil radikali ve yüksek oksidan özellikli demir radikallerine dönüşebilir (He et al., 2016) (Şekil 2.3), bunun yanı sıra Haber-Weiss reaksiyonu yoluyla $O_2^{\bullet-}$ ile doğrudan tepkimeye girerek hidroksil radikali oluşturabilir (Walter et al., 2020) (Şekil 2.4). Bu sebeplerden ötürü H_2O_2 bir radikal olarak değerlendirilmektedir. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile oluşan hidroksil radikali, reaktif oksijen türlerinin canlı içinde en aktif ve en toksik olanıdır. (Birben et al., 2012, He et al., 2016). Yarı ömrü çok kısa olmasına rağmen nükleik asit, lipid ve proteinlerde önemli miktarda hasara neden olur, bunun yanı sıra çoklu doymamış yağ asitlerinden bir proton almak suretiyle lipid peroksidasyonu sürecini de başlatır (Birben et al., 2012). Hidrojen peroksit içeren ortamlarda tiyosiyanat, bromür ve klorür gibi halojenürler mevcutsa miyeloperoksidaz sırasıyla hipotiyosiyanöz asit, hipobromöz asit ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu katalizler (Aratani, 2018). Nitrik oksit sentaz enzimi tarafından katalizlenen L-arjininin sitriline okside olduğu tepkime, vücutta nitrik oksit radikalının meydana geldiği temel tepkimedir (Cinelli et al., 2020).

2.4.3.1. Serbest radikallerin fizyolojik etkileri

Serbest radikallerin özellikle mikroorganizmalara karşı vücudun savunulmasında ve hücrel sinyal iletiminde önemli rollerinin bulunduğu bilinmekte olup pek çok enzimin aktivitesinin kontrolü dinamik SH-SS indirgenme-yükseltgenme değişimleri üzerinden sağlanmaktadır (Bindoli and Rigobello, 2013).

Lökositler tarafından üretilip ortama verilen serbest radikaller vücudun patojenlere karşı savunulmasında çok önemlidir. $O_2^{\bullet-}$ üretiminde bozuklukla karakterize granümatöz rahatsızlıklara sahip kişilerde kronik ve sık enfeksiyonların görülmesi, serbest radikallerin patojenlere karşı vücudun savunulmasındaki rolünü en iyi gösteren örnektir (Roos, 2016).

Kök hücrelerde rejenerasyon, proliferasyon, sessiz kalma veya apoptoza gitme gibi süreçleri uyaran transkripsiyon faktörleri, fosfatazlar ve kinazlar gibi özgün sinyal iletim proteinlerinin işlevinde reaktif oksijen türleri tarafından oluşturulan geri bildirimler önemlidir (Liang and Ghaffari, 2014). Kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1 (KEAP1), detoksifikasyon ve antioksidasyondan sorumlu bir dizi enzimi indükleyen bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2'nin (Nrf2) transkripsiyonel aktivitesini normal koşullarda baskılar (Sies et al., 2017). Oksidasyon söz konusu ise, KEAP1'in tiyol grubu içeren sisteinlerinde oksidatif modifikasyon gerçekleşir, bunun sonucunda KEAP1'in Nrf2 üzerindeki baskılayıcı etkisi ortadan kalkar (Ramos-Tovar and Muriel, 2020). Nükleer faktör κB (NF- κB), ürünleri bağışıklık sisteminde görev alan çeşitli genlerin ekspresyonunu hızla etkinleştiren, yapısal olarak çoklu alt birimlerden meydana gelen bir transkripsiyon faktörüdür (Mitchell et al., 2016). Oksidanların varlığında NF- κB 'nin inhibitör alt birimi yapıdan ayrılır ve aktif NF- κB dimerleri salınır (Ramos-Tovar and Muriel, 2020). Hücreler arası haberci bir molekül olan nitrik oksitin nöral aktiviteyi, koagülasyonu ve kan akışını modüle etmesi de serbest radikallerin fizyolojik etkilerine bir başka örnek olarak gösterilebilir (Andrabi et al., 2023).

2.4.3.2. Serbest radikallerin patolojik etkileri

Serbest radikallerin aşırı üretimi birçok farklı çeşitte moleküler hasar ile sonuçlanabilir; bunlara örnek olarak deoksiribonükleik asit (DNA) zincirinde kırılmalar, nükleotid modifikasyonları, lipit peroksidasyonu, karbonhidrat oksidasyonu ve protein karbonillerinin oluşumu verilebilir (Jakubczyk et al., 2020).

Serbest radikaller çeşitli yollarla DNA'da bulunan şeker ve bazlarda farklı kovalent modifikasyonlara, baz içermeyen bölgelerin ortaya çıkmasına, tek ve çift zincirde kırılmalara, DNA-protein çapraz bağlarının oluşmasına neden olarak DNA hasarına sebebiyet verirler (Huang and Zhou, 2021). DNA'daki bu hasarların, genomik dengesizlik, replikasyonda hatalar, transkripsiyonun indüklenmesi veya durması gibi sonuçları olabilir (Barnes et al., 2019).

Serbest radikallere karşı en hassas olan biyomoleküller lipitlerdir ve lipitlerin oksidatif bozunma reaksiyonları zinciri lipit peroksidasyonu adını alır. Serbest veya hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle tepkimeye girmesi sonrasında hidroksil, aldehit ve peroksil yağ asitleri oluşur. Hücre zarında ortaya çıkan lipit peroksidasyonu hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipit peroksil radikaller, diğer doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girer ve bunun sonucu olarak yeni radikaller meydana gelir, lipit peroksil radikalleri bu sırada ortaya çıkan hidrojen atomunu alarak lipit hidroperoksitleri haline gelirler. Lipit peroksidasyon zincirinde ortaya çıkan son ürün malondialdehittir (Su et al., 2019).

Serbest radikaller proteinlere ve protein içeren yapılara birçok farklı şekilde hasar verebilir; bunlara örnek olarak protein ve polipeptit iskeletlerinde veya yan zincirlerinde parçalanmalar, protein-lipit veya protein-protein çapraz bağlarının oluşumu, amino asit yan zincirlerinin oksidasyonu ve bunun sonucu olarak yan zincir hidrofilik özelliğinde değişimler, farklılaşan yapı sebebiyle protein kümelenmeleri verilebilir (Davies, 2016). Amino asitlerin tamamı reaktif oksijen türleri tarafından modifiye edilebilseler de oksidasyona en hassas amino

asitler sülfür grubu içermelerinden ötürü sistein ve metiyonindir (Zhang et al., 2013). Protein oksidasyonu sonrası ortaya çıkan aşırı reaktif grupların verdikleri hasarlara örnek olarak hücre zarı fonksiyonlarında, reseptör işlevlerinde, protein aracılı taşıma sistemlerinde ve enzimlerin aktivitelerinde bozulmalar verilebilir (Davies, 2016).

2.4.4. Antioksidanlar

Antioksidan, organizmayı oksidatif hasardan koruyan moleküllerin genel ismi olup antioksidanlar bu koruyucu etkilerini serbest radikallerin oluşmalarına engel olarak, serbest radikalleri ortadan kaldırarak veya serbest radikal zincir tepkimelerini durdurarak gösterirler (Tan et al., 2018).

Antioksidanlar yapılarına göre enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar şeklinde iki gruba ayrılırlar (Amir Aslani and Ghobadi, 2016) (Tablo 2.1). Yapıları haricinde antioksidanlar çözünürlüklerine göre (suda çözünenler - yağda çözünenler), kaynaklarına göre (endojen kaynaklı olanlar - eksojen kaynaklı olanlar), ve lokalizasyonlarına göre (hücre içinde olanlar - hücre dışında olanlar) de sınıflandırılabilirler (Flieger et al., 2021).

Tablo 2.1. Antioksidanlar

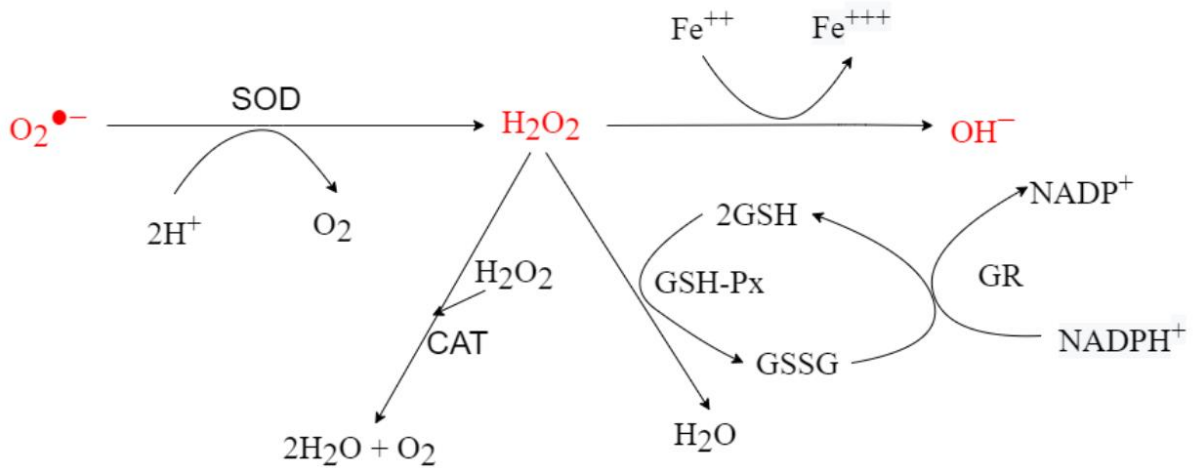
Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Birincil antioksidan enzimler	Endojen Antioksidanlar
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon
Katalaz (CAT)	Tiyoredoksin
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Koenzim Q10
Glutasyon redüktaz (GR)	Ürik Asit
Glutasyon-S-transferaz (GST)	Melatonin
Peroksiredoksin	Albümin
İkincil antioksidan enzimler (NADPH üretimi)	Eksojen Antioksidanlar
Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz	Çinko
6-fosfoglukonat dehidrojenaz	Selenyum
Malik enzim	Vitamin A (β -Karoten, Likopen, Lutein, Zeoksantin)
	Vitamin C
	Vitamin E (α -Tokoferol)
	Allium, Alilsülfit, İndoller
	Polifenoller
	Flavonoidler (Genistein, Kateşin, Hesperidin)
	Fenolik Asitler (Ferulik Asit, p-Kumarik Asit, Gallik Asit)

2.4.4.1. Enzimatik antioksidanlar

Organizmalarda saptanmış en önemli enzimatik yapıdaki antioksidanlara örnek olarak glutasyon redüktaz (GR), glutasyon peroksidaz (GSH-Px), glutasyon-S-transferaz (GST), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) verilebilir (Kurutas, 2016).

Süperoksit dismutaz yapısal olarak bir metalloenzimdir ve süperoksit anyon radikalının O_2 ve hidrojen peroksit'e dönüşümünü katalizler (Younus, 2018). Süperoksit dismutazın 4 farklı izoenzimi bulunmaktadır, bu izoenzimler hücrenin farklı kısımlarında bulunurlar ve içerdikleri kofaktörlere göre nikel süperoksit dismutaz (Ni-SOD), demir süperoksit dismutaz (Fe-SOD), bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD) ve manganez süperoksit dismutaz (Mn-SOD) şeklinde isimlendirilmişlerdir (Younus, 2018). Süperoksit dismutaz, oluşan hidrojen peroksidin ortadan kaldırılması amacıyla glutasyon redüktaz, glutasyon peroksidaz ve katalaz ile beraber çalışarak birincil antioksidan savunmada önemli bir rol alır (Tekin and Seven, 2022) (Şekil 2.5). Katalaz hidrojen peroksiti O_2 ile suya parçalar ve hücre içinde en yaygın bulunduğu kısımlar

mitokondri ile peroksizomdur (Glorieux and Calderon, 2017). Glutasyon peroksidazın yapısında selenyum bulunmaktadır ve bu enzim hem lipid hidroperoksitleri hem de hidrojen peroksiti indirgeyerek antioksidan aktivite gösterir (Handy and Loscalzo, 2022). Ortamda oksidanlar mevcutsa, glutasyon peroksidaz bu oksidanların GSH ile tepkimeye girmesini sağlayarak GSSG oluşumunu katalizler (Tsugawa et al., 2019). Glutasyon redüktaz ise antioksidan aktivitesini NADPH varlığında GSSG moleküllerinin GSH moleküllerine dönüşümünü katalizlemek suretiyle gösterir (Tsugawa et al., 2019). Lipit hidroperoksitler ve peroksitler gibi bazı molekülleri GSH ile inaktive eden glutasyon-S-transferazlar, GSH bağımlı bir diğer antioksidan enzim ailesidir (Tsugawa et al., 2019). Bir başka antioksidan enzim ailesi örneği olarak, tiyol grubu içeren tiyoredoksin molekülünü indirgeyici olarak kullanan peroksiredoksinler verilebilir (Sharifi-Rad et al., 2020). 6-fosfoglukonat dehidrojenaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz gibi bazı enzimler ise ikincil antioksidan enzimler olarak değerlendirilirler, bunun sebebi bu enzimlerin birincil antioksidan enzimlerin bazılarının ihtiyaç duyduğu NADPH molekülünün üretiminde aldıkları roldür (Sharifi-Rad et al., 2020).



Şekil 2.5. SOD, CAT, GSH-Px ve GR enzimlerinin birincil antioksidan savunmada tepkime ilişkileri

2.4.4.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

Bazı moleküller herhangi bir enzime ihtiyaç duymaksızın antioksidan aktivite sergilerler, bunlara örnek olarak GSH verilebilir. Bu tür antioksidanlar organizma içinde üretilirler ve/veya diyetle dışarıdan alınabilirler (Ziad et al., 2019).

β -karoten gibi karotenoidler yüksek oksijen konsantrasyonlarında proteazları aktive ederek prooksidan etki gösterirlerken, düşük oksijen konsantrasyonlarında $O_2^{\bullet-}$, $OH^{\bullet}$, $ROO^{\bullet}$ gibi radikallerle tepkimeye girerek antioksidan aktivite sergiledikleri gösterilmiştir (Lucas et al., 2020).

Hücre zarını oksidatif hasara karşı koruyan temel savunmayı oluşturan E vitamini lipofilik yapıdadır ve hücre zarında bol miktarda bulunur. E vitamini antioksidan etkisini lipit peroksil radikallerine hidrojen aktararak lipitlerde ortaya çıkan oksidatif zincir tepkimesini kırma yoluyla gösterir (Sharma et al., 2018).

Askorbik asit, $HO^{\bullet}$, $O_2^{\bullet-}$ ve bazı lipit hidroperoksitlerle doğrudan tepkimeye girerek antioksidan aktivite sergilerken, ferrik demiri ferröz demire indirgemesi ve bu sebeple lipit peroksidasyonunu hızlandırmasıyla prooksidan özelliğe de sahiptir (Kazmierczak-Baranska et al., 2020). Askorbik asit ayrıca E vitaminin yeniden indirgenmesini sağladığı ve plazmadaki seviyesini artırdığı için E vitamininin antioksidan aktivitesi üzerinde de önemi bir role sahiptir (Sharma et al., 2018).

Bunlar dışında koenzim Q10 (Sharifi-Rad et al., 2020), bilirubin (Ziad et al., 2019), α -lipoik asit (Amir Aslani and Ghobadi, 2016), melatonin (Ziad et al., 2019) ve ürik asit (Ziad et al., 2019) gibi birçok farklı molekülün de antioksidan özelliği bulunmaktadır.

Yapısında sistein, tiyoredoksin ve glutatyon rezidüleri bulunan albumin gibi proteinler de içerdikleri tiyol grupları sayesinde önemli antioksidan aktiviteye sahiplerdir (Belinskaia et al., 2021).

2.4.4.3. Tiyol grupları

Canlılarda sülfür atomunun en işlevsel ve aktif halini tiyol grupları (SH) oluşturur (Oliveira and Laurindo, 2018). Tiyol gruplarının proteinler ile enzimlerin işlev görmelerinde ve üç boyutlu yapılarında, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde, detoksifikasyonda, sinyal aktarımında, apoptoziste, hücrel uyarı mekanizmalarında ve antioksidan savunmada çok önemli rolleri bulunmaktadır (Oliveira and Laurindo, 2018). Serum veya plazma tiyol havuzunun büyük kısmı proteinlerin tiyol gruplarından meydana gelmektedir, küçük bir kısmı ise homosistein, sisteinilglisin, GSH ve sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller tarafından oluşturulmaktadır (Oliveira and Laurindo, 2018). Hücre içinde en fazla miktarda bulunan antioksidan olan glutatyon ise hücre içi tiyol havuzunun büyük kısmını tek başına oluşturur (Halliwell et al., 2015).

Tiyol grupları geri dönüşümlü SH-SS indirgenme-yükseltgenme mekanizması ile nitrik oksit veya SS'ler ile tepkimeye girerek S-nitrosotiyollere veya ileri tiyol oksidasyon ürünleri olan sülfınik ve sülfenik asitlere veya tiyol oksidasyonunun son ürünü olan geri dönüşümsüz sülfonik asitlere dönüşebilir (Oliveira and Laurindo, 2018). Oksidasyon halinde tiyol gruplarının dinamik şekilde SS bağlarına dönmesi ve oluşan bu SS bağlarının tekrar SH gruplarına indirgenmesinin bir denge hali olduğu düşünülmektedir (Nagy, 2013). SH-SS indirgenme-yükseltgenme dengesindeki ana mekanizmayı hücre içinde GSSG-GSH homeostazisi, hücre dışında serum veya plazmada ise SH-SS homeostazisi meydana getirmektedir (Alisik et al., 2021).

2.4.3.3.1. Hücre içi okside-redükte glutatyon dengesi

Glutatyon (GSH) (γ -glutamil-sisteinil-glisin); hemen hemen tüm hücre kısımlarında fazla miktarda bulunan, antioksidanlara karşı hücrenin savunulmasında büyük rol alan düşük moleküler ağırlığa sahip bir tiyol tripeptittir (Oestreicher and Morgan, 2019). Glutatyon sentezi iki enzimatik basamakta gerçekleştirilir, bu basamakların ikisinde de adenosin trifosfata ihtiyaç duyulur (Oestreicher and Morgan, 2019). İlk basamak glutatyon sentezindeki hız sınırlayıcı basamaktır ve glutamat-sistein ligaz tarafından katalizlenir; bu enzim γ -glutamilsistein oluşturmak üzere glutamat ve sisteini bir araya getirir (Lu, 2013). İkinci basamakta glutatyon sentetaz enzimi görev alır ve bu enzim ise glutatyon oluşturmak üzere bir önceki basamakta üretilmiş γ -glutamilsisteini glisin ile birleştirir (Lu, 2013). Glutatyonun organizmada görev aldığı pek çok olay bulunmaktadır; bunlara örnek olarak nükleotid ve protein sentezi, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, metabolitlerin konjugasyonu ve detoksifikasyon, hücre büyümesi ve bölünmesi, hücre yaşlanması ve ölümü, hücre farklılaşması, proteinlere glutatyon eklenmesi, sitokin sentezi, mitokondriyal bütünlüğün korunması, sistein depolanması ve taşınımı, hücre içi indirgenme-yükseltgenme potansiyelinin oluşturulması, metilglioksaldan D-laktat oluşturulması, prostaglandin ve lökotrien sentezi, oksidatif strese hassas genlerin ifade edilmesi ve antioksidan savunma verilebilir (Halliwell et al., 2015). Ortamdaki oksidanların miktarı yükseldiğinde glutatyon GSSG'ye yani disülfid formuna döner ve oluşan GSSG'ler sonrasında tekrar GSH moleküllerine indirgenir (Lushchak, 2012). GSH ve GSSG arasındaki hassas denge, hücrenin indirgenme-yükseltgenme homeostazisini korumada yüksek önem taşımaktadır (Halliwell et al., 2015). Bu homeostazisteki bozulmaların Parkinson hastalığı, pulmoner fibrozis, Alzheimer hastalığı, kanser ve diabetes mellitus gibi pek çok rahatsızlıkla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Teskey et al., 2018).

2.4.4.3.2. Hücre dışı tiyol-disülfid dengesi

Tiyol grubu içeren moleküller (R-SH) oksidanlarla oksidasyon tepkimesine girerek geri dönüşümlü dinamik SS kovalent bağları içeren moleküller (R-S-S-R) meydana getirirler (Erel and Neselioglu, 2014). Ortamdaki oksidanların miktarı yükseldiğinde düşük molekül ağırlıklı tiyollerin SH grupları ve proteinlerdeki sistein rezidülerinin SH grupları birbirleri ile ya da kendi içlerinde geri dönüşümlü SS yapıları oluştururlar (Van Laer et al., 2013). Bu sebepten ötürü ortamda mevcut SS yapıları bir oksidatif stres belirteci iken SH grupları ise antioksidan bir gösterge olarak değerlendirilmektedir (Erel and Neselioglu, 2014). SS'ler yeniden SH gruplarına indirgenebilir, bu şekilde dinamik bir SH-SS dengesi sağlanmış olur (Alisik and Isik, 2021). Bu denge hücre dışı ortam için serumda veya plazmada önemli bir antioksidan mekanizmadır ve bu dengedeki bozuklukların Çölyak hastalığı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, inme, miyokard enfarktüsü, stabil anjina pektoris gibi pek çok rahatsızlık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Erel and Erdogan, 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif gözlemsel araştırma olarak tasarlanan bu tez çalışmasında, AİBÜ İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları bölümüne baş dönmesi şikayeti ile başvurup BPPV tanısı alan 43 hasta ve genel tıbbi muayene için başvuran, bilinen hiçbir rahatsızlığı olmayan ve fizik muayenesinde herhangi bir bulguya rastlanmayan 43 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma BAİBÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21/11/2022 tarih ve 430 sayılı karar ile bilimsel ve etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmanın katılımcıları ile gerçekleştirilen tüm prosedürler Helsinki Deklarasyonu ve etik kurallara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi. Yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılmayı yazılı ve sözlü onamlar yoluyla kabul eden ve dahil edilme-dışlanma kriterlerine uyan hastaların yaş, cinsiyet ve Dix-Hallpike testi sonuçları kaydedildi. Hastalardan da sağlıklı gönüllülerden de bir adet hemogram (mor kapaklı etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüp) tüpüne bir adet de biyokimya (sarı kapaklı) tüpüne olmak üzere toplam iki tüp kan alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Vertigo şikayeti ile başvuru yapıp BPPV tanısı alan
- 18 – 65 yaş arası olan
- Sistemik hastalığı olmayan hastalar ve
- Kontrol grubunu oluşturmaları amacı ile, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan ve fizik muayenesinde herhangi bir bulgu saptanmamış sağlıklı gönüllüler

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- Akut bir hastalığa sahip olma (Kalp yetmezliği, enfeksiyon, tümör, otoimmün hastalık, karaciğer veya böbrek disfonksiyonu gibi)
- BPPV dışında akut nörolojik bir hastalığı sahip olma (Nöbet, migren atağı, beyin tümörü, beyin apsesi, kafa travması gibi)
- Antioksidan takviyesi almış olma
- Çalışmaya uyum sağlayamama

Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Biyokimya tüplerine anteküital venden saat 08:00 - 10:00 arasında alınan kan örnekleri pıhtılaşma süreci sonlanana kadar oda sıcaklığında bekletildi. Sonrasında tüpler 15 dakika boyunca 1500 g'de santrifüjlenerek serum elde edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplerine alınarak -80°C'de donduruldu.

Hemogram tüplerine alınan kan numunelerine, Alışık ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş yöntemlerin uygulanmasıyla yıkama ve protein çöktürme işlemleri yapıldı (Alışık et al., 2019). Hemogram tüplerine alınan kan numuneleri 10 dakika boyunca 1000 g'de santrifüjlendi. Tam kan hücresi paketleri, plazma kısımlarının uzaklaştırılıp bunun yerine izotonik %0,9'luk sodyum klorür çözeltisinin eklenmesiyle yıkandı. Bu yıkama işlemi üç defa tekrarlandıktan sonra izotonik sodyum klorür yerine soğutulmuş distile su eklenerek kan hücreleri yıkama uğratıldı. Ortaya çıkan lizattan 3 hacim alınarak bunun üzerine 1 hacim %20'lik TCA (içinde 20 gram trikloroasetik asit olan 100 mililitrelik çözelti, %20 w/v'lik TCA çözeltisi) çözeltisi eklendi ve proteinlerin presipitasyonu sağlandı. Örnek bu işlem sonrasında 1500 g'de yeniden santrifüjlendi ve üstten kalan süpernatant bir saat içerisinde eppendorf tüplerine alınarak -80°C'de donduruldu.

Örnek toplama işlemleri sonlanıp örnekler dondurulduktan sonra ölçüm aşamasına gelindiğinde tüm örnekler aynı anda çözündürülerek çalışıldı. Tam kan örneklerinden elde edilen

süpernatantlardan Alışık ve arkadaşlarının (Alisik et al., 2019) geliştirdiği metot ile hücre içi GSSG-GSH dengesi parametreleri, serum örneklerinden Erel ve Neşelioğlu (Erel and Neselioglu, 2014) tarafından geliştirilen metot ile SH-SS dengesi parametreleri seviyeleri çalışıldı.

Kimyasallar

Testlerin çalışılmasında kullanılan kimyasallar (etilendiamin tetraasetik asit, 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoik) asit (DTNB, Ellman reaktifi), hidroklorik asit, trikloroasetik asit, sodyum klorür, sodyum hidroksit, sodyum borohidrat, tris bazı, metanol, formaldehit, okside glutatyon ve redükte glutatyon) analitik reaktif ayarında saflığa sahip olup Merck Co. (Darmstadt, Almanya) ve Sigma-Aldrich Inc. (Taufkirchen, Almanya) firmalarından sağlandı. Çalışmalarda tip 1 (ultra saf) su kullanıldı.

3.1. HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Eppendorf tüplerine alınıp -80°C 'de saklanmakta olan süpernatant örnekleri çözdürülerek Alışık ve arkadaşları (Alisik et al., 2019) tarafından tarif edilmiş yöntemin kullanılmasıyla GSSG-GSH dengesi parametrelerinin seviyeleri belirlendi. Elde edilen süpernatantlarda ilk başta örneklerde doğal olarak bulunan GSH düzeyleri tayin edildi. GSH düzeylerinin tayini sonrası örnekteki toplam GSH seviyesinin tayini için örnekteki GSSG'ler indirgendi. İndirgenme işlemi sonrası yeniden GSH ölçümü gerçekleştirildi. GSSG'lerin indirgenmesi sonrası oluşan GSH'ler ve ortamda doğal olarak bulunan GSH'lerin toplamını gösteren bu ölçüm sonucu toplam GSH (TGSH) olarak ifade edildi. Ölçülen TGSH seviyelerinden GSH seviyeleri çıkarılarak ortaya çıkan sonuç ikiye bölündü ve buradan GSSG seviyeleri hesaplandı. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ birimi ile verildi. GSSG/GSH yüzde oranı hesaplandı.

3.2. HÜCRE DIŞI (SERUM) TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİNİN TAYİNİ

Eppendorf tüplerine alınıp -80°C 'de saklanmakta olan serum örnekleri çözündürülerek Erel ve Neşelioğlu (Erel and Neselioglu, 2014) tarafından tarif edilmiş yöntemin kullanılmasıyla SH-SS dengesi parametrelerinin seviyeleri belirlendi. SH-SS dengesi parametrelerinin tayininde iki adet paralel ölçüm gerçekleştirildi. Başta serumda doğal olarak bulunan SH seviyesi ölçüldü. Sonrasında ise serumda bulunan SS'ler SH'lere indirgendikten sonra ikinci ölçüm gerçekleştirildi. Bu ikinci ölçümün verdiği değer, doğal olarak bulunan SH düzeyine ek olarak SS'lerin indirgenmesiyle oluşan SH düzeyini de içerdüğinden total tiyol (TT) olarak ifade edildi. TT ile SH değerleri arasındaki fark ikiye bölünerek SS düzeylerinin tayini yapıldı. TT, SH ve SS seviyeleri $\mu\text{mol/L}$ şeklinde verildi. SS/SH yüzde oranı hesaplandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmaya katılanlardan toplanan veriler SPSS 20.0 paket programına (IBM, Armonk, NY, USA, 2011) girilerek veri kümesi oluşturuldu ve istatistiksel analizler gerçekleştirildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyduğu görülen sayısal verilerin iki grup arası karşılaştırılmaları Student'in t testi ile gerçekleştirildi ve tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi. Normal dağılıma uymadığı görülen sayısal verilerin iki grup arası karşılaştırılmaları Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi ve tanımlayıcı istatistikler ortanca (1. - 3. çeyrek değeri) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmaları Ki-kare testi ile yapıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 51 hasta ve 43 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma sırasında 4 hasta BPPV dışında akut nörolojik bir hastalığa sahip olmaları (2 hastada Meniere hastalığı, 1 hastada vestibüler nörit, 1 hastada santral pozisyonel vertigo), 2 hasta akut bir hastalığa sahip olmaları (2 hastada aktif üst solunum yolu enfeksiyonu) ve 2 hasta antioksidan takviyesi almış olmaları nedeniyle çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymamalarından ötürü çalışma dışı bırakıldı. Çalışma toplam 43 hasta ve 43 sağlıklı gönüllü ile sonlandı.

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Hasta grubunun yaş ortalaması değerleri ($54,9 \pm 14,04$) ile kontrol grubunun yaş ortalaması değerleri ($54,0 \pm 13,8$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,763$). Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın 31'i (%72,1) kadın, 12'si (%27,9) erkekti. Sağlıklı gönüllülerin cinsiyet dağılımı ise 30 kadın (%69,8) ve 13 erkek (%30,2) şeklinde idi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,812$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı. Md (Q1-Q3): ortanca (1. - 3. çeyrek değeri); $\bar{x} \pm SD$: ortalama $\pm$ standart sapma; n: sayı; *: Mann-Whitney U testi: **: Pearson Ki-kare testi

		Kontrol (n=43)	Hasta (n=43)	p değeri
Yaş; yıl	$\bar{x} \pm SD$	$54,0 \pm 13,8$	$54,9 \pm 14,04$	0,763*
	Md (Q1-Q3)	56 (45-67)	55 (45-67)	
Cinsiyet	Kadın, n (%)	30 (%69,8)	31 (%72,1)	0,812**
	Erkek, n (%)	13 (%30,2)	12 (%27,9)	

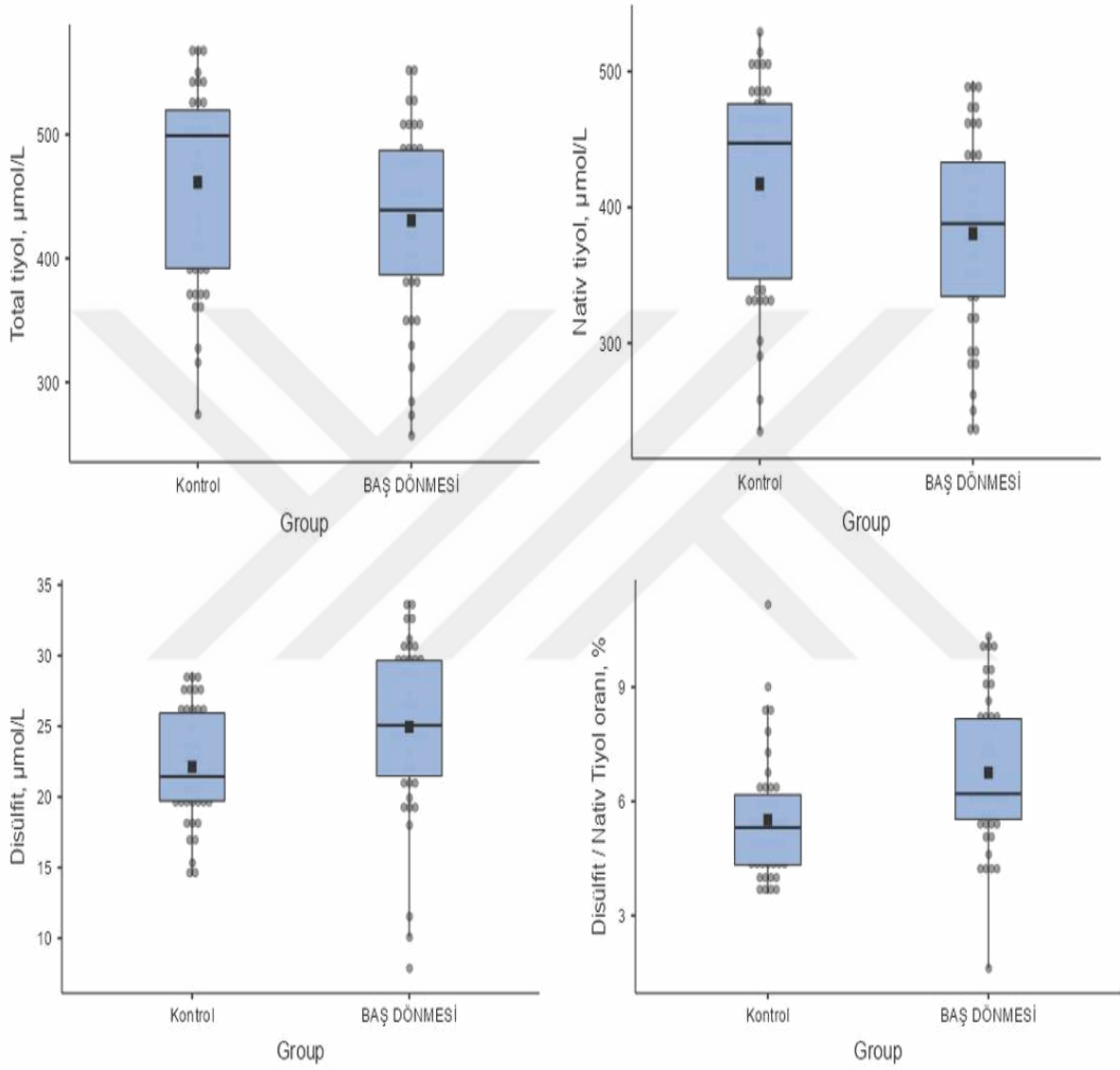
4.2. HÜCRE DIŞI TİYOL-DİSÜLFİT DENGESİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hücre dışı SH-SS dengesi parametreleri olan TT, SH, SS ve SS/SH yüzde oranı değerleri, hasta grubu ve kontrol grubu için karşılaştırmalı olarak Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Hücre dışı tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin hasta grubu ve kontrol grubu için kutu grafikleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Hasta grubunda ortanca (Q1 - Q3) TT değerleri 439,1 (383,9 - 489,4 $\mu\text{mol/L}$) iken; kontrol grubunda 499,1 (390,7 - 519,9) $\mu\text{mol/L}$ idi. TT değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı ($p=0,047$). Hasta grubunda ortanca SH değerleri 388 (330,5 - 434 $\mu\text{mol/L}$) iken; kontrol grubunda 447,3 (340,3 - 479,4) $\mu\text{mol/L}$ idi. SH değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı ($p=0,021$). Hasta grubunda ortalama SS değerleri ($24,96 \pm 5,99$) kontrol grubuna ($22,13 \pm 3,93$) göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,012$). Hasta grubunda ortanca SS/SH yüzde oranı değerleri %6,2 (%5,51 - 8,2) iken; kontrol grubunda %5,31 idi. SS/SH yüzde oranı değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı ($p=0,001$).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının hücre dışı tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin sonuçları ve bu sonuçların birbirleriyle karşılaştırılması. Md (Q1-Q3): ortanca (1. - 3. çeyrek değeri); $\bar{x} \pm \text{SD}$: ortalama $\pm$ standart sapma

		Kontrol (n=43)	Hasta (n=43)	p değeri
Total Tiyol; $\mu\text{mol/L}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	461,5 $\pm$ 78,6	430,6 $\pm$ 74,1	
	Md (Q1-Q3)	499,1 (390,7-519,9)	439,1 (383,9-489,4)	0,047
Nativ Tiyol (SH); $\mu\text{mol/L}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	417,3 $\pm$ 77,7	380,7 $\pm$ 71,7	
	Md (Q1-Q3)	447,3 (340,3-479,4)	388 (330,5-434)	0,021
Disülfid (SS); $\mu\text{mol/L}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	22,13 $\pm$ 3,93	24,96 $\pm$ 5,99	0,012
	Md (Q1-Q3)	21,45 (19,63-25,96)	25,07 (21,13-29,68)	
SS/SH yüzde oranı; %	$\bar{x} \pm \text{SD}$	5,51 $\pm$ 1,61	6,75 $\pm$ 1,96	
	Md (Q1-Q3)	5,31 (4,26-6,26)	6,2 (5,51-8,2)	0,001



Şekil 4.1. Hücre dışı tiyol-disülfid dengesi parametrelerinin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi. (Kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir)

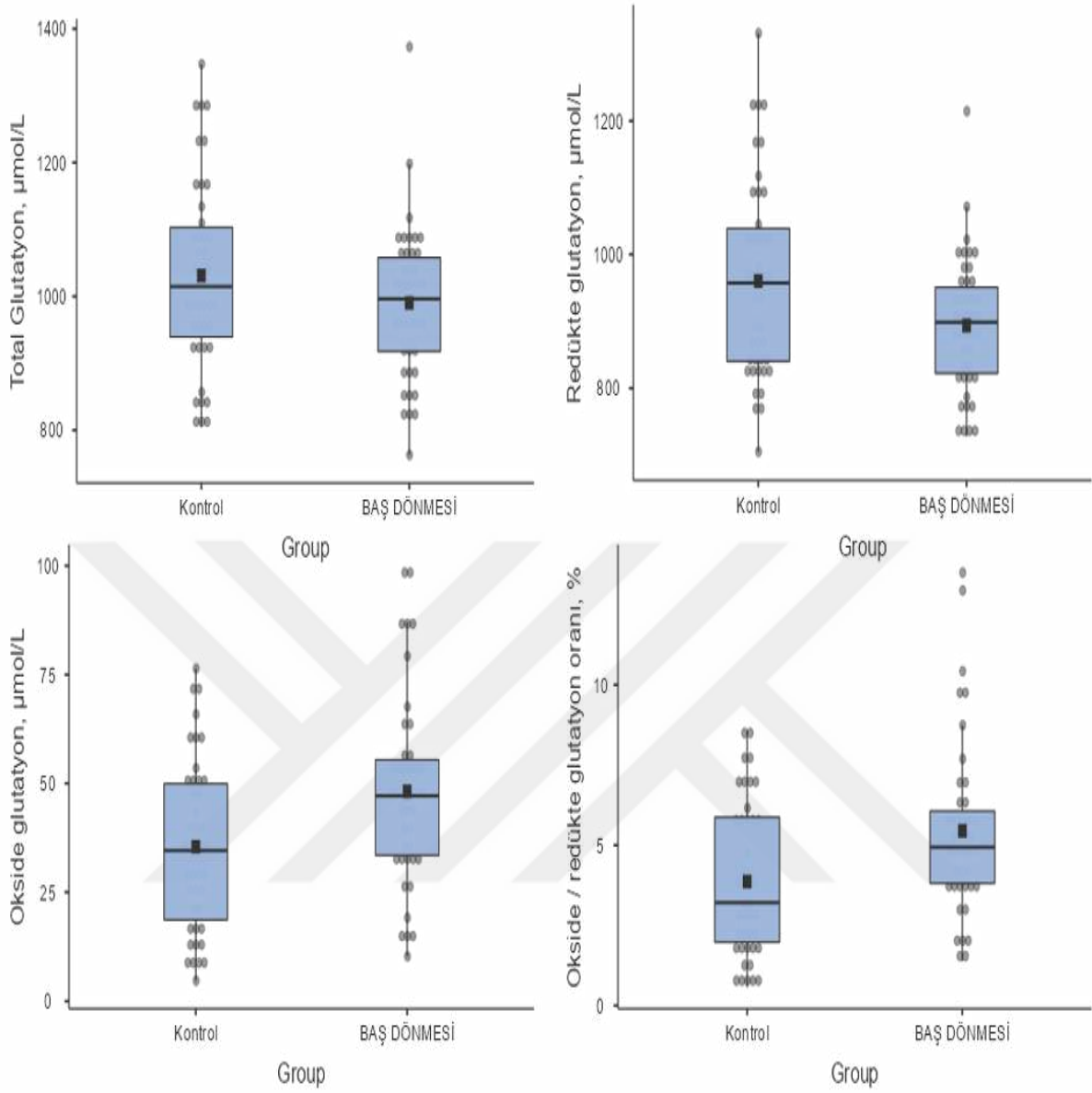
4.3. HÜCRE İÇİ OKSİDE-REDÜKTE GLUTATYON DENGESİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hücre içi GSH-GSSG dengesi parametreleri olan TGSH, GSH, GSSG ve GSSG/GSH yüzde oranı değerleri, hasta grubu ve kontrol grubu için karşılaştırmalı olarak Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Hücre içi GSH-GSSG dengesi parametrelerinin hasta grubu ve kontrol grubu için kutu grafikleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Hasta grubunun ortalama TGSH değeri ($990,1 \pm 112,4$) ile kontrol grubunun ortalama TGSH değeri ($1031,1 \pm 139,4$) arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,137$). Hasta grubunda ortalama GSH değerleri ($893,7 \pm 100,6$) kontrol grubuna ($960,2 \pm 147,2$) göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,017$). Hasta grubunda ortanca GSSG değerleri 47,13 (33,39 - 56,05 $\mu\text{mol/L}$) iken; kontrol grubunda 34,57 (17,06-49,96) $\mu\text{mol/L}$ idi. GSSG değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı ($p=0,009$). Hasta grubunda ortanca GSSG/GSH yüzde oranı değerleri %4,94 (%3,74 - 6,14) iken; kontrol grubunda %3,21 (%1,97 - 5,87) idi. GSSG/GSH yüzde oranı değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,010$).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının hücre içi GSH-GSSG dengesi parametrelerinin sonuçları ve bu sonuçların birbirleriyle karşılaştırılması. Md (Q1-Q3): ortanca (1. - 3. çeyrek değeri); $\bar{x} \pm \text{SD}$: ortalama $\pm$ standart sapma

		Kontrol (n=43)	Hasta (n=43)	p değeri
Total Glutasyon (TGSH); $\mu\text{mol/L}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1031,1 \pm 139,4$	$990,1 \pm 112,4$	0,137
	Md (Q1-Q3)	1014,8 (933,8-1109,7)	996,3 (914,3-1059,8)	
Redükte Glutasyon (GSH); $\mu\text{mol/L}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$960,2 \pm 147,2$	$893,7 \pm 100,6$	0,017
	Md (Q1-Q3)	957,4 (839,2-1045)	898,5 (820,2-950,6)	
Okside Glutasyon (GSSG); $\mu\text{mol/L}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$35,45 \pm 19,5$	$48,17 \pm 21,72$	
	Md (Q1-Q3)	34,57 (17,06-49,96)	47,13 (33,39-56,05)	0,009
GSSG/GSH yüzde oranı; %	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$3,87 \pm 2,37$	$5,45 \pm 2,72$	
	Md (Q1-Q3)	3,21 (1,97-5,87)	4,94 (3,74-6,14)	0,010



Şekil 4.2. Hücre içi GSH-GSSG dengesi parametrelerinin kutu grafiği (box plot) ile gösterimi. (Kutu grafiğinde ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri, minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir)

5. TARTIŞMA

BPPV en sık görülen periferik vestibüler hastalıktır ve tüm vertigo vakalarının yaklaşık %17-42'sini oluşturur (Bhattacharyya et al., 2017). BPPV, yatakta dönme veya başın geriye doğru eğilmesi gibi baş pozisyonundaki spesifik değişikliklerle tetiklenen ani, kısa vertigo ataklarıyla karakterizedir (Kim and Zee, 2014). Bu duruma otokoniaların utrikülden iç kulağın semisirküler kanallarına, özellikle de posterior semisirküler kanala yer değiştirmesi neden olur (Kim and Zee, 2014). BPPV'nin en belirgin semptomu, genellikle bulantı, kusma ve dengesizliğin eşlik ettiği dönme veya dönme hareketi hissi olan vertigodur (Kim and Zee, 2014). BPPV tanısı tipik olarak Dix-Hallpike manevrası ve roll testi gibi pozisyonel testler de dahil olmak üzere kapsamlı bir klinik öykü ve fizik muayeneyi içerir (Bhattacharyya et al., 2017). Bu pozisyonel testler, klinisyenlerin etkilenen semisirküler kanalı tanımlamasına ve BPPV tanısını doğrulamasına yardımcı olan karakteristik nistagmusu tetikler (Kim and Zee, 2014). BPPV için tedavi seçenekleri öncelikle, yer değiştirmiş otokoniyayı semisirküler kanallardan utriküle taşımayı amaçlayan Epley manevrası gibi kanalit yeniden konumlandırma manevraları odaklıdır (Cole and Honaker, 2022). Bazı vakalarda semptomları hafifletmek ve hasta konforunu artırmak için vestibüler baskılayıcılar veya antiemetikler gibi farmakolojik tedaviler reçete edilebilir (Bhattacharyya et al., 2017). BPPV genellikle iyi huylu bir durum olarak kabul edilir, ancak özellikle tedavi edilmediği takdirde kişinin yaşam kalitesini ve günlük işleyişini önemli ölçüde etkileyebilir (Kim and Zee, 2014). Tekrarlayan BPPV atakları yaygındır ve bireylerde belirli baş hareketleri veya pozisyon değişikliklerinin tetiklediği alevlenmeler yaşanabilir (Bhattacharyya et al., 2017). BPPV'nin kesin nedeni belirsizliğini korurken, kafa travması, viral enfeksiyonlar ve iç kulakta yaşa bağlı değişiklikler gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (Kim and Zee, 2014). Genel olarak BPPV, semptomları hafifletmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için etkili tedavi seçeneklerinin mevcut olduğu,

baş pozisyonundaki değişikliklerle tetiklenen epizodik vertigo ile karakterize sık rastlanan bir vestibüler bozukluktur (Muncie et al., 2017).

BPPV gelişiminde oksidatif stresin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (Sahin et al., 2018, Ozdemir et al., 2023, Gunizi and Savas, 2023), bununla birlikte BPPV'li hastalarda ve normal popülasyonu temsil eden kontrol grubunda hem hücre içi GSSG-GSH, hem de hücre dışı SH-SS dengelerinin beraber değerlendirildiği bir çalışma bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar yapılmamıştır. Bu hücre içi ve hücre dışı tiyol redoks sistem dengelerinin BPPV'li hastalardaki ve kontrol grubundaki durumlarının karşılaştırılması, oksidatif stresin BPPV gelişimindeki rolünün netleştirilmesine yardımcı olabilecektir.

BPPV'li hastalarda ve kontrol grubunda hücre içi GSSG-GSH ile hücre dışı SH-SS dengelerinin değerlendirildiği bu tez çalışmasında BPPV'li hastalarda antioksidan parametre düzeylerinin (GSH, SH) kontrol grubuna göre düşük, oksidan parametre düzeylerinin (GSSG, SS) ve oksidan/antioksidan oranlarının (GSSG/GSH, SS/SH) ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi. TT değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu ve hasta grubundaki TT değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. SH değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu ve hasta grubundaki SH değerlerinin daha düşük görüldü. SS değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu ve hasta grubundaki SS değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. SS/SH yüzde oranı değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu ve bu yüzdenin hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Hasta grubunun ortalama TGSH değerleri ile kontrol grubunun ortalama TGSH değerleri arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. Hasta grubunda ortalama GSH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. GSSG değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu ve hasta grubunda GSSG değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. GSSG/GSH yüzde oranı değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu ve hasta grubunda GSSG/GSH yüzde oranı değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgular, vücuttaki tiyol redoks sistem

dengelerinin bozulmasının BPPV patofizyolojisinde kritik öneme sahip olabileceğini göstermektedir.

BPPV'nin patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olabileceği daha önce gösterilmiştir (Sahin et al., 2018). BPPV'li hastalarda farklı antioksidanların düzeyleri değerlendirilmiştir. Xie ve arkadaşları, BPPV'li hastalarda serum albumin, bilirubin ve ürik asit düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir (Xie et al., 2020). Li ve arkadaşları, düşük serum SOD seviyelerinin yüksek BPPV riski ve BPPV nöksleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Li et al., 2020). Yuan ve arkadaşları, düşük serum albumin düzeylerinin BPPV ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Yuan et al., 2017). Özdemir ve arkadaşları, nükleik asit hasarının göstergelerinden olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, 8-hidroksiguanozin ve 8-hidroksiguaninin spot idrar seviyelerindeki artışının BPPV'li hastalarda oksidatif stres için biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (Ozdemir et al., 2023). Günizi ve Savaş ise düşük serum bakır ve çinko düzeylerinin antioksidan aktivitede azalmaya neden olarak BPPV'nin ortaya çıkma ihtimalini artırdığını öne sürmüşlerdir (Gunizi and Savas, 2023). Bütün bu çalışmalar, oksidanlar-antioksidanlar dengesinde antioksidanlar lehine bir bozulmanın BPPV patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Farklı yazarlarca yapılan pek çok çalışmada mevsimsel alerjik rinit, Bell paralizisi, obstrüktif uyku apnesi ve nazal polipozis gibi BPPV harici farklı baş ve boyun bölgesi patolojilerinde de SH düzeylerinin azaldığı raporlanmıştır (Ulusoy et al., 2016, Babademez et al., 2017, Dinc et al., 2017, Simsek et al., 2016). Ulusoy ve arkadaşlarının mevsimsel alerjik rinitli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, mevsimsel alerjik rinitli hastalarda alevlenme dönemlerinde SS, SH, SS/SH yüzdesi ve TT değerlerinin aynı hastaların asemptomatik dönemlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür, bu çalışmada asemptomatik dönemdeki hastalarda SH düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Ulusoy et al., 2016). Babademez ve arkadaşlarının Bell paralizisi olan hastalar üzerinde yaptığı

çalışmada, Bell paralizisi olan hastalarda SH ve TT değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük, SS değerlerinin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Babademez et al., 2017). Dinç ve arkadaşlarının obstrüktif uyku apnesine sahip hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda SH ve TT değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük, SS değerlerinin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (Dinc et al., 2017). Şimşek ve arkadaşlarının nazal polipozisi olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, nazal polipozisi olan hastalarda SH ve TT değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük, SS değerlerinin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir (Simsek et al., 2016). Erel ve Erdoğan tarafından yazılmış, tiyol-disülfid dengelerinin biyokimyasal ve klinik açıdan ele alındığı bir derlemede ise kardiyolojik, romatolojik, endokrin, gastrointestinal, oftalmolojik, enfeksiyöz, nörolojik, psikiyatrik, jinekolojik, dermatolojik, ürolojik ve diğer pek çok rahatsızlıkta tiyol-disülfid dengelerinde oksidanlar lehine bozulma olduğu aktarılmıştır (Erel and Erdogan, 2020). Bu tez çalışmasında da BPPV hastalarında hücre içi ve hücre dışı SH-SS dengelerinin SH aleyhine değişmesi ve SH gruplarının azalması, artmış oksidatif strese işaret etmekte ve buna bağlı oksidatif hasar meydana geldiği fikrini desteklemektedir. Bu bilgilerin beraber değerlendirilmesi hücre içi ve hücre dışı SH-SS dengelerinde SH aleyhine değişimin ve buna bağlı oluşan oksidatif hasarın, patofizyolojilerinin birbirinden bağımsız olduğu varsayılan birçok farklı hastalığın ortaya çıkmasında ortak bir yol olabileceğini ve bu dengeler ile ilgili bütün detayların tamamıyla aydınlatılması gerektiğini düşündürmektedir.

Literatürde birçok farklı rahatsızlıkta serum SH-SS ve TT seviyeleri ölçülmüş olup oksidatif stres çeşitli rahatsızlıkların patofizyolojileriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak bildiğimiz kadarıyla bu tez çalışması, BPPV'de hücre içi tiyol redoks sistem dengelerinin ele alındığı ilk

çalışmadır. Bu tez çalışmasında elde edilen GSH, GSSG, GSSG/GSH oranı ve TGSH verileri, Şahin ve arkadaşlarının BPPV patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olduğunu öne sürdükleri çalışmanın verilerini destekler niteliktedir (Sahin et al., 2018).

Tiyol grubu içeren moleküllerin antioksidan savunma dışında da birçok görevi bulunmaktadır. Tiyol gruplarının proteinler ile enzimlerin işlev görmelerinde ve üç boyutlu yapılarında, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde, detoksifikasyonda, sinyal aktarımında, apoptoziste ve hücrel uyarı mekanizmalarında çok kritik rolleri mevcuttur (Oliveira and Laurindo, 2018). Hücre içinde en bol bulunan tiyol grubu taşıyıcısı olan glutatyon ise antioksidan savunma dışında nükleotid ve protein sentezi, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, metabolitlerin konjugasyonu ve detoksifikasyon, hücre büyümesi ve bölünmesi, hücre yaşlanması ve ölümü, hücre farklılaşması, sitokin sentezi, mitokondriyal bütünlüğün korunması, sistein depolanması ve taşınımı, hücre içi indirgenme-yükseltgenme potansiyelinin oluşturulması, metilglioksaldan D-laktat oluşturulması, prostaglandin ve lökotrien sentezi gibi birçok metabolik olayda önemli göreve sahiptir (Halliwell et al., 2015). Bütün bu önemli görevlerinden ötürü, patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olduğu gösterilmiş BPPV gibi hastalıklardan muzdarip kişilerde tiyol replasmanı yapılması bu hastalıkların idare ve tedavilerinde değerlendirilmesi gereken bir fikir olabilir. Raghu ve arkadaşlarının oksidatif stres ile karakterize hastalıklarda vücuttaki L-sisteinin sentetik bir türevi ve glutatyon sentezi için sülfidril grubu sağlayan bir öncül molekül olan N-asetilsisteinin (NAC) terapötik rolünü inceledikleri bir çalışmada bu fikri destekleyen veriler ortaya çıkmıştır (Raghu et al., 2021). Literatürde oksidatif stresin patofizyolojisinde rol aldığı hastalıkların tedavisinde NAC kullanılmasının prognozu olumlu etkilediğini öneren başka çalışmalar da mevcuttur (Tardiolo et al., 2018, Zhang et al., 2018, Smaga et al., 2021). Bu tez çalışmasının bulgularının ve bu diğer çalışmaların verilerinin beraber değerlendirilmeleri, oksidatif stresin patofizyolojilerinde

önemli olduğu hastalıklarda NAC veya başka formlarda (lipoik asit vs.) tiyol replasmanı yapılmasının prognozu olumlu etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Bu tez çalışmasında, SH içeren bir diğer sistem olan yükseltgenmiş-indirgenmiş tiyoredoksin sistemi ve bu sistemlerle alakalı glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, tiyoredoksin redüktaz aktivitelerinin çalışılmamış olması çalışmanın sınırlılıklarından biridir. Ayrıca toplam antioksidan kapasite, E vitamini ve ürik asit gibi başka antioksidan sistem üyelerinin çalışılmamış olması da bu tez çalışmasının bir diğer sınırlılığıdır. Bu tez çalışması gibi tasarlanmış diğer çalışmalarda ne kadar fazla antioksidan sistem elemanı ölçülürse istatistiksel olarak bütüncül ve kapsayıcı olma durumu o kadar sağlanacaktır. Bunlar dışında hasta sayısının az olması ve hastaların sadece bir şehrin popülasyonundan seçilmiş olması nedeniyle hasta popülasyonumuzun homojen olması bu tez çalışmasının diğer bazı sınırlılıklarıdır. Daha sonraki çalışmalar çok merkezli ve yüksek hasta sayılarına ulaşarak gerçekleştirilebilir. Bu tez çalışmasının bir diğer sınırlılığı kesitsel olmasıdır, oksidatif stres ile BPPV'nin başlangıcı ve ilerlemesi arasındaki zamansal ilişkiyi aydınlatmak için boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında BPPV tanısı almış hastalar ve kontrol grubunda hücre içi GSH-GSSG ve hücre dışı SH-SS dengeleri ile belirlenen tiyol redoks sistemleri parametreleri ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır.

BPPV'li hastalarda oksidan parametre düzeylerinin (SS, GSSG) ve oksidan/antioksidan oranlarının (SS/SH, GSSG/GSH) kontrol grubuna göre yüksek, antioksidan parametre düzeylerinin (SH, GSH) kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür. Bu veriler BPPV'nin şu ana kadar tam olarak aydınlatılamamış patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

- ALISIK, M., ALISIK, T., NACIR, B., NESELIOGLU, S., GENC-ISIK, I., KOYUNCU, P. & EREL, O. 2021. Erythrocyte reduced/oxidized glutathione and serum thiol/disulfide homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*, 94, 56-61.
- ALISIK, M. & ISIK, M. U. 2021. The Relationship between Choroidal Thickness and Intracellular Oxidised-reduced Glutathione and Extracellular Thiol-disulfide Homeostasis at Different Stages of Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res*, 46, 367-372.
- ALISIK, M., NESELIOGLU, S. & EREL, O. 2019. A colorimetric method to measure oxidized, reduced and total glutathione levels in erythrocytes. *Journal of Laboratory Medicine*, 43, 269-277.
- ALVAREZ-MORUJO DE SANDE, M. G., GONZALEZ-AGUADO, R., GUERRA-JIMENEZ, G., DOMENECH-VADILLO, E., GALERA-RUIZ, H., FIGUEROLA-MASSANA, E., RAMOS-MACIAS, A., MORALES-ANGULO, C., MARTIN-MATEOS, A. J. & DOMINGUEZ-DURAN, E. 2019. Probable benign paroxysmal positional vertigo, spontaneously resolved: Incidence in medical practice, patients' characteristics and the natural course. *J Otol*, 14, 111-116.
- AMIR ASLANI, B. & GHOBADI, S. 2016. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sci*, 146, 163-73.
- ANDRABI, S. M., SHARMA, N. S., KARAN, A., SHAHRIAR, S. M. S., CORDON, B., MA, B. & XIE, J. 2023. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Adv Sci (Weinh)*, 10, e2303259.
- ARATANI, Y. 2018. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys*, 640, 47-52.

- BABADEMEZ, M. A., GUL, F., KALE, H., MUDERRIS, T., BAYAZIT, Y., ERGIN, M., EREL, O. & KIRIS, M. 2017. Thiol/disulphide homeostasis in Bell's palsy as a novel pathogenetic marker. *Clin Otolaryngol*, 42, 239-244.
- BALATSOURAS, D. G., GANELIS, P., ASPRIS, A., ECONOMOU, N. C., MOUKOS, A. & KOUKOUTSIS, G. 2012. Benign paroxysmal positional vertigo associated with Meniere's disease: epidemiological, pathophysiologic, clinical, and therapeutic aspects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 121, 682-8.
- BARNES, R. P., FOUQUEREL, E. & OPRESKO, P. L. 2019. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev*, 177, 37-45.
- BARRETT, K. E., BARMAN, S. M., BOITANO, S., BROOKS, H. L. & GANONG, W. F. 2012. *Ganong's review of medical physiology*, New York ; London, McGraw Hill Medical.
- BELINSKAIA, D. A., VORONINA, P. A., SHMURAK, V. I., JENKINS, R. O. & GONCHAROV, N. V. 2021. Serum Albumin in Health and Disease: Esterase, Antioxidant, Transporting and Signaling Properties. *Int J Mol Sci*, 22.
- BHATTACHARYYA, N., GUBBELS, S. P., SCHWARTZ, S. R., EDLOW, J. A., EL-KASHLAN, H., FIFE, T., HOLMBERG, J. M., MAHONEY, K., HOLLINGSWORTH, D. B., ROBERTS, R., SEIDMAN, M. D., STEINER, R. W., DO, B. T., VOELKER, C. C., WAGUESPACK, R. W. & CORRIGAN, M. D. 2017. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 156, S1-S47.
- BINDOLI, A. & RIGOBELLO, M. P. 2013. Principles in redox signaling: from chemistry to functional significance. *Antioxid Redox Signal*, 18, 1557-93.
- BIRBEN, E., SAHINER, U. M., SACKESSEN, C., ERZURUM, S. & KALAYCI, O. 2012. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 5, 9-19.

- BORDONI, B., MANKOWSKI, N. L. & DALY, D. T. 2024. Neuroanatomy, Cranial Nerve 8 (Vestibulocochlear). *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- BRONSTEIN, A. M. & PAVLOU, M. 2013. Balance. *Handb Clin Neurol*, 110, 189-208.
- BRUSS, D. M. & SHOHET, J. A. 2024. Neuroanatomy, Ear. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- CALIFANO, L., SALAFIA, F., MAZZONE, S., MELILLO, M. G. & CALIFANO, M. 2014. Anterior canal BPPV and apogeotropic posterior canal BPPV: two rare forms of vertical canalolithiasis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 34, 189-97.
- CASALE, J., BROWNE, T., MURRAY, I. V. & GUPTA, G. 2024. Physiology, Vestibular System. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- CENGİZ, D. U., DEMİR, İ., DEMİREL, S., CAN ÇOLAK, S., EMEKÇİ, T. & BAYINDIR, T. 2022. Investigation of the Relationship Between BPPV with Anxiety, Sleep Quality and Falls. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 60, 199-205.
- CHEN, G., LI, Y., SI, J., ZHAO, X., ZHANG, T., DAI, X. & YU, G. 2019. Treatment and recurrence of traumatic versus idiopathic benign paroxysmal positional vertigo: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol*, 139, 727-733.
- CINELLI, M. A., DO, H. T., MILEY, G. P. & SILVERMAN, R. B. 2020. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*, 40, 158-189.
- COLE, S. R. & HONAKER, J. A. 2022. Benign paroxysmal positional vertigo: Effective diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*, 89, 653-662.
- COSTANTINI, D. 2019. Understanding diversity in oxidative status and oxidative stress: the opportunities and challenges ahead. *J Exp Biol*, 222.
- CURTHOYS, I. S. 2020. The Anatomical and Physiological Basis of Clinical Tests of Otolith Function. A Tribute to Yoshio Uchino. *Front Neurol*, 11, 566895.
- DAVIES, M. J. 2016. Protein oxidation and peroxidation. *Biochem J*, 473, 805-25.

- DI MEO, S. & VENDITTI, P. 2020. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 9829176.
- DINC, M. E., OZDEMIR, C., AYAN, N. N., BOZAN, N., ULUSOY, S., KOCA, C. & EREL, O. 2017. Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope*, 127, E244-E250.
- DRIVER, E. C. & KELLEY, M. W. 2020. Development of the cochlea. *Development*, 147.
- EDLOW, J. A., CARPENTER, C., AKHTER, M., KHOUJAH, D., MARCOLINI, E., MEURER, W. J., MORRILL, D., NAPLES, J. G., OHLE, R., OMRON, R., SHARIF, S., SIKET, M., UPADHYE, S., LOJ, E. S., SUNDBERG, E., TARTT, K., VANNI, S., NEWMAN-TOKER, D. E. & BELLOLIO, F. 2023. Guidelines for reasonable and appropriate care in the emergency department 3 (GRACE-3): Acute dizziness and vertigo in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 30, 442-486.
- EL-SAIED, S., JOSHUA, B. Z., SEGAL, N., KRAUS, M. & KAPLAN, D. M. 2014. Sudden hearing loss with simultaneous posterior semicircular canal BPPV: possible etiology and clinical implications. *Am J Otolaryngol*, 35, 180-5.
- EREL, O. & ERDOGAN, S. 2020. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*, 50, 1728-1738.
- EREL, O. & NESELIOGLU, S. 2014. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*, 47, 326-32.
- FLIEGER, J., FLIEGER, W., BAJ, J. & MACIEJEWSKI, R. 2021. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials (Basel)*, 14.
- FUJII, J., HOMMA, T. & OSAKI, T. 2022. Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death. *Antioxidants (Basel)*, 11.

- GLORIEUX, C. & CALDERON, P. B. 2017. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol Chem*, 398, 1095-1108.
- GUCLUTURK, M. T., UNAL, Z. N., ISMI, O., CIMEN, M. B. & UNAL, M. 2016. The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *J Int Adv Otol*, 12, 101-5.
- GULCIN, I. 2012. Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Arch Toxicol*, 86, 345-91.
- GUNIZI, H. & SAVAS, H. B. 2023. An evaluation of trace elements and oxidative stress in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *PLoS One*, 18, e0277960.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. M. C. & GUTTERIDGE, J. M. C. 2015. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford, Oxford University Press.
- HANDY, D. E. & LOSCALZO, J. 2022. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med*, 188, 146-161.
- HE, J., YANG, X., MEN, B. & WANG, D. 2016. Interfacial mechanisms of heterogeneous Fenton reactions catalyzed by iron-based materials: A review. *J Environ Sci (China)*, 39, 97-109.
- HERNANDEZ, E. & J, M. D. 2024. Neuroanatomy, Nucleus Vestibular. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- HORNIBROOK, J. 2011. Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV): History, Pathophysiology, Office Treatment and Future Directions. *Int J Otolaryngol*, 2011, 835671.
- HUANG, R. & ZHOU, P. K. 2021. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 6, 254.

- ICHIJO, H. 2017. Onset time of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol*, 137, 144-148.
- IMAI, T. & INOHARA, H. 2022. Benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larynx*, 49, 737-747.
- INDO, H. P., YEN, H. C., NAKANISHI, I., MATSUMOTO, K., TAMURA, M., NAGANO, Y., MATSUI, H., GUSEV, O., CORNETTE, R., OKUDA, T., MINAMIYAMA, Y., ICHIKAWA, H., SUENAGA, S., OKI, M., SATO, T., OZAWA, T., CLAIR, D. K. & MAJIMA, H. J. 2015. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *J Clin Biochem Nutr*, 56, 1-7.
- INSTRUM, R. S. & PARNES, L. S. 2019. Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Adv Otorhinolaryngol*, 82, 67-76.
- JAKUBCZYK, K., DEC, K., KALDUNSKA, J., KAWCZUGA, D., KOCHMAN, J. & JANDA, K. 2020. Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski*, 48, 124-127.
- KANG, Q. & YANG, C. 2020. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*, 37, 101799.
- KANSU, L., AYDIN, E. & GULSAHI, K. 2015. Benign paroxysmal positional vertigo after nonotologic surgery: case series. *J Maxillofac Oral Surg*, 14, 113-5.
- KAO, W. T., PARNES, L. S. & CHOLE, R. A. 2017. Otoconia and otolithic membrane fragments within the posterior semicircular canal in benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope*, 127, 709-714.
- KAZMIERCZAK-BARANSKA, J., BOGUSZEWSKA, K., ADAMUS-GRABICKA, A. & KARWOWSKI, B. T. 2020. Two Faces of Vitamin C-Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients*, 12.

- KHAN, S. & CHANG, R. 2013. Anatomy of the vestibular system: a review. *NeuroRehabilitation*, 32, 437-43.
- KIM, H. J., PARK, J. & KIM, J. S. 2021. Update on benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol*, 268, 1995-2000.
- KIM, J. M., LEE, S. H., KIM, H. J. & KIM, J. S. 2022. Less talked variants of benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol Sci*, 442, 120440.
- KIM, J. S. & ZEE, D. S. 2014. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*, 370, 1138-47.
- KIM, M. B., HONG, S. M., CHOI, H., CHOI, S., PHAM, N. C., SHIN, J. E. & KIM, C. H. 2018. The Light Cupula: An Emerging New Concept for Positional Vertigo. *J Audiol Otol*, 22, 1-5.
- KURUTAS, E. B. 2016. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J*, 15, 71.
- LALWANI, A. K. & LALWANI, A. K. 2012. *Current diagnosis & treatment in otolaryngology, head & neck surgery*, New York, N.Y, McGraw-Hill Education LLC.
- LEE, H. J., JEON, E. J., LEE, D. H. & SEO, J. H. 2020. Therapeutic Efficacy of the Modified Epley Maneuver With a Pillow Under the Shoulders. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 13, 376-380.
- LEE, N. H., BAN, J. H., LEE, K. C. & KIM, S. M. 2010. Benign paroxysmal positional vertigo secondary to inner ear disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 143, 413-7.
- LEE, S. H. & KIM, J. S. 2010. Benign paroxysmal positional vertigo. *J Clin Neurol*, 6, 51-63.
- LI, J., WU, R., XIA, B., WANG, X. & XUE, M. 2020. Serum levels of superoxide dismutases in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Biosci Rep*, 40.
- LIANG, R. & GHAFARI, S. 2014. Stem cells, redox signaling, and stem cell aging. *Antioxid Redox Signal*, 20, 1902-16.

- LIGUORI, I., RUSSO, G., CURCIO, F., BULLI, G., ARAN, L., DELLA-MORTE, D., GARGIULO, G., TESTA, G., CACCIATORE, F., BONADUCE, D. & ABETE, P. 2018. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 13, 757-772.
- LOBO, V., PATIL, A., PHATAK, A. & CHANDRA, N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*, 4, 118-26.
- LU, S. C. 2013. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*, 1830, 3143-53.
- LUCAS, M., FREITAS, M., CARVALHO, F., FERNANDES, E. & RIBEIRO, D. 2020. Antioxidant and Pro-oxidant Activities of Carotenoids. *Plant Antioxidants and Health*, 1-27.
- LUSHCHAK, V. I. 2012. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids*, 2012, 736837.
- MAAS, B., VAN DER ZAAG-LOONEN, H. J., VAN BENTHEM, P. P. G. & BRUINTJES, T. D. 2020. Effectiveness of Canal Occlusion for Intractable Posterior Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 162, 40-49.
- MARIANELLI, P., BERTHOZ, A. & BENNEQUIN, D. 2015. Crista egregia: a geometrical model of the crista ampullaris, a sensory surface that detects head rotations. *Biol Cybern*, 109, 5-32.
- MARTEMUCCI, G., COSTAGLIOLA, C., MARIANO, M., D'ANDREA, L., NAPOLITANO, P. & D'ALESSANDRO, A. G. 2022. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*, 2, 48-78.
- MILLER, A. F. 2012. Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights. *FEBS Lett*, 586, 585-95.
- MITCHELL, S., VARGAS, J. & HOFFMANN, A. 2016. Signaling via the NFkappaB system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 8, 227-41.

- MULHALL, E. M., WARD, A., YANG, D., KOUSSA, M. A., COREY, D. P. & WONG, W. P. 2021. Single-molecule force spectroscopy reveals the dynamic strength of the hair-cell tip-link connection. *Nat Commun*, 12, 849.
- MUNCIE, H. L., SIRMANS, S. M. & JAMES, E. 2017. Dizziness: Approach to Evaluation and Management. *Am Fam Physician*, 95, 154-162.
- MURDIN, L. & SCHILDER, A. G. 2015. Epidemiology of balance symptoms and disorders in the community: a systematic review. *Otol Neurotol*, 36, 387-92.
- NAGY, P. 2013. Kinetics and mechanisms of thiol-disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways. *Antioxid Redox Signal*, 18, 1623-41.
- NUTI, D., ZEE, D. S. & MANDALA, M. 2020. Benign Paroxysmal Positional Vertigo: What We Do and Do Not Know. *Semin Neurol*, 40, 49-58.
- OESTREICHER, J. & MORGAN, B. 2019. Glutathione: subcellular distribution and membrane transport (1). *Biochem Cell Biol*, 97, 270-289.
- OLIVEIRA, P. V. S. & LAURINDO, F. R. M. 2018. Implications of plasma thiol redox in disease. *Clin Sci (Lond)*, 132, 1257-1280.
- OZDEMIR, O., ARAL, H., RUZGAR, H., ARSLAN, H. F. & YIGIT, O. 2023. Investigating the Role of Oxidative Stress in Benign Paroxysmal Positional Vertigo with Spot Urine. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 57, 54-60.
- PALMA, F. R., GANTNER, B. N., SAKIYAMA, M. J., KAYZUKA, C., SHUKLA, S., LACCHINI, R., CUNNIFF, B. & BONINI, M. G. 2024. ROS production by mitochondria: function or dysfunction? *Oncogene*, 43, 295-303.
- PARHAM, K. & KUCHEL, G. A. 2016. A Geriatric Perspective on Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *J Am Geriatr Soc*, 64, 378-85.

- PARHAM, K., LEONARD, G., FEINN, R. S., LAFRENIERE, D. & KENNY, A. M. 2013. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study. *Laryngoscope*, 123, 2834-9.
- PARK, S. K., KIM, S. Y., HAN, K. H., HONG, S. K., KIM, J. S. & KOO, J. W. 2013. Benign paroxysmal positional vertigo after surgical drilling of the temporal bone. *Otol Neurotol*, 34, 1448-55.
- PHANIENDRA, A., JESTADI, D. B. & PERIYASAMY, L. 2015. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*, 30, 11-26.
- RABBITT, R. D. 2019. Semicircular canal biomechanics in health and disease. *J Neurophysiol*, 121, 732-755.
- RAGHU, G., BERK, M., CAMPOCHIARO, P. A., JAESCHKE, H., MARENZI, G., RICHELDI, L., WEN, F. Q., NICOLETTI, F. & CALVERLEY, P. M. A. 2021. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol*, 19, 1202-1224.
- RAMOS-TOVAR, E. & MURIEL, P. 2020. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants (Basel)*, 9.
- ROOS, D. 2016. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull*, 118, 50-63.
- SAHIN, E., DEVECI, I., DINC, M. E., OZKER, B. Y., BICER, C. & EREL, O. 2018. Oxidative Status in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *J Int Adv Otol*, 14, 299-303.
- SAMAN, Y., ARSHAD, Q., DUTIA, M. & REA, P. 2020. Stress and the vestibular system. *Int Rev Neurobiol*, 152, 221-236.

- SEMCHYSHYN, H. M. & LOZINSKA, L. M. 2012. Fructose protects baker's yeast against peroxide stress: potential role of catalase and superoxide dismutase. *FEMS Yeast Res*, 12, 761-73.
- SFAKIANAKI, I., BINOS, P., KARKOS, P., DIMAS, G. G. & PSILLAS, G. 2021. Risk Factors for Recurrence of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. A Clinical Review. *J Clin Med*, 10.
- SHARIFI-RAD, M., ANIL KUMAR, N. V., ZUCCA, P., VARONI, E. M., DINI, L., PANZARINI, E., RAJKOVIC, J., TSOUH FOKOU, P. V., AZZINI, E., PELUSO, I., PRAKASH MISHRA, A., NIGAM, M., EL RAYESS, Y., BEYROUTHY, M. E., POLITO, L., IRITI, M., MARTINS, N., MARTORELL, M., DOCEA, A. O., SETZER, W. N., CALINA, D., CHO, W. C. & SHARIFI-RAD, J. 2020. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol*, 11, 694.
- SHARMA, G. N., GUPTA, G. & SHARMA, P. 2018. A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 28, 139-154.
- SIES, H. 2015. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*, 4, 180-3.
- SIES, H., BERNDT, C. & JONES, D. P. 2017. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*, 86, 715-748.
- SIMSEK, E., EREL, O., BICER, C. K. & CARLIOGLU, A. 2016. A novel method for determining the relation between nasal polyposis and oxidative stress: the thiol/disulphide homeostasis. *Acta Otolaryngol*, 136, 1180-1183.
- SKULACHEV, V. P. 2012. Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases. *J Alzheimers Dis*, 28, 283-9.

- SMAGA, I., FRANKOWSKA, M. & FILIP, M. 2021. N-acetylcysteine as a new prominent approach for treating psychiatric disorders. *Br J Pharmacol*, 178, 2569-2594.
- SU, L. J., ZHANG, J. H., GOMEZ, H., MURUGAN, R., HONG, X., XU, D., JIANG, F. & PENG, Z. Y. 2019. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 5080843.
- TALAAT, H. S., ABUHADIED, G., TALAAT, A. S. & ABDELAAL, M. S. 2015. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272, 2249-53.
- TALMUD, J. D., COFFEY, R., HSU, N. M. & EDEMEKONG, P. F. 2024. Dix-Hallpike Maneuver. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- TAN, B. L., NORHAIZAN, M. E., LIEW, W. P. & SULAIMAN RAHMAN, H. 2018. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Front Pharmacol*, 9, 1162.
- TARDIOLO, G., BRAMANTI, P. & MAZZON, E. 2018. Overview on the Effects of N-Acetylcysteine in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 23.
- TEKIN, S. & SEVEN, E. 2022. Assessment of serum catalase, reduced glutathione, and superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in keratoconus patients. *Eye (Lond)*, 36, 2062-2066.
- TESKEY, G., ABRAHEM, R., CAO, R., GYURJIAN, K., ISLAMOGLU, H., LUCERO, M., MARTINEZ, A., PAREDES, E., SALAIZ, O., ROBINSON, B. & VENKETARAMAN, V. 2018. Glutathione as a Marker for Human Disease. *Adv Clin Chem*, 87, 141-159.
- TIAN, C., JOHNSON, K. R., LETT, J. M., VOSS, R., SALT, A. N., HARTSOCK, J. J., STEYGER, P. S. & OHLEMILLER, K. K. 2021. CACHD1-deficient mice exhibit

- hearing and balance deficits associated with a disruption of calcium homeostasis in the inner ear. *Hear Res*, 409, 108327.
- TSUGAWA, S., NODA, Y., TARUMI, R., MIMURA, Y., YOSHIDA, K., IWATA, Y., ELSALHY, M., KUROMIYA, M., KUROSE, S., MASUDA, F., MORITA, S., OGYU, K., PLITMAN, E., WADA, M., MIYAZAKI, T., GRAFF-GUERRERO, A., MIMURA, M. & NAKAJIMA, S. 2019. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 33, 1199-1214.
- ULUSOY, S., AYAN, N. N., DINC, M. E., IS, A., BICER, C. & EREL, O. 2016. A new oxidative stress marker for thiol-disulphide homeostasis in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*, 30, 53-7.
- VAIRETTI, M., DI PASQUA, L. G., CAGNA, M., RICHELMI, P., FERRIGNO, A. & BERARDO, C. 2021. Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update. *Antioxidants (Basel)*, 10.
- VAN LAER, K., HAMILTON, C. J. & MESSENS, J. 2013. Low-molecular-weight thiols in thiol-disulfide exchange. *Antioxid Redox Signal*, 18, 1642-53.
- WALTER, M., SCHENKEVELD, W. D. C., GEROLDINGER, G., GILLE, L., REISSNER, M. & KRAEMER, S. M. 2020. Identifying the reactive sites of hydrogen peroxide decomposition and hydroxyl radical formation on chrysotile asbestos surfaces. *Part Fibre Toxicol*, 17, 3.
- WAN, Y., LI, Y. & SUN, J. 2023. The reliability of a subtype-determining questionnaire in efficient benign paroxysmal positional vertigo diagnosis in geriatrics. *Front Aging Neurosci*, 15, 1209342.
- WU, P., NIELSEN, T. E. & CLAUSEN, M. H. 2015. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci*, 36, 422-39.

- XIE, K. H., LIU, L. L., SU, C. Y., HUANG, X. F., WU, B. X., LIU, R. N., LI, H., CHEN, Q. Q., HE, J. S. & RUAN, Y. K. 2020. Low Antioxidant Status of Serum Uric Acid, Bilirubin, Albumin, and Creatinine in Patients With Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Front Neurol*, 11, 601695.
- YAMANAKA, T., SHIROTA, S., SAWAI, Y., MURAI, T., FUJITA, N. & HOSOI, H. 2013. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope*, 123, 2813-6.
- YAMANE, H., SUNAMI, K., IGUCHI, H., SAKAMOTO, H., IMOTO, T. & RASK-ANDERSEN, H. 2012. Assessment of Meniere's disease from a radiological aspect - saccular otoconia as a cause of Meniere's disease? *Acta Otolaryngol*, 132, 1054-60.
- YOO, H. & MIHAILA, D. M. 2024. Neuroanatomy, Vestibular Pathways. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- YOU, P., INSTRUM, R. & PARNES, L. 2019. Benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 4, 116-123.
- YOUNUS, H. 2018. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int J Health Sci (Qassim)*, 12, 88-93.
- YUAN, J., DAI, J., LI, W. A. & HU, W. 2017. Factors Associated with Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Chinese Case-Control Study. *Med Sci Monit*, 23, 3885-3889.
- ZHANG, Q., JU, Y., MA, Y. & WANG, T. 2018. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 97, e13087.
- ZHANG, W., XIAO, S. & AHN, D. U. 2013. Protein oxidation: basic principles and implications for meat quality. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 53, 1191-201.
- ZIAD, M., ZAHER, M. A. J. & SALEH, A. A. 2019. Nonenzymatic Exogenous and Endogenous Antioxidants. In: KUSAL, D., SWASTIKA, D., MALLANAGOUDA

SHIVANAGOUDA, B., VARAPRASAD, B. & TATA, S. S. (eds.) *Free Radical Medicine and Biology*. Rijeka: IntechOpen.

