



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**MENİERE HASTALARI VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE
GLİSEROL TESTİ İLE VEMP VE ODYOLOJİ BULGULARINDA
OLASI DEĞİŞİKLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Işıl ÖZ

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2012**



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**MENİERE HASTALARI VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE
GLİSEROL TESTİ İLE VEMP VE ODYOLOJİ BULGULARINDA
OLASI DEĞİŞİKLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Işıl ÖZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU**

**ANKARA
2012**

TEŞEKKÜR

Kulak, burun, boğaz eğitimimin en önemli aşamalarından olan asistanlık eğitimi sürecini bitirirken, emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım

Sayın Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU

olmak üzere, Doç. Dr. Erdinç AYDIN, Doç. Dr. H. Seyra ERBEK, Doç. Dr. S. Selim ERBEK, Doç. Dr. A. Fuat BÜYÜKLÜ ve Adana Başkent Hastanesi KBB ABD'de görev yapmakta olan tüm öğretim görevlilerine, eğitimime ve çalışmalarına olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışmanın ortaya çıkışındaki emeklerinden dolayı Odym. Sinem KAPICIOĞLU, Odym. Güldeniz PEKCAN, Odym. Nesrin ÖZTÜRK'e, istatistik konusunda yardımını esirgemeyen Gözde ÖZER'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Tolga ÖZ, aileme ve Özge ÖZER'e teşekkür ederim.

ÖZET

MENİERE HASTALARI VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE GLİSEROL TESTİ İLE VEMP VE ODYOLOJİ BULGULARINDA OLASI DEĞİŞİKLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Meniere hastaları ve sağlıklı kişilerde, ozmotik etkisi olan gliserolün oral olarak verilerek iç kulakta yaptığı etkinin, uyarılmış vestibüler miyojenik potansiyel cevapları bulgularında değişiklik yaratıp yaratmadığını değerlendirmek.

Plan: Prospektif, kontrol gruplu, klinik çalışma.

Yer: Başkent Üniversitesi KBB Kliniği

Hastalar: Kliniğimize 19 yaş üstü, baş dönmesi şikayeti ile başvuran ve tıbbi hikaye ve yapılan tetkikler sonucu tanı alan 29 Meniere hastası çalışmaya alındı. Hikayesinde vestibüler sistemle ilgili herhangi bir yakınması olmayan 10 gönüllü sağlıklı kişi, kontrol grubuna dahil edildi.

Yöntem: Çalışmaya dahil edilen Meniere hasta ve sağlıklı gruba, odyolojik tetkik ve VEMP testi yapılarak, ardından kiloya 1 gr olacak şekilde gliserol içirildikten hemen sonra ve birer saat arayla üç kez odyolojik tetkik ve VEMP testi yapılarak, gruplar arası cevaplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubunda 20 kulakta gliserol testi öncesi ve sonrası VEMP latensi ve amplitüd ortalama değerleri belirlendi. Kontrol grubu değerleri bazal alınarak, Meniere hasta grubunda hasta kulaklarda 9 hastada (%31) VEMP cevabı alınamadı, 5 hastada (%17.2) p13 latans, 8 hastada (%27.5) n23 latans uzaması ve 2 hastada (%6.8) amplitüd değerlerinde yükselme elde edildi. Gliserol testi 3. saat sonuçları karşılaştırıldığında, 9 hastanın 5'inde VEMP cevapları elde edildi. 2 hastanın p13 latans değeri, 5 hastanın n23 latans değerinde normal sınırlara düşüş gözlemlendi. Latans değerlerinde ve amplitüd değerlerindeki değişim oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık elde edildi. Meniere hasta grubu hasta kulaklarda gliserol testi sonrasında odyolojik değerlerde anlamlı yükseliş 20 hastada (%69) elde edildi.

Sonuç: Gliserol testinde elde edilen odyolojik verilerde, koklear endolenfatik hidropsu destekleyen anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Gliserol testi ile eş zamanlı yapılan VEMP testinde de anlamlı değerlerin elde edilmesi, sakküler hidropsu

desteklemektedir. Gliserol testi ile elde edilen VEMP değerlerinden elde sonuçlar odyolojik verileri destekleyici özellik taşıdığı düşünölmüştür.

Anahtar Sözcükler: Meniere hastalığı, Gliserol testi, Uyarılmış vestibüler miyojenik potansiyeller



ABSTRACT

GLYCEROL AFFECTS VESTIBULAR EVOKED MYOGENIC POTENTIALS AND ON THE PURE TONE HEARING IN MENIERE'S DISEASE

Objective: To document changes in vestibular evoked myogenic potentials in patients with Meniere's disease and normal volunteers before and after oral administration of glycerol.

Design: Prospective and controlled clinical study.

Settings: Baskent University Otorhinolaryngology Head and Surgery Department.

Patients: Twenty-nine study group subjects, over 19 year-old were chosen among patients admitted to the clinic with complain of vertigo. Control group consisted of 10 healthy volunteers.

Method: VEMP testing and the pure tone audiometry were performed before and 1, 2 and 3 hours following oral administration of 1 g/kg glycerol. Meniere's disease group was compared with control group.

Results: Mean of the latences and amplitudes in 20 normal subjects was determined. On the basis of this value, 9 patients (31%) revealed unilateral absence of VEMP. The results also yielded prolonged p13 latency in 5 patients (17.2%) and prolonged n23 latency in 8 patients (27.5%), decreased amplitude in 2 patients (6.8%) in Meniere's group. The VEMP results recovered in 5 patients (17.2%), 2 of the prolonged p13 latency and 5 of the prolonged n23 latency showed increase of the latences after glycerol administration. The difference between study and control groups was statistically significant. 20 patients showed positive results on the effected ear side in Meniere's disease group, after glycerol administration.

Conclusion: Results of audiologic data of glycerol test show positive association with cochlear endolymphatic hidrops. Glycerol test and VEMPs are both useful and support saccular hydrops. VEMP results of glycerol test have positive association with audiological outcomes of glycerol test.

Key Words: Meniere's disease, Glycerol test, Vestibular evoked myogenic response.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. VESTİBÜLER SİSTEM ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	2
2.1.1. Vestibüler Sistem Embriyolojisi	2
2.1.2. Vestibüler Sistem Anatomisi	3
2.1.2.1. Santral vestibüler yollar	9
2.1.2.2. Vestibüler sistem damarları	14
2.1.3. Vestibüler Fizyoloji	15
2.1.3.1. Periferik vestibüler sistem	15
2.1.3.2. Vestibüler sinir	18
2.1.3.3. Vestibüler refleksler	18
2.1.3.4. Santral Vestibüler Yollar	19
2.1.3.5. Vestibülospinal yollar	20
2.1.3.6. Serebellar- vestibülospinal yollar	21
2.2. MENİERE HASTALIĞI	22
2.2.1. Giriş ve tarihçe	22
2.2.2. Epidemiyoloji.....	22
2.2.3. Etiyoloji	23
2.2.4. Fizyopatoloji	24
2.2.5. Klinik	25
2.2.6. Laboratuvar Testleri.....	27
2.2.7. Tedavi	28
2.3. UYARILMIŞ VESTİBÜLER MİYOJENİK POTANSİYELLER (VEMP)	31
2.4. GLİSEROL TESTİ	33

3. MATERYAL ve METOD	35
3.1. MATERYAL.....	35
3.2. METOD	36
3.3. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME.....	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	62
7. REFERANSLAR.....	64



SİMGELER VE KISALTMALAR

AP	: Aksiyon Potansiyeli
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
dB	: Desibel
EMG	: Elektromiyografi
ENG	: Elektronistagmografi
ECochG	: Elektrokokleografi
Hz	: Hertz
LVST	: Lateral vestibülospinal traktus
MLF	: Medial longitüdüal fasikülüs
msn	: mili saniye
MVST	: Medial vestibülospinal traktus
SKM	: Sternokloidomastoid
SP	: Summasyon potansiyeli
SSO	: Saf ses ortalaması
VEMP	: Uyarılmış vestibüler miyogenik potansiyeller
VKR	: Vestibülokolik refleks
VOR	: Vestibülooküler refleks
µV	: mikrovolt

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Periferik vestibüler organlar ve innervasyonu	4
Şekil 2. Endolenf, perilenf ve BOS içeriği, iç kulak kesiti	5
Şekil 3. Utrikül ve sakkülün konumu	7
Şekil 4. Vestibüler titreşim tüylü hücreler	8
Şekil 5. Vestibüler çekirdeklerin afferent yolları	10
Şekil 6. Vestibüler çekirdeklerin efferent yolları	13
Şekil 7. Vestibüler son organların kanlanması	14
Şekil 8. Sağlıklı bireyde VEMP kaydı	32
Şekil 9. Odyometri cihazı ve kabini	37
Şekil 10. Odyometri kabini iç görünümü	37
Şekil 11. VEMP kayıtları sırasında hastanın baş pozisyonu ve elektrodların yerleşimi	39
Şekil 12. Çalışma grubunun, gliserol testi öncesi ve sonrası saf ses ortalamaları	42
Şekil 13. Kontrol grubunda sağlıklı bir gönüllünün gliserol testi öncesi normal VEMP grafiği	43
Şekil 14. Kontrol grubunda sağlıklı bir gönüllünün gliserol testi sonrası VEMP grafiği	44
Şekil 15a. Meniere hasta grubundan sol kulağı hasta olan bir kişinin gliserol testi öncesi VEMP grafiği. Solda VEMP cevabı yok. Sağda normal sınırlarda	46
Şekil 15b. Aynı hastada gliserol testi sonrası elde edilen VEMP cevapları grafiği	46
Şekil 16a. Meniere hasta grubundan sol kulağı hasta olan bir kişinin, gliserol testi öncesi VEMP grafiği. Solda VEMP p13 ve n23 latanslarında uzama mevcut. Sağ kulakta VEMP cevabı normal sınırlarda	48
Şekil 16b. Aynı hastada gliserol testi sonrası elde edilen VEMP grafiği. Her iki kulak latans ve amplitüd değerleri normal sınırlarda	48

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Amerikan Otolarengoloji Akademisi Meniere Hastalığı tanı kriterleri	26
Tablo 2. Çalışma grubunun yaş dağılımı	36
Tablo 3. Meniere hasta grubunun gliserol testi ile elde edilen odyolojik evreler, konuşmayı ayırt etme skorları yüzdeleri, saf ses işitmede anlamlı yükselme bulguları ve VEMP değerlerindeki anlamlı bulgular	51
Tablo 4. Kanal paralizisi olan hastaların odyolojik evreleri, VEMP amplitüd ve latans değerleri	52
Tablo 5. ECochG testi yapılan hastaların VEMP sonuçları ve odyolojik evreleri	53
Tablo 6. Meniere hasta grubu hasta kulakların, gliserol önce ve sonrası VEMP değerleri.....	54

1. GİRİŞ

Meniere hastalığı, endolenfatik hidropsun etkisi ile sakküler ve kohlear tüylü hücrelerde hasar meydana gelmesine bağlı olarak gelişen, işitme kaybı, vertigo, tinnitus ve kulakta dolgunluk hissi şikayetlerinin, bir ya da birden çoğunun varlığı ile seyreden periferik vestibüler bir hastalıktır. Endolenf miktarındaki artışın nedeni hala tartışmalı bir konudur. Endolenf salgısında artış ya da endolenf emiliminde azalma bu konu üzerinde tartışılan iki olasılıktır. Sakkul ve utrikül makülaları lineer akselerasyonun algılanmasını sağlayan periferik denge organlarıdır.

Bir dehidratasyon testi olan gliserol testi plazma ozmolaritesini arttırması nedeni ile Meniere Hastalığı tanısında kullanılan bir testtir. İşitme eşiklerini geçici olarak düzeltmektedir. Uyarılmış vestibüler miyogenik potansiyeller (VEMP), son yıllarda gittikçe artan sayılarda çalışmalar yapılan bir testtir. Şiddetli ses uyarını ile tonik olarak kasılı sternokleidomastoid (SKM) kas üzerindeki yüzeyel elektrodlerden kaydedilen kısa latensili elektromyogramdır. Yapılan pek çok çalışma ile bu potansiyellerin sakkülden kaynaklandığı ve vestibüler kökenli olduğu saptanmıştır. VEMP ile sakküler fonksiyonlar hakkında bilgi sahibi olmamız hastalığın seyri hakkında bilgi verebilmektedir.

Çalışmamızda, Meniere hastalarında, ozmotik etkisi olan gliserolün iç kulakta yaptığı değişikliklerin, sakkül üzerindeki etkisi neticesinde vestibüler sinirin inferior dalının etkilenmesi ile VEMP bulgularında değişiklik olup olmadığı değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VESTİBÜLER SİSTEM ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Vestibüler Sistem Embriyolojisi

Dış kulak I. Brankial arkten, orta kulak I. farengeal cepten ve iç kulak rhombensephalonun her iki yanındaki ektoderm'den gelişir. Mastoid kemik ve kafa tabanı kemikleri doğum sonrasında büyümeye devam eder. Kemik labirent ve orta kulak kemikçikleri ise epifizyal gelişme göstermeyen otik kapsül ile çevrilidirler.

İç kulağın embriyolojik gelişimi hamileliğin 4. haftasında başlayıp 25. haftasında tamamlanan kompleks bir süreçtir. Embriyo üçüncü haftanın sonunda, 2-4 mm büyüklüğüne ulaştığında, yüzeyel ektodermin kalınlaşması ile lamina otica meydana gelir. Lamina otikadaki derin hücreler mezenkime doğru invajine olarak nöral oluk ve iki tarafında akustiko-fasiyal tümsek ortaya çıkar. Yaklaşık 30. günde bunların birleşmesi ile iç kulak taslağı yüzey epitelden ayrılır ve veziküler otokisti meydana getirir. 4. Haftada bir yandan otik vezikül oluşurken diğer yandan nöral krestten ayrılan bir hücre grubu otik vezikül ile rhombencephalon arasında statoakustik ganglionu oluşturur. Dördüncü ve beşinci haftalarda statoakustik ganglion üst ve alt olarak ikiye bölünür. Spiral vestibüler ganglionları yapar. Bir taraf işitme duyusu için korti organına, diğer taraf ise denge duyusu için utrikulus ve duktus semisirkülarisin içine doğru ilerler.¹

Embriyo 8 mm olduğunda vestibüler ve koklear taslaklar birbirinden ayrılır. 14 mm büyüklüğünde, yaklaşık 6. Haftada vestibüler parçada poşlar görülmeye başlar ve bunların periferik parçalarından yarım daire kanalları meydana gelir. 7. Haftada embriyo yaklaşık 20 mm büyüklüğüne ulaştığında vestibüler parça utrikül ve sakküle bölünür ve 8. haftada erişkin iç kulak çaplarına erişilir. Utrikulus, sakkülüs ve endolenfatik keseyi birbirine bağlayan 'Y' şeklindeki kanal ortaya çıkar. Aynı zaman sürecinde koklea ve sakkülü birbirine bağlayan birleştirici kanal (duktus reuniens) da meydana gelmiştir. 9. haftada tüylü hücreler, sinir uçları ile sinapsını tamamlamış biçimde oluşumu tamamlanır.

Gestasyonun 6. haftasında oluşmaya başlayan yarım daire kanallarının 7. haftada ampullalarında zar labirentteki epitelden crista ampullaris meydana gelir. 11. Haftada maküladaki duysal epitel ve destek hücreleri ayrılır ve otolitler oluşur. 22. Haftada gelişme tam olarak tamamlanmış olur.

Maküla gelişimi 14 ile 16. haftalar arasında gelişir. Önce otik vezikülün iç yanı kalınlaşarak ortak makula oluşur. Sonra makula ikiye bölünerek üstte bulunanan utrikulus ve superior, horizontal kanalın makulaları ve altta bulunanan sakkülüs ve posterior yarım daire kanallarını meydana getirir.¹

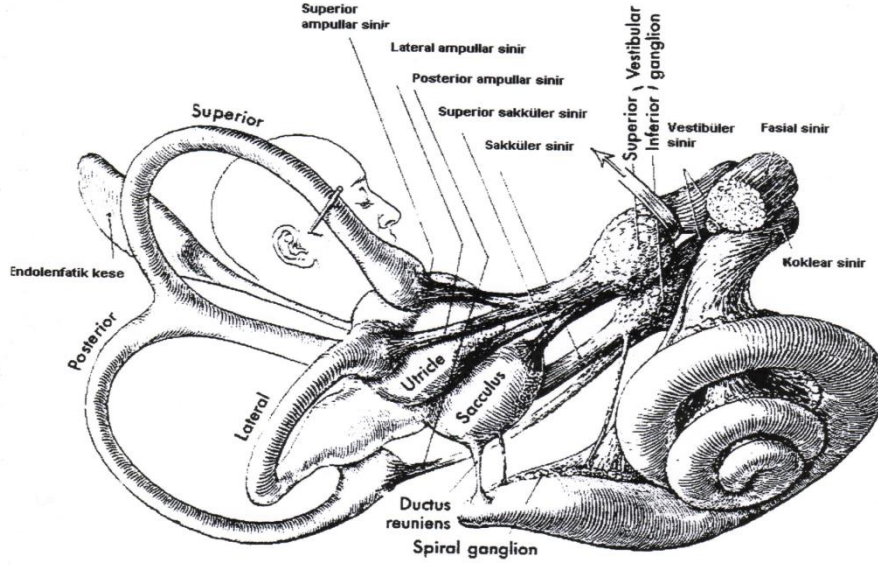
Kemik labirent gelişimi, otik vezikülün etrafındaki mezenşimin zamanla değişerek önce kıkırdak, daha sonra da kemik labirent (otik kapsül) oluşumu ile meydana gelir. Otik kapsül ondört kemikleşme noktası ile kemikleşir. Bu kemikleşme noktaları aynı zamanda meydana çıkmaz. Mezenşim dokusundaki yoğunlaşma endolenfatik kanal bölgesinde olmaz. 6. Haftanın başlaması ile yoğunlaşma başlar ve 6. ayın sonunda tamamlanır. Sadece iç kulak yolunu meydana getiren alan yumuşak kalır. Buradan 8. kranial sinir geçer.

Kemik labirent ile zar labirent arasında perilenfatik aralık oluşur. Perilenfatik aralıkta dört küçük cep vardır. Bunlar; periotik duktus, fissula ante-fenestram, fissula poste-fenestram ve perilenfatik duktustur. Periotik duktus ve perilenfatik duktus kafa içi ile birleşirler.

İç kulağın gelişmesini, beyin gelişmesiyle beraber düşünmek gerekir. Bu nedenle mikrosirkülasyonu bozan birçok hastalık iç kulağı da etkilemektedir.¹

2.1.2. Vestibüler Sistem Anatomisi

Vestibüler sistem petröz kemiğin içine yerleşmiş dengenin sağlanmasında görev alan bir organdır. Kulak kemik ve zar labirent olmak üzere iki parçadan meydana gelmektedir. Kemik ve zar labirent arası perilenf, zar labirentin içi ise endolenf sıvısı ile doludur (Şekil 1).²



Şekil 1. Periferik vestibüler organlar ve innervasyonu²

Vestibüler son organlar farklı planlarda konumlanmış üç semisirküler kanalla, horizontal planda utrikülde yer alan, vertikal planda ise sakkülde yer alan iki makuladan oluşur. Vertikal plandaki anterior ve posterior semisirküler kanallar, sagittal plana göre 45° açı ile konumlanmıştır. Horizontal semisirküler kanallar, önde ve horizontal planda 30° yukarıdadır.^{2,3}

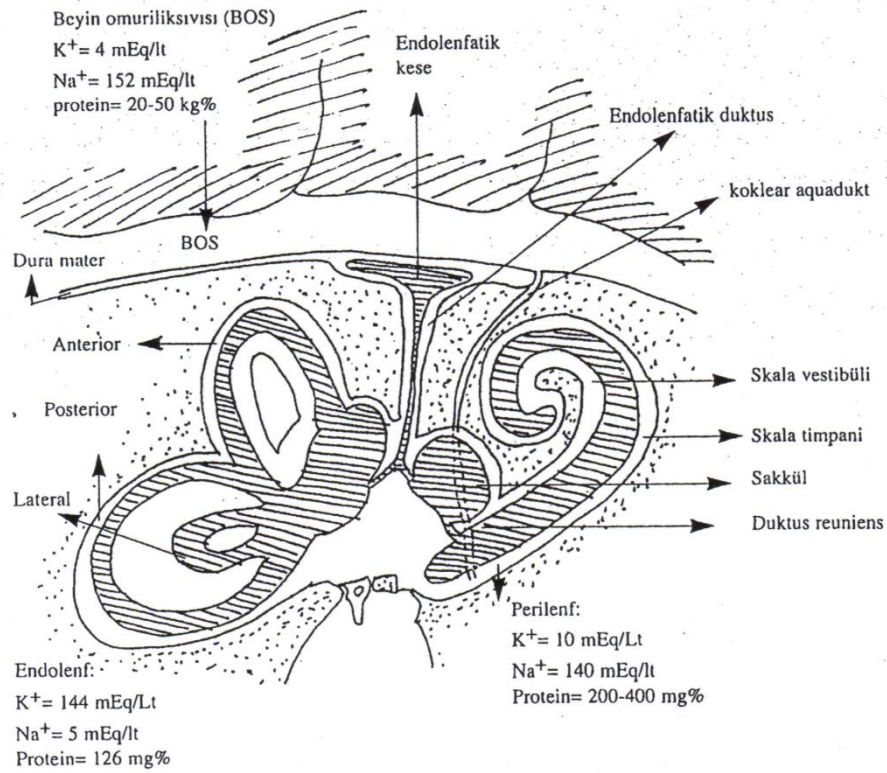
Vestibül, kemik labirentin en geniş kısmıdır. Koklea ve yarım daire kanallarının ortasında yer alır ve genişliği erişkinde 4 mm'ye ulaşır içerisinde recessus ellipticus ve recessus sphericus adında iki adet çukurluk bulunur. Recessus ellipticus arkada ve yarım daire kanallarına komşudur ve utrikulusu barındırır. Recessus sphericus ise önde ve uzundur, sakkulusu barındırır.⁴

Vestibüler aquaduktus, endolenfatik duktusu barındıran bir kanaldır. Medial posterior kranial fossadadır. Anteromedialde internal akustik kanal ve lateralde orta kulak boşluğu arasında yer alır. İçini kaplayan fibröz doku, içte vestibülün periferik dokusu ile dışta ise meninkslerle devam eder. Beyin omurilik sıvısı ile direkt temastadır. Anteriorunda yer alan koklea duktus reunisens ile vestibülle ilişkidir.²⁻⁵

Skala vestibüli vestibülün koklear duktusun ön kenarı boyunca devam etmesi ile oluşur. Helikotreman sonra skala timpani ile devam eder ve yuvarlak pencereye ulaşır. Baziller membran ve lamina spiralis ossea ile de komşuluk yapar.²⁻⁵

Koklear aquaduktus gerçek bir kanal niteliği taşımaz ve periotik doku ile doludur. Embriyonal hayatta açık olduğu ve sonradan kapandığı kabul edilir. Bazı çalışmalara göre, bazı kan hücrelerinin geçmesine olanak verecek bir açıklığı vardır.²⁻⁵

Kemik labirentin içi perilenf doludur. Kısmen BOS'tan ve kısmen de kandan oluştuğu sanılmaktadır. Perilenf hücre dışı sıvı niteliğindedir. Na⁺ iyonundan zengin, K⁺ iyonu ise düşük seviyededir. Perilenf bir ultrafiltrat niteliğinde sıvı olarak kabul edilmektedir. Protein miktarı BOS'tan yüksektir (Şekil 2).²⁻⁵



Şekil 2. Endolenf, perilenf ve BOS içeriği, iç kulak kesiti³

Zar labirentin içini endolenf doldurmaktadır. Yarım daire kanalları, utrikül, sakkül, endolenfatik duktus, endolenfatik kese ve skala media içerisinde endolenf vardır. Hücre içi sıvı niteliğindedir. K⁺ iyonları bakımından zengindir. Krista, makula ve stria vaskularis bölgesindeki dark hücreler tarafından salgılanır. Dark hücrelerin çoğunluğu endolenfatik kesede bulunmaktadır. Koklea ve endolenfatik kesede rezorbe olduğu kabul edilmektedir.²⁻⁵

Zar, yarım daire kanalları perilenfatik sıvı ile temastadır. Yarım daire kanalları utrikulustan başlar ve tekrar utrikulusa dönerler. Kanalların ortalama çapları 0,25 mm'dir. Her yarım daire kanalı utrikulusa ulaşmadan önce genişleyerek membranöz ampullayı oluşturur. Yaklaşık, 0.25 mm çapındadırlar. Yarım daire kanalı sensorinöral epiteliyumunu içerir.²⁻⁵

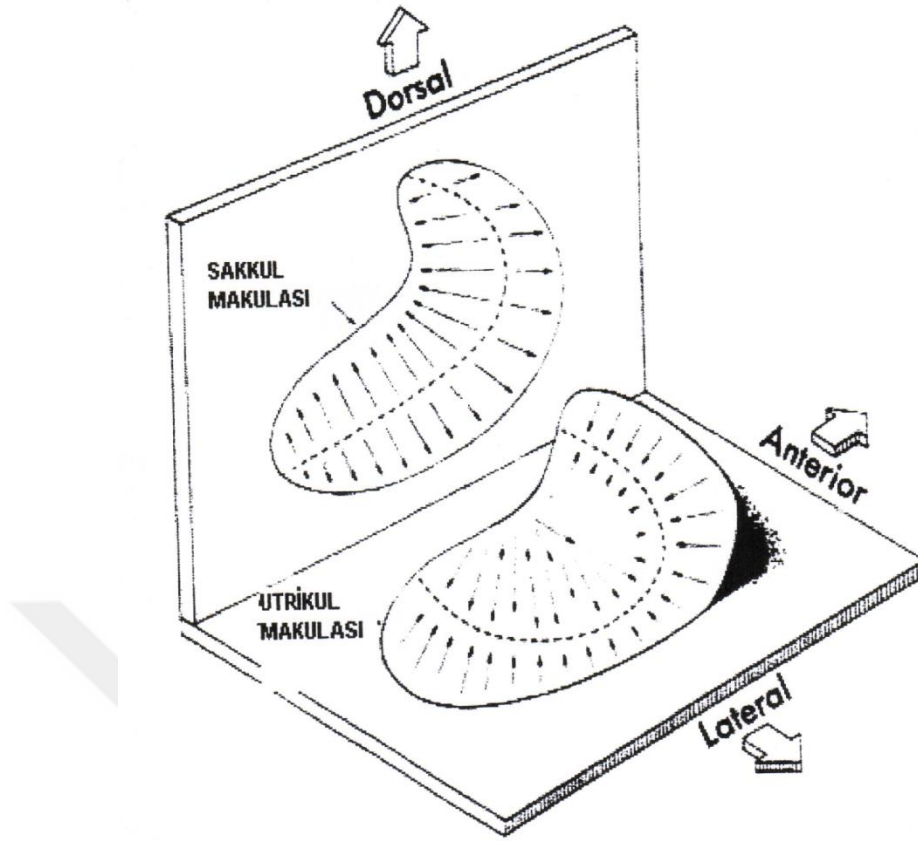
Utrikulus hafifçe düzleşmiş oval bir keseciktir. Ön ve dış bölümünde makula bulunur. Burası duyarlı epitel içerir ve yatay düzlemde yerleşmiştir. Ön duvarında, sakkulusla ve endolenfatik duktusla irtibatlı olan utrikulo-sakküler duktus çıkar.²⁻⁵

Sakkül oval biçimlidir ve makulası düşey konumdadır. Bu şekilde her iki makula birbirlerine dikey konumda bulunur (Şekil 3).²⁻⁵

Endolenfatik kese duranın iki yaprağı arasına yerleşmiş bir boşluktur. Yaklaşık 1x2 cm çapındadır. Petröz kemiğin kafa içine bakan kısmında yer alır.²⁻⁵

Endolenfatik duktus, iç tarafta utrikulo-sakküler duktus ile dış tarafta endolenfatik kese ile temastadır. Büyük bölümü, aquaduktus vestibüli içinde bulunur. Perilenfle çevrilidir.²⁻⁵

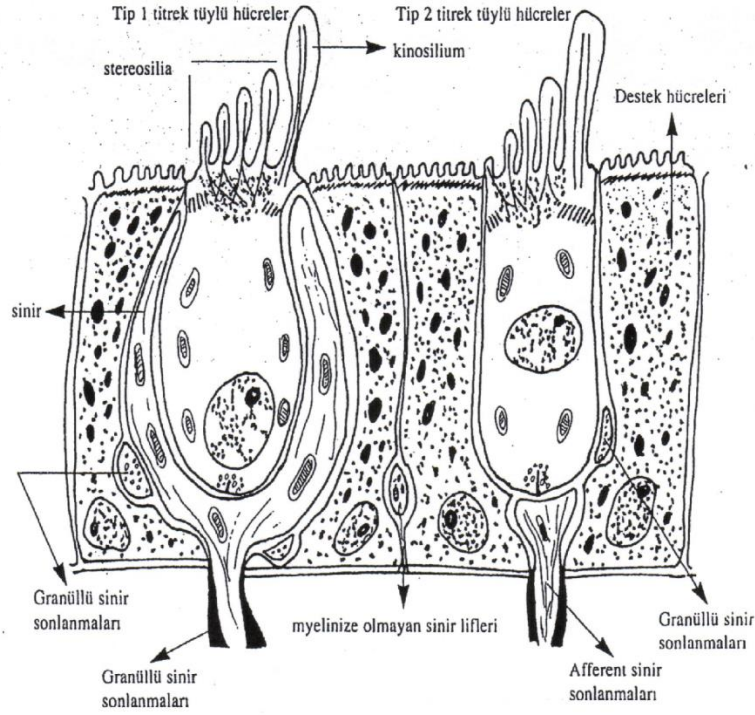
Ampullada krista, kupula, destek hücreleri, bağ dokusu, kan damarları ve sinirler vardır. Krista ampulanın uzun eksenine dik olarak yerleşmiştir. Periferik bölgede yer alan titreşim tüyleri uzun ve kupulanın içine gömülüdür. Santral bölgede ise kısa titreşim tüyleri serbest olarak bulunurlar. Kupula keratin bir ağ içinde yerleşmiş mukopolisakkaritten zengin bir kitledir. Kristadan başlayarak ampulanın tavanına kadar devam eder. Sıvı geçirmez "fluid-tight" bir şekilde utrikulus ile yarım daire kanalları arasındaki sıvı irtibatına olanak vermez. Endolenfle aynı özgül ağırlıktadır.^{2,3}



Şekil 3. Utrikül ve sakkülün konumu²

Makula yerçekimine duyarlı nöroepitel hücreler, destek hücreleri, kan damarları ve sinir lifleri ile bunun üzerine yerleşmiş otolitik membrandan oluşur. Nöroepitelyumda yer alan titretilen tüylü hücreler otolitik membranın içine gömülmüşlerdir. Otolitik membranın özgül ağırlığı yüksek ve kalsiyum karbonat kristallerinden oluşan otolitler bulunmaktadır. Membranın ortasında striola denilen bir çukurluk vardır.²⁻⁵

Vestibüler titretilen tüylü hücreler Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere 2 çeşittir. Tip 1 hücreler, testi biçiminde, nükleusları yuvarlak ve hücrenin tabanına yerleşmiştir. Sinir lifleri kalındır ve hücreyi çanak gibi içine oturtur. Tip 2 hücreler ise silindirik biçimindedir. Sinir lifleri hücre duvarında sonlanır. Kuvvetli uyarılara cevap verirler. Her iki tip hücrede de efferent sinir uçları, kaidede granül yaparak sonlanırlar (Şekil 4).²⁻⁵



Şekil 4. Vestibüler titre tüylü hücreler³

Hücrelerin üst uçlarında stereosilia ve kinosilium bulunur. Destek hücreleri bu iki tip hücre arasında ve sık olarak yer alır. Her iki tip hücrede de yaklaşık 30-100 stereosilia ve bir tane kinosilium bulunmaktadır. En uzunları kinosiliumdur ve kıvrılabilir özelliktedir. Çevresinde yerleşmiş dokuz adet iki tabakalı tübüler iplerden ve ortada iki adet tek tek yerleşmiş iplikten oluşur. Stereosilialar serttir ve iki tabakadan oluşur. Çevrede olan tabaka kutikular tabaka ile irtibatlı, içteki tabaka ise doğrudan hücre ile devam eder. Horizontal yarım daire kanalının kristasında kinosilium utrikulus tarafında, vertikal kanallarda ise utrikulustan uzak tarafta yerleşmiştir. Utrikulus makulasında kinosiliumlar striola tarafında yer alırlar. Sakkulus makülasında ise aksi tarafta yer alırlar. Bu nedenle polarizasyonları farklıdır (Şekil 3).²⁻⁵

Tip 1 ve 2 hücrelerden çıkan sinir lifleri Scarpa ganglionunda buluşurlar. Scarpa ganglionu internal akustik meatusun tabanında yer alır. Büyük ganglion hücreleri krista ve makulaların orta kısmından afferent innervasyon sağlarken, küçük ganglion hücreleri ise periferik kısımlarını innerve eder. Superior ve inferior olmak üzere iki parçaya ayrılır. Sinir her iki ganglionla ilişkili olarak iki daldan oluşur. Bunlar superior ve inferior vestibüler sinirlerdir.²⁻⁵

Superior vestibüler sinir, horizontal, anterior kristaları ve utrikular makulayı innerve ederken, inferior vestibüler sinir ise posterior kanal ve sakkul makulasını innerve eder. Bu dallar arasında anastomoz yapan lifler vardır. Voit anastomozu, superior vestibüler sinirden sakkulusun ön ve üst kısmı arasında, Oort anastomozu ise inferior vestibüler sinirden koklear sinire uzanmaktadır. Yine n. Intermedius ile vestibüler sinir arasında da parasempatik lifler taşıdığı varsayılan anastomozlar vardır.²

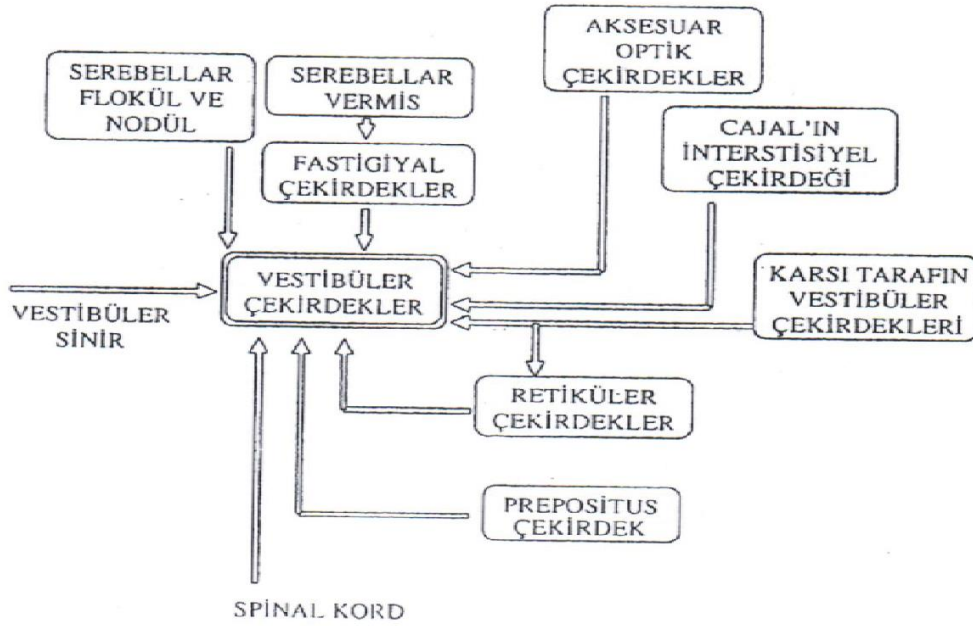
Vestibüler efferent sinir lifleri abducens nükleusunun lateralinde, ponsta fasiyal sinir dirseği hizasındaki 200 kadar nöron grubundan kaynaklanır. Bunlardan çıkan lifler, hem ipsilateral ve hem de kontralateral olarak dağılırlar (goldberg jm). Kontralateral lifler fasiyal genüs seviyesinde orta hattı geçer ve ipsilateral liflere katılarak beraberinde vestibüler nükleusun ventralinden geçerler. Bu noktada superior olivar kompleksten kaynaklanan efferentlerle birleşirler ve tüm efferentler vestibüler sinire katılır.^{2,3}

Superior servikal ganglionsından kaynaklanan postganglionik sinaptik lifler vestibüler son organları innerve ederler. Perivasküler ve non vasküler olmak üzere iki tür sinaptik lif vardır. Non vasküler sinaptik lifler myelinli afferent lifler arasında seyrederler. Bu lifler, vestibüler ganglion hücrelerinin yanında, ganglionun distalinde ya da sensöryal epitelin altında serbest olarak sonlanırlar. Fonksiyonel rolleri henüz bilinmemektedir.^{2,3}

2.1.2.1. Santral vestibüler yollar

Vestibüler sinir, beyin sapına pontomedullar birleşim yerinin ventrolateralinden, internal akustik kanalda beraber seyir gösterdiği koklear ve fasiyal sinire yakın olarak girer. Beyin sapına girdikten sonra dorsomedialde seyrederken, inferior serebellar pedünkül ve trigeminal sinirin inen kolu arasından geçerek vestibüler nükleusa ulaşır. Nükleusa girdikten sonra vestibüler lifler rostral ve kaudale ilerleyen dallara ayrılır. Vestibüler nükleus ve serebellum olmak üzere beyinde iki büyük projeksiyon noktası vardır. Vestibüler sinirin bağlantıları vestibüler nükleusta son bulan primer vestibüler afferentlerin kollateralleri ile meydana gelir.²⁻⁵

Primer vestibüler afferentler serebellar korteksin medial yüzündeki granüler tabakada sonlanırlar ve fastigial nükleusa kollateraller gönderirler. Fastigial nükleus vermisten gelen inputları alan derin serebellar nükleustur. Serebrallar kortekse olan bağlantıların büyük bir bölümü vermisin kaudal lobül kısmına olur ve serebellumun bu bölgesinin baş ve göz hareketlerini koordine ettiği düşünülmektedir. Serebellar korteksin posterior vermisteki Purkinje hücreleri fastigial nükleus ya da vestibüler nükleusla bağlantılıdır (Şekil 5).



Şekil 5. Vestibüler çekirdeklerin afferent yolları³

Vestibüler nükleus klasik olarak superior, medial, lateral ve inferior olmak üzere dört bölgesel alt gruba ayrılır, pek çok da minör hücre grubu vardır. Superior vestibüler nükleus vestibüler kompleksin dorsal ve rostralinde yerleşmiştir ve bu nükleusun asıl olarak vestibülooküler refleks (VOR) yollarını içerdiği düşünülmektedir.^{3,6}

Lateral vestibüler nükleus anatomik ve fonksiyonel özelliklerine göre dorsal ve ventral olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Dorsal lateral vestibüler nükleus (Deiters nükleusu) lateral vestibülospinal traktı (LVST) oluşturan nöronları, ventral lateral vestibüler nükleus ise, vestibüloküler yolları, medial vestibülospinal traktı (MVST) ve vestibülotalamik yolları oluşturan nöronları içerir.^{2,3}

Medial vestibüler nükleus, beyin sapında rostokaudalde, abducens nükleusundan hipoglossus nükleusuna kadar uzanır. Fonksiyonel olarak rostral ve kaudal bölge olmak üzere ikiye ayrılır. Inferior vestibüler nükleus rostralde ventral lateral vestibüler nükleusla birleşir ve vestibüler komplekste kaudale en fazla uzanan nükleustur. Bu nükleus otolitik organları innerve eden afferentlerin ilk alıcılarından biridir. Bu bölgedeki bazı nöronlar vestibülospinal yollarla bağlantılıdır.^{3,7}

Aktiviteleri öncelikle otolitik organlarla ilgili olan hücrelerin daha çok dorsal lateral ve inferior vestibüler nükleusta, aktiviteleri yoğunlukla semisirküler kanallarla ilgili olan hücrelerin ise daha çok ventral lateral, superior ve medial vestibüler nükleusta olduğu tespit edilmiştir.² Çalışmalar vestibüler son organları innerve eden afferentlerin vestibüler nükleustaki aynı hücrelerle direkt olarak bağlantılı olmadığını, vestibüler nükleustaki her bir hücrenin aktivitesinin de direkt olarak tek bir son organla ilişkili olmadığını gösterilmiştir.⁸ Bu bulgular, farklı vestibüler son organlardan gelen inputlarda vestibüler nükleer hücrelerin fonksiyonel bir konverjansı olduğunu düşündürmektedir.

Vestibüler nükleustaki pek çok nöron vestibüler sinirden direkt gelen inputu kabul etmemektedir. Vestibüler nükleustaki bir grup hücre vestibüler nükleustan gelen direkt inputları almamakta ancak kontralateral vestibüler sinirden gelen uyarıyı cevaplandırmaktadır.^{2,3}

Vestibüler nükleustaki hücrelerin baş hareketlerine olan duyarlılığı, vestibüler son organların bilateral aktivitesine bağlıdır. Tek bir vestibüler nükleusun kesilmesi, tek tarafta vestibüler nükleer nöronların baş hareketine olan duyarlılığını azaltır, ancak aynı zamanda vestibüler nükleuslar arasındaki çapraz yolların, vestibüler nükleer nöronların fizyolojik duyarlılığındaki önemli katkısını akla getirir. Fonksiyonel olarak, vestibüler nükleuslar arasındaki çapraz bağlar tek taraflı vestibüler lezyonda oluşan adaptasyonun gerçekleşmesinde önemli bir göreve sahiptir. Birçok vestibüler nükleer nöron, baş hareketi yokken bile spontan bir ateşleme hızına sahiptir ve birçok vestibüler fonksiyon bilateral olarak organize edilmiştir.^{2,3,9}

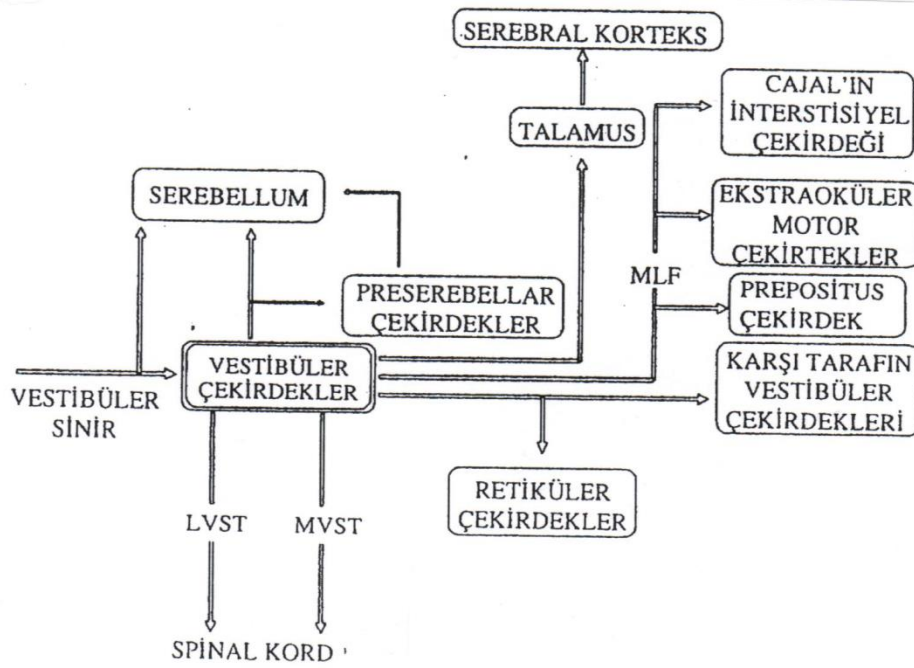
Vestibüler nükleusta diğerine oranla meydana gelen spontan ateşleme hızındaki dengesizlik, bunun santral olarak baş hareketi şeklinde algılanmasına ve refleks yolların disfonksiyonel olarak çalışmasına neden olur. Tüm bu bulgular vestibüler

çapraz bağların iki tarafın outputları arasındaki dengeyi sağlamada önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Vestibüler sinir vestibüler nükleusun tek input kaynağı değildir. Beyin sapının ve serebellumun pekçok bölgesinin vestibüler nükleusla bağlantısı vardır.^{2,3}

Vestibüler nükleus çevresindeki beyin sapından, fastigial nükleustan, flokkulonodüler lobdan vestibüler nükleusa pekçok nonvestibüler inputlar gelir. Ayrıca vestibüler nükleusa, spinal korddan, orta beyin ve kaudal diensefalonda yerleşmiş nükleuslardan inputlar gelir. Vestibüler nükleusa gelen nonvestibüler inputlardan biri vizüel sistemden gelenlerdir. Semisirküler kanalların düşük frekanslı hareketlere olan duyarlılıkları daha azdır. Buna karşılık vizüel sistem son derece düşük frekanslı harekete bile duyarlıdır. Beyin, labirentten gelen bilgilerin eksikliğini gidermek için vizüel bilgileri kullanır.²⁻⁶

Vestibüler nükleusa gelen nonvestibüler afferentlerin diğer bir önemli kaynağı da servikal spinal korddur. Spinal kordla bağlantıları olan dorsal lateral vestibüler nükleus, buradan gelen inputları alır.² Ekstraoküler motor nükleusla bağlantıları olan ventral lateral ve medial vestibüler nükleuslarda servikal spinal korddan gelen inputları alır. Bu inputlar servikal oküler refleks oluşumunda önemlidir. Servikal oküler refleks, özellikle de labirentte bir hasar olduğunda baş hareketleri sırasında bakışı stabilize etmek için VOR'e yardımcı olur.²⁻⁹

Vestibüler nükleus beyin sapı, serebellum ve spinal kordun birçok bölgesi ile bağlantılıdır. Vestibüler nükleus içindeki ara bağlantılar sadece çapraz bağlardan ibaret olmamakta, aynı taraf vestibüler nükleuslar arasında da bağlantılar olmaktadır. Bu ara bağlantıların bir bölümü majör efferent yolların kollateralleri ile oluşur. Dorsal lateral vestibüler nükleus hariç tüm vestibüler nükleusların serebellumla bağlantısı vardır. Vestibüloserebellar yolların bağlantılı olduğu bölgeler serebellar vermis, flokkulonodüler lob ve fastigial nükleustur (Şekil 6).⁷



Şekil 6. Vestibüler çekirdeklerin efferent yolları²

Serebellumun bu bölgelerinin aksiyel kas sistemi, başın ve gözün hareketlerinin koordinasyonundan sorumlu olan alanlar olduğu düşünülmektedir. Serebellar korteksin outputları parasagittal efferent şeritlerle düzenlenir. Vermiste dorsal lateral vestibüler çekirdekle bağlantısı olan parasagittal kortikal şerit vardır ve LVST'yi meydana getirir.²⁻⁵

VOR'un fonksiyonu iki taraflı çalışır. Ekstraoküler kasların uyarıcı vestibüler yolları ateşleme hızını arttırırsa, baskılayıcı yollar ateşleme hızlarını düşürürler. VOR'un ortaya çıkışında vestibüler nükleustan ekstraoküler kaslara olan direkt bağlantılar tek yol değildir, buna katkıda bulunan indirekt bağlantılar vardır. Bu indirekt bağlantılarda rolü olan nükleuslar refleksin oluşumu yanında bakış stabilizasyonunda da rol oynarlar.²⁻⁵

MVST bakış stabilizasyonunda role sahip ikinci efferent vestibüler yoldur. Bu yol medial ve ventral longitudinal fasikulus (MLF) vasıtasıyla bilateral olarak bağlanır. MVST'nin fonksiyonu pasif baş hareketlerini engelleyecek boyun kası kontraksiyonunu sağlayarak başı stabilize etmektir.²⁻⁵

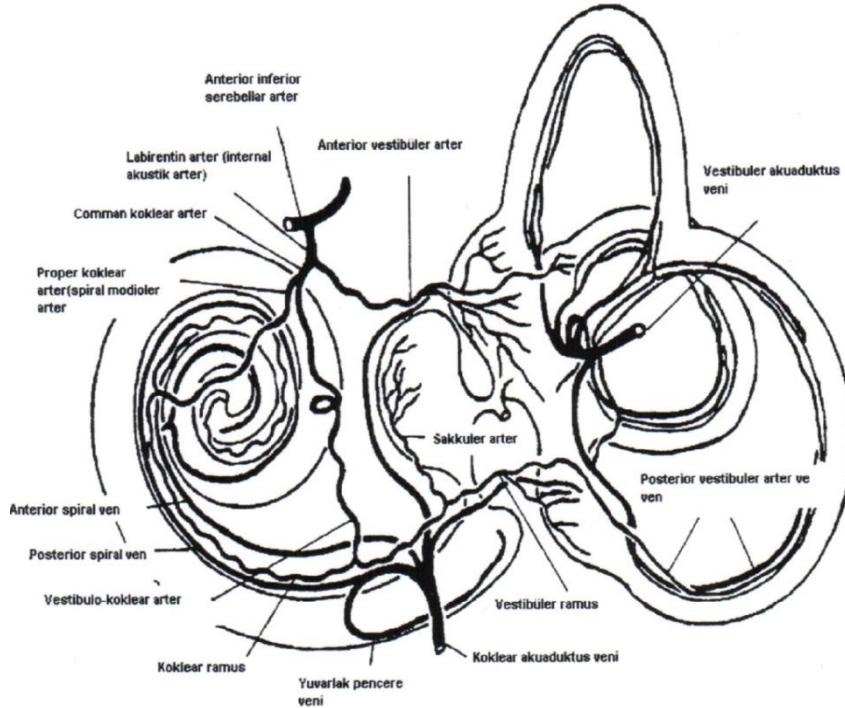
LVST ise postural dengenin sağlanmasında önemli rol oynar. Bu yol dorsal lateral vestibüler nükleustan başlar, ipsilateral spinal kord ventral boynuzunda sonlanır.

LVST özellikle başın eğilmesine hassastır, tonik olarak aktiftir. Postural ekstansör motor nöronları kuvvetle uyarıcı input sağlar. Unilateral labirentin lezyonlarda, bu tonik uyarıcı input azalır ve özellikle görsel ipuçları olmadığında lezyon tarafına düşmeye eğilim olur.²⁻⁵

2.1.2.2. Vestibüler sistem damarları

Baziller arter, anterior serebellar arter ya da superior serebellar arterden köken alan İnternal akustik (labirentin) arterden sağlanmaktadır. Labirentin arter iç kulağa gelince anterior vestibüler arter ve vestibülokoklear arter olmak üzere iki dala ayrılır. Vestibülokoklear arter de iki dala ayrılır. Koklear arter ve posterior vestibüler arter. Anterior vestibüler arter utrikulus superior ve horizontal kanallara ve sakkulusun küçük bir bölümünü kanlandırırken, posterior vestibüler arter posterior ampullayı ve sakkulusun büyük bölümünü kanlandırır (Şekil 7).^{2,3}

Vestibüler sistemin venöz kan akımı koklear vene, koklear aquadukt vene ve vestibüler aquadukt vene drene olur.^{2,3}



Şekil 7. Vestibüler son organların kanlanması²

2.1.3. Vestibüler Fizyoloji

Denge, periferik çeşitli organlardan gelen bilgilerin santral sinir sisteminde algılanması ve değerlendirilmesi sonucu bazı refleks yollar ile sağlanmaktadır. Vizüel, vestibüler ve proprioseptif sistem dengenin sağlanmasında en önemli üç bilgilendirme organıdır. Periferik çeşitli organlardan gelen bilgiler santral sinir sisteminde hazırlanır, değerlendirilir ve bazı refleksler yolu ile denge sağlanmaktadır.^{11,12}

Vestibüler sistemin en az üç çeşit görevi olduğu kabul edilmektedir: 1- Başın angüler ve lineer hareketlerini ve bu hareketlerdeki hızlanma ve yavaşlamaları santral sinir sistemine iletmek, 2- Göz kaslarını kontrol etmek ve bu yolla vizüel oryantasyonun sağlanmasına yardımcı olmak, 3- İskelet kaslarının tonusunu kontrol etmektir. Bu görevler refleksler yolu ile sağlanır. Aynı zamanda kişi alışılmadık bir takım koşullarla karşılaşırse dengesini bilinçli olarak da sağlayabilir.^{11,12}

Vestibüler sistem, periferik vestibüler sistem, vestibüler sinir ve vestibüler çekirdekler olmak üzere üç parçadan oluşmaktadır.

2.1.3.1. Periferik vestibüler sistem

Petröz kemik içerisinde yer alır. Baş hareketlerine duyarlıdır ve baş hareketlerini biyolojik sinyaller haline getirerek vestibüler sinir aracılığı ile hem serebelluma ve hem de vestibüler çekirdeklere iletmektedir.¹¹⁻¹⁵

Yarım daire kanallarındaki kupula, angüler hareketlere yani, dönme hareketlerine duyarlıdır. Yerçekimi hareketlerinden etkilenmez. Makülalardaki otokonial membran ise özgül ağırlığının büyük olması nedeni ile yer çekiminden etkilenmektedir.¹¹⁻¹⁵

Başın her çeşit pozisyon değişikliği 'sismik' kitle, titreşim tüyler, titreşim tüylü hücreler ve bağlantılı sinir liflerinde gelişen olaylarla kaydedilmektedir. Her çeşit angüler ve lineer hareketlerde etkilenen kitle, yarım daire kanallarında kupula ve otolitik

organda ise otolitik membrandır. 'Sismik' kitle bir mekanoreseptördür. 'Sismik' kitle içerisinde yer alan titreşim tüyleri kitle hareketinden etkilenerek çeşitli yönlerde hareket ederler. Beraberinde bu hareketler hücrelere de iletilmektedir. Titreşim tüylerinin hareketi hücre ile çevresindeki endolenf arasında bir elektriksel polarizasyon meydana getirir. Böylelikle transdüksiyon olayı ile elektriksel bir polarizasyona dönüşüm olmaktadır.¹¹⁻¹⁵

Endolenf aralığında, K^+ iyonları yüksekliği nedeniyle elektriksel yük meydana gelmekte ve endolenfatik potansiyel oluşmaktadır. Elektriksel potansiyel hücrelerin apikal bölgelerinde en yüksek, hücre tabanına doğru ise düşme eğilimindedir. Perilenfatik sıvı vestibüler fonksiyonlarda bir rol oynamaz.¹¹⁻¹⁵

Titreşim tüylü hücrelerin yanıtı hücrenin apikal kısmındaki membranın iyon değişimliliğinden etkilenir. Lityum, sodyum, rubidyum, cesium ve az miktarda kalsiyum, tetrametil, amonyum, asetikolin, kolin ve diğer iyonlar akım değişiklikleri için aracılık ederler. Sterosiliaların hareketi hücre membran kanallarını açar. Bunun için endolenfte az miktarda Ca^{+2} iyonu bulunması gerekmektedir. Ca^{+2} olmadığı zaman yerini stronsilyum iyonları alabilir. Hücre kanalları magnezyum, kobalt ve baryumla bloke edilir. Normal olarak istirahat halinde -60 mV'lık elektriksel yük saptanır. Hücre kanallarının açılması ya da kapanması ile bu değer 5-20 mV arasında değişmektedir. Akımın yönüne göre en fazla 40 mV'ye iner ve en fazla 64 mV'ye yükselir. Polarizasyon değişiklikleri titreşim tüylü hücrelerin sinaptik bölgelere doğru Ca^{+2} iyon akımı ile ortaya çıkmaktadır. Sinaptik veziküllerin hücre membranı ile kaynaşması sonucunu oluşturmaktadır. Normalde sabit bir K^+ iyon akımı vardır. Bu istirahat polarizasyonunu (Resting discharge) oluşturmaktadır.^{12,13}

Yarım daire kanallarının fonksiyonel görevi ilk kez, kaba anatomik görüntüsü ile 1842 yılında Flourens'in güvercinlerde bir kanalı açması ve o kanal düzleminde baş hareketlerine neden olmuştur.^{11,12} Endolenf hareketlerinin meydana geldiği kanal ile göz ve baş hareketleri arasındaki ilişki 1992 yılında Ewald tarafından ortaya konulmuştur. Bunlar Ewald kanunları adı altında toplanır. Üç Ewald kanunu vardır:¹⁷

- 1- Göz ve baş hareketleri, endolenf hareketlerinin meydana geldiği kanal düzleminde ortaya çıkar.
- 2- Lateral yarım daire kanalları için ampulopedal akım (utrikule doğru), ampulofugal akıma (utrikulden uzaklaşan) göre daha şiddetli yanıt doğurur.
- 3- Vertikal kanallar için ise etkili akım ampulofugal akımdır.

Bir akımın ampulopedal ve ampulofugal olmasının kinosilianın yerleşme yeri ile doğrudan ilişkisi vardır. Horizontal kanal kristasında kinosilia utrikulus tarafında yerleşmiş iken vertikal kanallarda ise utrikulustan uzakta bulunur. Sterosiliaların hareketi istirahat aktivitesini değiştirir. Eğer bu hareket kinosiliaya doğru ise istirahat aktivitesi azalır. Kinosiliadan uzaklaşır doğrultuda ise istirahat aktivitesi artar. Buna karşılık horizontal kanal kupulası ampulofugal bir hareket yaptığı için bu kanaldaki elektriksel aktivite düşer.^{11,17}

Otolit organlarda sensoriyel epitel durumu daha değişiktir. Otolit organlardaki sensoriyel epitel makuladır. Makula utrikulde yatay düzlemde, sakülde ise düşey düzlemde yerleşmiştir. Otolitik membran içinde çapları 0,5'ten 30 mikrona kadar değişen otolitler bulunur. Sayıları 8-10 arası değişmektedir. Başın yana eğilmesi ile otolitik membran ile aynı doğrultuda hareket ederler.^{11,12}

Otolitik membranın hareketinin titreşim tüyleri uyarabilmesi için en az 15 derecelik bir hareket yapması gereklidir. Otokonilerin hareketi de lineerdir. Titreşim tüylerin eksenine dik doğrultuda bir hareket ancak tüyleri uyarabilmektedir. Yer çekimi doğrultusunda titreşim tüyler eksenine doğrultusunda yapılan hareketler, titreşim tüylerdeki istirahat aktivitesini değiştirmez. Ancak, eksene açı yapan hareketler istirahat aktivitesinde değişiklikler meydana getirir. Önemli diğer bir nokta da striolanın durumudur. Striola otolitik membranın ortasında yer alan bir çukur çizgi biçimindedir. Kinosilianın yerleşme yerine göre etkili akım yönü değişir. Sakkulus ve utrikulus için duyarlılık yönü değişiktir. Sinir liflerine iletilen elektriksel yük değişimleri, iki hareketin meydana getirdiği elektriksel yük değişimlerinin toplamı olmaktadır.^{11,12,18}

2.1.3.2. Vestibüler sinir

Vestibüler sinir içerisinde 20,000 olarak varsayılan afferent lifler yanında efferent lifler ancak birkaç yüz lif olarak bulunmaktadır. Başlangıç yerleri ponsta fasiyal sinir çekirdeği yanında abducens sinir çekirdeğinin arka ve dış tarafında bulunur. Vestibüler sinir içinde hücrelere kadar gelirler.¹²

Vestibüler sinir kesilmesinden sonra efferent lifler dejenere olmazlar. Kolinerjik sinapsına benzer sinaps yaparlar. Başın hareketleri sırasında ortaya çıkan motor nöron yanıtlarını daha düzenli bir hale getirdikleri iddia edilmektedir.¹²

2.1.3.3. Vestibüler refleksler

Vestibüler reflekslerin temel elemanları, tüylü hücre, afferent bipolar nöron, internöron ve efektör nöronudur. İnsanda üç nöronlu reflekslerden önemli bir tanesi horizontal kanal-oküler refleksdir. Horizontal kanal planında saat yönünde bir angüler akselerasyon, sağ horizontal semisürküler kanal ampullasından gelen afferent sinirin ateşlenme hızında bir artışa neden olur. Bu afferent sinyal dorsal-lateral medullada yerleşmiş olan vestibüler nükleusa gelir. Bir internöron bu sinyali sol abducens nükleusundaki efferent bir nörona iletir. Sol lateral rektus kasının kontraksiyonu ile sol gözün sol tarafa doğru olan kompenzatuvar hareketi gerçekleşir. Ancak bu örnek VOR'u açıklamak için yeterli değildir. VOR çok daha kompleks bir yapıya sahiptir. Başın sağa hareketi ile sağ horizontal ampuller sinirin ateşleme hızında artışa karşılık, sol taraftaki aynı sinirin ateşleme hızında düşüş olur. Her iki kanaldan gelen afferent sinyallere karşılık farklı horizontal oküler kaslara aynı anda uyarıcı ve baskılayıcı sinyallerin gitmesi gerekir. Bazı vestibüler nükleus internöronları baskılayıcı iken bazıları uyarıcıdır. Ampuller siniden afferent sinyal geldiği zaman efektör sistemde çift etki yaratır, agonist grup kasları uyarırken, antagonistleri baskılar. ¹¹⁻¹⁵

Vestibüler reflekslerin üç önemli fonksiyonel rolü vardır:¹⁸

- Postürü korumak: Bu fonksiyonu sağlayan refleksler semisürküler kanal fonksiyonları ile değil makula fonksiyonları ile ilişkilidir.

- Hareket sırasında oküler stabilite ve dengeyi korumak için kaslarda geçici kontraksiyonlar üretmek: bu fonksiyonu sağlayan refleksler angüler akselerasyon sırasında semisürküler kanallar, lineer akselerasyon sırasında ise otolitik organlardan meydana gelmektedir. Doğal baş hareketleri her iki akselerasyonu da içerdiğinden vestibüler refleksler dengeyi korumak için kombine hareket ederler.
- Musküler tonusu korumak: Hem maküla, hem de kristalar bu fonksiyonda rol alır.

Günlük hayatta vücut dengesini ve postürünü korumak, labirentin dışında çok sayıda reseptör organ ve nöral merkezin rol aldığı kompleks bir fonksiyondur. Postural stabiliteyi sağlamak için vizüel, somatosensoryal ve propriyoseptif reflekslerin vestibüler reflekslerle bütünleşmesi gerekir. Doğal bir baş hareketi sırasında bakış stabilizasyonu vestibüler, boyun propriyoseptif ve vizüel inputların birbirleriyle karşılık sinerjistik ya da antagonist etkileşimlerinin bir kombinasyonu sonucu ortaya çıkar.¹¹⁻¹⁵

2.1.3.4. Santral Vestibüler Yollar

Vestibüler nükleus: Her iki labirentten gelen vestibüler sinyaller nükleusta diğer sensoryal sistemlerden gelen sinyallerle etkileşir. Vestibüler nükleustaki az sayıda nöronun direkt vestibüler bağlantıları vardır. Vestibüler sinirin intertisiyel nükleusu dışında birçok nöron servikal bölge, serebellum, retiküler formasyon, spinal kord ve kontralateral vestibüler nükleus gibi farklı bölgelerden afferentler alır.¹⁸ Vestibüler nükleustan efferent sinyaller bu farklı sistemlerin etkileşmesi ile ortaya çıkar.

Sekonder vestibüler nöronların klasifikasyonu: Vestibüler sinirin kısa bir elektrik sinyalle uyarılmasının ardından, sekonder vestibüler nükleusun monosinaptik uyarılan grup ve multisinaptik bağlantılarla uyarılan grup olmak üzere iki farklı grubu ayırt edilir. Sinir uyarımı ile vestibüler nükleustaki nöronların %75'i uyarılır ve bunların yarısı da monosinaptik olarak aktive olur. Bütün monosinaptik bağlantılar ipsilateral ve eksitatördür.^{12,13}

Sekonder vestibüler nöron basit bir fizyolojik sınıflama ile ikiye ayrılır. Başın ipsilateral rotasyonu ile tip 1 nöronlar eksite, tip 2 nöronlar inhibe olur. Tip 1 nöronlar ipsilateral primer afferentlerden monosinaptik olarak aktive olurken, tip 2 nöronlar retiküler formasyon ya da kontrateral tip 1 nöronlarla olan çapraz bağlantılarla aktive olurlar. Tip 1 nöronlar inhibitör ya da eksitatör olabilirler ancak tip 2 nöronlar daima inhibitördür.¹²⁻¹⁸

Dengeyle ilgili temel refleksler:

- Vestibülooküler refleks
- Vestibülospinal refleks

VOR baş hareketleri sırasında düz bakışı sabitlemek için ortaya çıkar. Göz retinadaki imajı sabitlemek için baş hareketinin tersi yönünde ancak aynı hızla hareket eder. Bu refleks başın hareketini anında santral sinir sistemine taşır ancak pozisyon hakkında bilgi vermez.¹²

VOR'un efektör organları ekstraoküler kaslardır, vestibülospinal refleksin ki ise yerçekimine karşı koyan kaslardır. Bunlar ekstansör boyun kasları, gövde ve ekstremitelerdir.^{11,12}

2.1.3.5. Vestibülospinal yollar

Sekonder vestibüler nöronlar LVST, MVST ve retikülospinal trakt olmak üzere üç büyük yolla spinal anterior boynuz hücrelerini aktive ederler. İlk ikisi vestibüler nükleustan direkt olarak, üçüncüsü ise vestibüler uyarımla etkilenen retiküler formasyon nöronlarından ortaya çıkarlar. Serebellum bu yollarla bağlantı içerisindedir.¹²

Lateral vestibülospinal trakt: Lateral vestibüler spinal traktın büyük bir bölümünün lateral vestibüler nükleustaki nöronlardan kaynaklandığı kabul edilir. Spinal korda, lifler ipsilateral lateral funikulusun ventral yarısı ve ventral funikulusun lateral bölümünde seyrederek LVST spinal kord boyunca seyrederek ve kontralateral uzanan liflere de sahiptir. Lateral nükleusta elektrik uyarımlarıyla

vestibülospinal liflerin uyarılması ekstansör motor nöronlarda monosinaptik eksitasyona, fleksör motor nöronlarda disinaptik inhibisyona neden olur.¹⁹

Medial vestibülospinal trakt: Medial vestibülospinal trakt lifleri medial vestibüler nükleuslarından köken alır ve spinal korda inen MLF'den girer. Lifleri ventral funikulusta orta torasik seviyeye kadar uzanır. MVST boyun refleksleri ve VOR'un etkileşiminde önemli rol oynar. İnen MLF'nin uyarılması ile fleksör ve ekstansör servikal motor nöronlardan intrasellüler olarak uzun latensli inhibitör ve eksitator postsinaptik potansiyeller kaydedilir.¹⁸

Retikülospinal trakt: Retikülospinal trakt bulber retiküler formasyon nöronlarından köken alır. Uzun inen spinal projeksiyonların bölgesi olan pontomedüller retiküler formasyonun uyarılması, ekstansör ve fleksör motor nöronların inhibisyonuna neden olur. Vestibüler nükleus retiküler formasyona lifler gönderen pek çok yapıdan biridir. Dört ana vestibüler çekirdeğin aksonal dalları ve kollateralleri pontomedüller retiküler formasyona dağılır.¹⁸

2.1.3.6. Serebellar- vestibülospinal yollar

Serebellar vermis ve fastigial nükleus sekonder vestibüler nöronlardan, spinal kord ve pontomedüller retiküler formasyondan inputlar alır.¹²

Sonuç olarak hareket ve dengenin devamlılığını sürdürmek ve korumak için vestibüler, retiküler, serebellar fonksiyonlar birbirine sıkı sıkıya bağlıdır.¹²

Vestibülokolik refleks: Vestibülokolik refleksin analogu olan vestibülokolik refleksin (VKR) fonksiyonu başın beklenmeyen hareketinde, başın uzaydaki konumunu korumaktır. VOR ve VKR oküler stabiliteyi sağlamak için sinerjist çalışırlar.¹¹⁻¹⁵

Horizontal VKR sadece horizontal semisirküler kanala bağlıdır, vertikal plandaki rotasyon hareketleri ise semisirküler kanalları ve otolitik organları beraber aktive eder. Vestibüler sinir ve boyun motor nöronları arasında bilateral disinaptik bağlantılar vardır. Semisirküler kanalların doğal aktivasyonu için beklenen refleks

hareket cevabı, ampuller sinir dalları ve dorsal boyun motor nöronları arasındaki disinaptik aktivasyon ve inhibisyon bağlantılarıyla sağlanır.¹¹⁻¹⁵

VOR belli sayıda agonist ve antagonist kası kontrol eder, oysa VKR çok sayıda boyun kasını kontrol etmek zorundadır.¹⁸

2.2. MENİERE HASTALIĞI

2.2.1. Giriş ve tarihçe

Meniere hastalığı semptomatik, idiyopatik iç kulak hastalığıdır. Bağımsız ataklar halinde ve en az 20 dakika süren baş dönmesi, nöbetler sırasında tekrarlayan ancak ilerleyen dönemde sabitleşen itme kaybı, tinnitus, kulakta dolgunluk ve basınç hissi ile karakterizedir.²⁰

Hastalığın belirtileri ilk kez Prosper Meniere adında bir Fransız doktor tarafından 1861 yılında açıklanmıştır. Aynı klinik belirtileri gösteren dört hasta sunmuş ve sonrasında bir hastaya yapılan otopsi sonrasında labirentte kanamalar ve bazı bozuklukların saptaması sonucunda hastalık ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmiş ve hastalığın labirent kaynaklı olduğunu ileri sürmüştür.²⁰ İç kulak üstüne anatomik ve fizyolojik araştırmaların başlangıcını oluşturmuştur. 1872 yılında Duplay meniere hastalığı ismini ilk kez kullanmıştır. 1938 yılında birbirinden bağımsız olarak Japonya'da Yamanaka ve İngiltere'de Hallpike ve Cairn Meniere hastalarının temporal kemiklerinde endlenfatik hidropsu gösterdi. Kimura ise hayvan çalışmasında kanal obstrüksiyonunun koklear hidrops ile sonuçlandığını gösterdi.²¹

2.2.2. Epidemiyoloji

Meniere hastalığının görülme sıklığı yapılmış olan bir çalışmada 100,000'de 5, diğer bir çalışmada 17 olarak bildirilmiştir.^{22,23} Prevelans 43/100 000 iken her yıl için yeni olgu sayısı 3-4/100 000 dür.²³ Her iki cinste görülme sıklığı birbirine yakın

sayılar bildirilmekle birlikte kadınlarda hafif daha fazla görüldüğü de bildirilmektedir.²⁴ Pozitif aile öyküsü %14-20 oranında bildirilmektedir.²⁶

Meniere hastalığında ilk semptom 20-60 yaşlarında herhangi bir dönemde olmakla birlikte, pik insidansı 40-60 yaşları arasındadır. Fakat 90 yaş üzeri ve 4 yaşındaki çocukta da görüldüğü belirtilmiştir.²⁴ Bilateral tutulum oranları çeşitli çalışmalarda %11 ile 35 arasında bildirilmiştir.²⁶ Meniere hastalığı tanısı almış kişilerin %50'si ilk iki yıl içinde, %75'i ise 5 yıl içinde bilateral hastalık tablosu gösterir.²⁷ Paperella'ya göre bu oran %78'e çıkabilmektedir.²⁸ İkinci kulağın tutulumu hastalığın tedavi protokolünü oluşturmada önemli bir kriterdir.

2.2.3. Etiyoloji

Meniere hastalığında histolojik bulgu, iç kulakta meydana gelen endolenfatik hidropstur.²¹ Endolenfatik sıvının fazlalığı için aşırı üretilmesinden çok, endolenfatik sıvının endolenfatik kese tarafından yetersiz absorbe edilmesinin hidropsta ana rolü oynadığı düşünülmektedir.²⁸ Etiyolojide iyonik dengesizlik, genetik faktörler, viral enfeksiyonlar, diyet faktörleri, otoimmün reaksiyonlar, vasküler dengesizlik, alerjik cevap gibi değişik mekanizmalar hidrops gelişiminde suçlanmaktadır.

1- Genetik faktörler: Meniere hastalığının %90'ında sporadik, %10'luk grupta ise genetik faktörler saptanmıştır.²⁹ Günümüzde nonsendromik progresif işitme kaybına eşlik eden vestibüler yakınması olan mutasyonlar, DFNA 9 COCH geni,³⁰ DFNA11 MYO7 GENİ,³¹ ATQ1 antequitin 1 (ATQ1) lokusu,³² histokompabilite antijeni HLA-DR, DQ VE DP,³³ Cochlin (COCH) ve iyon kanalları ve diğer membran proteinlerini kodlayan genlerde olan mutasyonlardır.³⁴

2- İmmün teori: Meniere hastalığının uzun remisyon dönemlerini takiben aktifleşmesi, bilateral tutulum olması, etkilenen organın yavaş hasar görmesi, fiziksel veya psikolojik stres halinde aktive olması otoimmün bir hastalık gerekçesi olarak sunulmaktadır.³⁵

Endolenfatik kese hem sellüler, hem de humoral immünite cevabının üretiminde önemlidir. Ig G, M, A ve sekretuar komponentler, plazma hücreleri, makrofajlar perisakküler konnektif dokuda bulunmaktadır. Alçak frekans kaybı olan hastalarda Th-1, IF γ üreten T hücrelerinde artma varken, Th2 IF üreten hücrelerde değişiklik olmadığı ve NK hücre aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir.³⁶

3- Alerji Teorisi: Endolenfatik kese duvarı inhalasyon veya gıda yolu ile alınan allerjenlerle oluşan sistemik yanıtı duyarlıdır. Buna yönelik medikal tedavi ve immünoterapi ile iyi sonuçlar bildirilmiş fakat daha fazla klinik araştırmaya gereksinim duyulmaktadır.³⁷

4- Viral Teori: Viral patojenlerin orta kulaktan oval pencere veya kan yolu ile iç kulağa ulaştığı, inokülasyonu takiben iç kulakta farklı bölgelerde hasar oluşturdukları savunulmuştur. Endolenfatik kesede %78 CMV-DNA saptanmış vestibüler ganglion hücrelerinde ise HSV virüsü gösterilmiştir.³⁸

2.2.4. Fizyopatoloji

Paparella, Meniere Hastalığı ile en önemli patolojik korelasyonun koklea ve sakküldeki endolenfatik hidrops olduğunu bildirmiştir.³⁹

Sakkülün duvarlarında balonlaşmalar ve böylece semisürküler kanallar içine herniasyon veya sakkülün duvarının stapes footplate ile kontaktı görülebilir. Buna bağlı olarak membranöz labirent ile footplate arasında oluşan fibrozis, klinikte tespit edilebilen Hennebert bulgusunu ortaya çıkarır.⁴⁰

Schuknecht, Meniere hastalarından elde edilen 46 temporal kemiğin 18'inde membranöz labirentte iyileşmeyen perforasyonlar ve fistüller göstermiştir. Bunların 9'unda sakküler duvarda, birinde ise kokleadadır. Ayrıca Reissner membranında herniasyon da bulunan bulgular arasındadır.⁴¹

Meniere hastalığında akut atağın başlamasının patofizyolojisinde sakküler membranın rüptürüne bağlı oluşan elektrolit imbalansı sorumlu tutulmaktadır.⁴²

Diğer yandan oluşan bu membranöz rüptür, teorik olarak endolenf birikimine bağlı basıncı azaltabilir; böylece hidropsun ilerlemesini durdurabilir.⁴⁰

Uzun dönemde, koklear saçlı hücrelerinde ve spiral ganglion hücrelerinde kayıp oluşmaktadır. Kayıp özellikle üst kıvrımlarda daha belirgindir. Bu bulgular Meniere Hastalığı'nda işitme kaybı nedenini açıklayabilmektedir.^{40,43}

Temporal kemik çalışmaları, Meniere hastalarında şu patolojik bulguları gösterilmiştir;^{40, 44}

- 1- Stria vasküleriste atrofi
- 2- Vestibüler dark hücrelerin miktarında azalma,
- 3- Vestibüler akuaduktusda hipoplazi,
- 4- Endolenfatik sak ve duktusun boyutlarında ve epiteldeki tübüler değişiklikler,
- 5- Perisakküler iskemi ve fibrozis,
- 6- Trautman üçgenin olmayışı.

Paperella, Meniere hastalarında bazı karakteristik bulgulardan söz etmiştir. Bunlardan en önemlileri arasında periakuaduktal bölgede, arkuate eminensin medial kısmında ve petröz kemikte pnömotazisyonun olmayışı, mastoid hava hücrelerinde azalma ve kısa vestibüler akuaduktus'dur. Ayrıca Paperella ve Sajjadi, Meniere hastalarında lateral sinüsün anteriora ve mediale yer değiştirdiğini tespit etmişlerdir.⁴⁴

2.2.5. Klinik

İşitsel semptomlar, vestibüler semptomlar ve kulakta basınç hissinden oluşur. Amerikan Otolaringoloji Akademisi'nin yaptığı sınıflandırmada odyolojik bulgular standardize edilmiştir (Tablo 1).⁴⁵ Baş dönmesi en az 20 dakika sürer, saatler boyu devam edebilir. Spontan rotasyonel tarzdadır. Birkaç gün devam edebilir. Bulantı, kusma, terleme ve solukluk ile beraber olabilir. Nöbet sayısı başlangıçta yılda 1-2 iken, zamanla 6-11'e çıkabilir. İşitme kaybı daha çok alçak frekanslarda gözlenir. Dalgalı işitme kaybı olması beklenir. Tek taraflı olgularda iki kulak arasındaki fark 20 dB'den fazladır. Genellikle nöbet ataklarının öncesinde veya atak sırasında tinnitus meydana gelebilir. Başın herhangi bir yerinde veya boyunda herhangi bir

yerde dolgunluk hissi olabilir. İki kulakta ses şiddetinin farklı algılanması olarak tanımlanan diplakuzi, hastaların yaklaşık %43'ünde görüldüğü tespit edilmiştir.²⁵

Tablo 1. Amerikan Otolarengoloji Akademisi Meniere Hastalığı tanı kriterleri

1. Rekürren spontan epizodik vertigo: Kesinleşmiş nöbet. Spontan rotasyonel vertigo, en az 20 dakika, sıklıkla birkaç saat süren, birkaç gündür devam eden yüzü koyun yatma isteği (prostrating), dengesizlik, sıklıkla bulantı, bilinç kaybı olmaması. Horizontal veya horizonto rotatuar nistagmus bulunabilir.
2. işitme kaybı (fluktuan olması gerekli değil)
3. kulakta dolgunluk ve/veya tinnitus olması.

Kesinleşmiş Meniere; Bunu söyleyebilmek için histopatolojik olarak ispat etmek gerekir.

Kesin Meniere; İki veya daha fazla belirgin epizodik vertigo olması, işitme kaybı ile birarada tinnitus ve/veya kulakta dolgunluk olabilir. Bunları yapabilecek diğer nedenler ekarte edilmiş olmalıdır.

Olası Meniere; Tek belirgin vertigo atağı ve diğer semptomlar, bulgular olabilir. Ya da vertigo bulguları olmaksızın işitsel şikayetler ile tek odyolojik bulgu olabilir

Tullio fenomeni: yüksek sese maruziyet sonrası vertigo ve nistagmusun oluşması,

Hennebert bulgusu: DKY'na yapılan pozitif basınç ile nistagmus ve baş dönmesi meydana gelmesi.

Tumarkin krizi: hastada bilinç kaybı olmaksızın düşme ataklarının görülmesidir. Utrikülosakküler disfonksiyon, otolitik makulada ani kayma, mekanik deformasyon veya membranda rüptüre bağlı perilenf ve endolenf karışımı sorumlu tutulmaktadır. Düşme atak sıklığı %2-6 arasındadır.⁴⁶

Lermoyez sendromu: parodoksik akut atak sonrası işitmenin düzelmesi olarak tanımlanmaktadır.²²

2.2.6. Laboratuvar Testleri

Odyolojik değerlendirme; hastalığın erken evrelerinde alçak frekanslarda kayıp daha fazla iken, ileri evrelerde düz kayıp karşımıza çıkabilmektedir.⁴⁷ En sık pik odyometrik konfigirasyon görülmekte ve alçak frekanslarda işitme kaybı, 2000 Hz'de yükselme ve tekrar düşme olarak izlenmektedir. Birçok hastada hastalığın başlangıç döneminde hafif iletim tipi işitme kaybının izlenmesi sakküler hidropsa bağlı stapes hareketinde kısıtlama ile açıklanmıştır. Akustik impedansta statik komplansta azalma hidropsa bağlı olarak izlenmektedir.²⁵

Gliserol testi; bir dehidratasyon testidir. Olguların çoğunda geçici olarak işitme eşiklerini düzeltir veya aynı kalır. Endolenfatik kese cerrahisi başarısı açısından fikir sahibi olmamıza yardımcı olmaktadır.⁴⁸

Elektrokoleografi; aksiyon potansiyeli, sumasyon potansiyeli, koklear mikrofonic kaydından oluşur. Meniere hastalığında SP/AP kompleksinde genişleme mevcuttur. SP/AP 0.4 üzerinde olması anlamlı kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu orandaki yükseklik %60- 90 arasında bulunmaktadır.^{49,50}

Vestibüler testler;

Elektronistagmografi (ENG); Meniere hastalarının %50'sine yakınında ENG ve bitermal kalorik test normal bulunmuş,⁵¹ spontan nistagmus ve kalorik testte unilateral vestibüler hipofonksiyona bağlı kanal parezisi beklenen değişikliklerdir.⁵²

Vestibuler evoked miyogenik potansiyel (VEMP); sakkül ve inferior sinir fonksiyonları değerlendirilmektedir. Saküler membran kollabe olur veya sensörial epitelinin yitirilmesi VEMP'te kaybolur. Yapılmış olan bir çalışmada, atak sonrası VEMP yanıtlarında %64 oranında bozulma tespit edilmişken,⁵³ diğer bir çalışmada alçak frekanslarda işitme kaybı olan Meniere hastalarında %50 anormal sonuç elde edilmiştir.⁵⁴ VEMP ve pür ton odyometrinin gliserol testi öncesi ve sonrası tanı yöntemi olarak kullanılabileceği de gösterilmiştir.⁵⁵ Ayrıca intratimpanik gentamisin tedavisinde başarının takibinde VEMP testinin kullanılabileceği gösterilmiştir.⁵⁶

Hematolojik testler; tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, kolesterol, trigliserid, kan şekeri ve Hb A1C, Treponema Pallidum hemaglutinasyon testi ayırıcı tanıda önemli testlerdir.

Görüntüleme yöntemleri; ayırıcı tanıya yönelik temporal kemik Bilgisayar Tomografi ve Manyetik Rezonans görüntüleme yapılabilir. Superior semisürküler kanal dehissansı, beyin tümörleri ve serebellopontin köşe tümörleri ayırıcı tanıda önemlidir.

2.2.7. Tedavi

Meniere hastalığında dört parametre önem taşımaktadır:

- 1- Akut atakları önlemek
- 2- Akut atağı gidermek
- 3- İşitme ve denge fonksiyonlarını korumak
- 4- Hastalığın bilateral gelişimini önlemek

Akut atak tedavisi: hastanın düşmesini önleyecek şekilde uzanarak dinlenmesi, ani baş hareketlerinden kaçınması sağlanır. Baş dönmesi, bulantı ve kusma kontrolü için farmakolojik tedavi uygulanır. Vestibüler supresanlar ve antiemetikler, rehidrasyon, elektrolit desteği tedavinin temelini oluşturur.

Kronik evrede tedavi: yaşam önerileri, diüretikler, vazodilatatörler, kortikosteroidler, immünsupresifler ve intratimpanik tedavi yöntemlerini kapsar.

- 1- Yaşam önerileri; Kafein, alkol, nikotin, stres, yorgunluk, monosodyum glutamat ve alerji gibi tetikleyici faktörlerin önlenmelidir.⁵⁷ Tuz kısıtlamasının rolü tam olarak anlaşılmassa da literatürde ve klinik pratikte geniş olarak yer bulmaktadır.⁵⁸
- 2- Diüretikler; total tuz ve vücut sıvısını azaltarak iç kulakta endolenfatik volümü ve hidropsu azalttığı kabul edilmektedir. Tiazid grubu, potasyum koruyucu, loop diüretikleri ve karbonik anhidraz inhibitörleri tedavide kullanılmaktadır. Tiazid grubundan hidroklortiazid sıklıkla kullanılmaktadır ve Na/Cl renal absorpsiyonunu bozarlar. Metabolik asidoz, hipokalemi ve

hipokloremi gibi yan etkileri vardır.⁴⁸ Diüretik ve tuz kısıtlaması ile yapılan bir çalışmada tam vertigo kontrolü %79, kısıtlı iyileşme %19 ve kötüleşme %4 hastada bildirilmiştir.⁵⁹

- 3- Vazodilatatörler; Endolenfatik hidropsun stria vaskülarisdeki iskemiye bağlı olarak geliştiği düşünülerek, niasin, papaverin, nilidrin, izosorbid dinitrat, intravenöz histamin, oral histamin agonisti olarak betahistin kullanılmaktadır. Betahistin ufak damarlar ve kapillerde vazodilatasyona ve vestibüler nükleuslarda bulunan polisinaptik nöronlarda inhibisyona yol açmaktadır.
- 4- Kortikosteroidler ve İmmünsüpresifler; Steroidlerin antiinflamatuvar ve immunosupressif etkisinden yararlanılmaktadır. Steroidler, lenfosit, eozinofil, bazofil sayısını azaltır, prostaglandinler, lökotrienler, PAF gibi inflamatuvar mediatörleri azaltır, sitokin üretimi ve salgılanmasını bloke eder, kapiller permeabiliteyi azaltarak etki ederler. Sodyum transportunu olumlu yönde etki eder. İmmunosupressif tedavi tek işiten ve klasik tedaviye yanıt vermeyen kulaklarda düşünülebilir. Metotreksat ve etanercept tedavide kullanılabilir.⁶⁰
- 5- İntratimpanik tedavi yöntemleri; Avantajları tedaviyi belli bir noktaya yönlendirebilme, yüksek ilaç konsantrasyonu sağlama, daha az ilaç ile daha yoğun etki, daha az sistemik yan etki olarak özetlenebilir. Kortikosteroidler uzun zamandır ani işitme kaybı tedavisi ve Meniere hastalarında da kullanılmaktadır. Guinea piglerinde intratimpanik hidrokortizon, deksametazon, metil prednizolon yuvarlak pencere yoluyla verildiğinde, iç kulakta yüksek konsantrasyonlara ulaştıkları görülmüştür.⁶¹ Etkinliği 2 ay ve 2 yıl arasında bildirilmektedir. Aminoglikozidler orta kulak boşluğuna enjekte edildiklerinde yuvarlak pencereden pasif diffüzyon ile geçerken, hücre membranlarını ise pasif olarak değil aktif olarak geçerler. Gentamisin kokleada morfolojik, fiziksel, elektrofizyolojik, biyokimyasal hasar oluşturur. Reaktif oksijen türevleri ve nitrojen türevleri bu destrüktif süreçten sorumludur.⁶² Gentamisinin transtimpanik yolla yuvarlak pencere perfüzyonu %85-90 oranında baş dönmesini kontrol ederken, işitme kaybı %5 ile 15 arasında değişmektedir.⁶³ Ventilasyon tüpü ve mikrokater yerleştirilerek de uygulanabilmektedir.⁶⁴ Gentamisin ve dexametazonlu gruplar arasında yapılan bir çalışmada gentamisinli grupta, vertigo kontrolü

%92, işitmede kötüleşme %8, deksametazonlu grupta, vertigo kontrolü %67, işitmede iyileşme %5 oranında sağlandığı tespit edilmiştir.⁶⁵

Meniette Tedavisi: Orta kulak basıncında oluşturulan değişikliklerin, iç kulak sıvı dinamiğini değiştirdiği gösterilmiş ve 2002 yılından itibaren ventilasyon tüpü yolu ile kulağa basınç dalgaları verilerek elektrokokleografi ile yapılan ölçümlerde summasyon potansiyelinde azalma olduğu izlenmiştir. Meniette cihazı ile %75'lere varan olumlu sonuçlar bildirmektedirler.⁶⁶

Cerrahi Tedavi: Konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalar yaklaşık %20'sini oluşturmakla birlikte, bu hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. İşitmeyi koruyan yöntemlerden günümüzde en sık uygulananlar endolenfatik kese cerrahisi ve vestibüler nörektomidir. Cerrahi labirentektomiler ise işitmenin tahrip edildiği (destrüktif) tekniklerdir.

Endolenfatik kese cerrahisi; Meniere hastalığına yönelik tüm invaziv prosedürler içinde histopatolojik nedene yönelik tek işlem olarak kabul edilmekle birlikte, vertigoya yönelik en sık yapılan ve ilk olarak uygulanması önerilen cerrahi tedavidir.⁶⁷ Ana prensip işitmeyi koruyarak vertigoyu kontrol altına almaktır. Kese cidarının rahatlatılması, perisakküler bölgenin neovakülarizasyonu, endolenfin pasif difüzyonu, kese ve endolenf arasında ozmotik gradient yaratılması iyileşmeye yönelik teorilerdir.⁶⁸ Endolenfatik kese cerrahisinin vertigo üzerine başarı oranlarının %70 ile %90 arasında olduğu, total sensörinöral işitme kaybı riskinin %1, orta ve ileri derece işitme kaybı riskinin %20 oranında olduğu bildirilmektedir.⁶⁷

Vestibüler nörektomi; Konvansiyonel tedavi yöntemleri yetersiz kaldığında işitmenin korunması esası ile vestibüler sinir cerrahisi endikasyonu doğmaktadır. Vertigo kontrolü %85, işitme koruma oranı %80 civarındadır.⁶⁹ İşitme düzeyi endikasyonunda genel kabul gören konuşmayı alma eşiğinin 80 dB ve altı olması iken, konuşmayı ayırt etme skorunun %20 ve altında olmasıdır. Wiet tarafından yapılan bir ankette en çok vestibüler sinire ulaşım yolu %77 ile retrosigmoid olurken, orta fossa ile %14, retrolabirentin ise %9 ile en az tercih edilendir.⁷⁰

Labirentektomi; vertigo kontrolünde son cerrahi prosedürü oluşturur. Transmastoid yaklaşım, transkanal labirentektomiyle posterior semisirküler kanal ampullasına ulaşmak daha güç olduğundan daha avantajlıdır. Meniere hastalığının büyük kısmının iki taraflı olması nedeniyle işitme üzerine kötü etki labirentektominin endikasyonunu kısıtlamaktadır.⁷¹

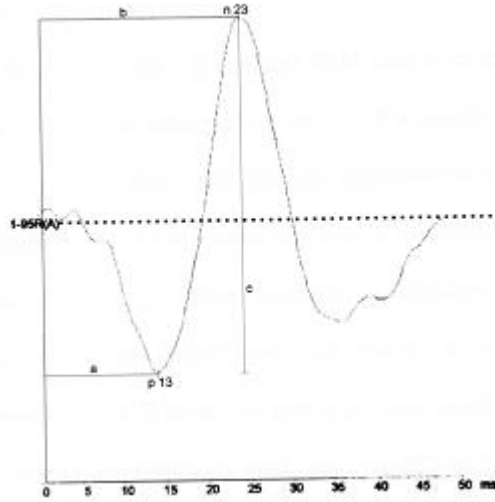
Kanal oklüzyonu; Basit ve güvenilir bir yöntem olan kanal oklüzyonunun avantajları, işitmenin korunması, vestibuler organın kısmen korunması, yanı sıra semisirkuler kanallardaki kupulanın bloke edilmesi olarak belirtilmiştir.⁷²

2.3. UYARILMIŞ VESTİBÜLER MİYOJENİK POTANSİYELLER (VEMP)

Uyarılmış vestibüler miyojenik potansiyeller, ilk olarak 1958 yılında, Geisler ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Sağlıklı kişilerde 100-200 msn.'lik rarefaksiyon klikleri ve 95 dB ses basıncı seviyesinde [SPL] işitsel uyarana cevap olarak, ipsilateral sternokleidomastoid (SKM) kasında bir aktivite patlaması meydana geldiğini göstermişlerdir. Klik uyararı ile elde edilen cevapları elektromiyelografi (EMG) ile kaydetmişler ve başlangıçta kısa bir latans (12 msn) oluşturarak, bifazik yanıtları elde etmişlerdir.⁷³

Murofushi ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, posterior kanal benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) atakları yaşayan 47 hastada, ses uyararı ile miyojenik cevaplar elde edebilmişken, BPPV'si olmayan birçok hastada, etkilenmiş tarafta klik ses uyarılarına karşı cevap elde edememişlerdir. Posterior kanalın, inferior vestibular sinirden inervasyon aldığı bilgisine dayanarak, elde edilen VEMP sonuçlarının, sakkulusu inerve eden vestibüler sinir afferentlerinin selektif aktivasyonuna bağlı olduğunu ve elektrofizyolojik yanıtların elde edildiğini savunmuşlardır.⁷⁴

Colebatch ve Halmagy, ipsilateral ses uyararı verdikten sonra, bifazik yanıtın, 13-23 ms sonra oluştuğunu belirtmişler ve oluşan belirgin iki dalgayı p13 ve n23 olarak adlandırmışlardır. Bu nörofizyolojik çalışmalara göre VEMP'in otolitik orijinli, özellikle sakkül orijinli olabileceği belirtilmiştir (Şekil 8).⁷⁵



Şekil 8. Sağlıklı bireyde VEMP kaydı. (a: ilk dalganın latans (p13), b: ikinci dalganın latans (n23), c: interpik amplitüd)

Literatürde yer alan VEMP uygulamalarına ilişkin çok sayıda çalışmada elektrot yerleşimi, uygulama parametreleri ve bulgular farklılık göstermektedir. Ülkemizde de çeşitli patolojilerde VEMP bulgularını inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır.^{76,77} Her kliniğin test standardizasyonunu yapıp, normatif verilerini elde etmesi gerekmektedir.

Test esnasında yüzeysel elektrodlar kullanılmaktadır. Aktif elektrod SKM kasının orta 1/3'üne, sabit (referans) elektrod ise sternumun üst bölümünün latereline yerleştirilir. Latensi ve amplitütlerin en iyi şekilde elde edilir.⁷⁸ Sabit elektrodlar, aktif elektrodlara çok yakın yerleştirilirse cevapların amplitüdü düşmektedir. Aktif elektrodlar mastoide çok yakın yerleştirilirse, post-auriküler yanıtlar, cevaplar ile karışmaktadır. Toprak elektrod ise nasion veya çeneye yerleştirilmektedir.⁷⁹

Yetişkinlerde çeşitli yaş gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, 60 yaşa kadar, yaş gruplarında anlamlı farklılık elde edilmemiş, 60 yaş üzerinde, amplitüdlerin yaş ile negatif, latansların ise pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.⁸⁰

Sakkülokolik yolların değerlendirilmesinde akustik uyarı 'klik' (0,1 msn) veya 'kısa ton burst' (STBs) (500 Hz, yükselme/düşme süresi 1 msn, plato zamanı 2 msn) şeklinde verilmektedir. 500 Hz STB sinyalinin, klik uyarılara kıyasla daha büyük ve net yanıtlar ortaya çıkarmaktadır. Bununla birlikte, 500 Hz STBs, sakküler saçlı

hücrelerin yanında utriküler saçlı hücreleri de uyarırken, klik uyaranlar özgün olarak sakküler saçlı hücreleri uyarmaktadır.⁸¹

Welgampola ve Colebatch, normal popülasyonda; 250, 500, 1000 ve 2000 Hz tone burst uyaran ile elde edilen VEMP sonuçlarını karşılaştırdıklarında, optimal cevapları 500 ve 1000 Hz'de gözlemlemişlerdir.⁸² Genellikle 90-100 dB NHL klik veya tone burst uyaran ile optimal VEMP kayıtları alındığı gösterilmiştir.⁷⁴

Monaural (M-VEMPs) ve binaural (B-VEMPs) akustik uyaran ile VEMP cevapları elde edilmiş ve p13 – n23 latans değerleri arasında anlamlı fark elde edilmemiştir. Kemik iletimli sesli uyaran hem sakküler makula, hem de utriküler makulayı etkilediği için kemik iletimli VEMP yanıtlarının, hava iletimli VEMP yanıtlarından farklı özellikleri olduğu söylenmiştir.⁸³

Temelde VEMP testi, vestibüler fonksiyonların değerlendirilmesi gereken her hastada yapılabilmektedir. Ancak koopere olamayan veya test esnasında SKM kasını yeterince kasamayan kişilerde test sonuçlarını değerlendirmek zor olabilmektedir. Saf ses odyometrisinde hava kemik aralığı bulunan kişilerde, yanıtlarda azalma veya kayıp olabileceğinden, test, özel dikkat gerektirmektedir. Meniere hastalığı tanısında yeni bir tanı metodu olan VEMP testi, klinik uygulamalardaki kullanımı gün geçtikçe artmaktadır.

2.4. GLİSEROL TESTİ

Gliserin, diğer adıyla gliserol, hafifçe tatlı, zehirli olmayan bir sıvıdır. Yağlı maddelerin sabunlaştırılmasıyla elde edilen bir trihidrik alkoldür. Gliserol testi 1967 yılında, Klockhoff ve Lindblom tarafından ilk kez tanımlanmıştır.⁴⁸ Bir dehidratasyon testidir. Gliserol plazma ozmolaritesini artırır. Gliserol tıpta çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. Dehidratasyon etkisi nedeni ile glokom ve özellikle beyin ödemi tedavisinde kullanılmış fakat günümüzde, uzun dönemde etkinliği olmaması nedeni ile bu hastalıkların tedavisinde rutin kullanımdan çıkarılmıştır.⁸⁴ Günümüzde Meniere hastalığı tanısında kullanılan bir yöntemdir.⁸⁵

Oral gliserol alınımından kısa süre sonra intestinal absorpsiyon gerçekleşir ve 15-20 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaşılır. Üç ana enzim tarafından metabolize edilir; gliserol kinaz, sitozolik NAD+gliserol 3-fosfat dehidrogenaz ve mitokondrial flavin adenin dinükleotid (FAD)- bağlı gliserol 3-fosfat dehidrogenaz.⁸⁶ Gliserol metabolitleri glukoz, glukojen ve vücut yağı olarak kullanılmaktadır. Serumda yarılanma ömrü, doz bağımlı olarak değişmekle birlikte, gliserol farmakokinetiği hakkında hala tam olarak yeterli tanımlama yapılamamıştır.⁸⁷

Günlük maksimum doz 5 g/kg dır. Meniere Hastalığı tanısında kiloya 1- 1,5 ml olacak şekilde, oral gliserol verilmesini takiben, saatte bir olmak üzere 3 kez işitme eşikleri ve konuşmayı ayırt etme skorları değerlendirilir.⁸⁸ 250- 1000 Hz de bir veya birkaç frekansta 10 dB ve üzerinde işitme eşiklerinde yükselme olması, konuşmayı ayırt etme skorlarında %12 ya da üzerinde iyileşme olması durumunda test pozitif kabul edilmektedir. Olguların çoğunda geçici olarak işitme eşiklerini düzeltir veya aynı kalır. Bu olgularda endolenfatik kese cerrahisi başarısı açısından fikir sahibi olmamıza yardımcı olmaktadır. Dehidratasyon testi furosemid, mannitol, etanol, izosorbid gibi başka maddeler ile de denenmiştir.⁸⁵

Gliserol testinde, yan etki olarak, baş ağrısı ve kusma bildirilmiştir. Beyin ödemi tedavisinde kullanım esnasında ek yan etki olarak diyare ve kusma da rapor edilmiştir.⁸⁸ 1.4 g/kg'a kadar baş ağrısı, kusma ve diürez gibi hafif semptomlar gözlenmektedir. Bu belirtiler beyin ödemi tedavisinde gliserol kullanımında belirtilmiştir. 100 g oral gliserol alan bir olgu sunumunda ise uyuşukluk, siyanoz, böbrek ağrısı ve kanlı diyare rapor edilmiştir.⁸⁵ Farmakolojik yan etkiler arasında baş ağrısı, susuzluk, bulantı ve hiperglisemi dışında, ayrıca kardiyak aritmi ve hiperozmolar nanketotik koma da meydana getirebileceği belirtilmiştir. Bu etkiler gliserolün dehidratasyon özelliğinin etkilerine bağlanmıştır. İntravenöz infüzyonundan sonra hemoliz oluşumu da rapor edilmiştir.⁸⁴ Çalışmalar doğrultusunda hemoliz, hemoglobinüri ve böbrek yetmezliği gibi majör toksik yan etkilerin serum gliserol konsantrasyonu ve uygulama şekli ile korele olduğu belirtilmiştir.⁹⁰

3. MATERYAL ve METOD

3.1. MATERYAL

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi KBB polikliniğine baş dönmesi ile başvuran hastalardan, çalışma kriterlerine uyanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma KBB polikliniğinde ve odyoloji laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Meniere Hastalığı tanısı almış, 29 hasta grubu ve 10 sağlıklı, kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir.

Meniere hastalığı tanısı alan 29 hastanın, 11'i kadın, 18'i erkek ve kontrol grubunun 3'ü kadın, 7'si erkekti. Meniere hasta grubunda yaş ortalaması 46 ± 10.8 (ortalama değer $\pm$ standart sapma), 28- 64 yaş aralığı, kontrol grubu yaş ortalaması 43.7 ± 8.39 ve 32- 56 yaş aralığındaydı (Tablo 2).

Meniere hastalarının etkilenen kulak lokalizasyon dağılımı; 29'u sağ kulak, 29'u sol kulak idi. Hastalık süreleri ay olarak en az 1, en fazla 46 ay ve ortalama 15.1 ± 15.9 ay olarak belirlendi.

Hasta seçiminde kullanılan kriterler aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:

- (1) Baş dönmesi şikayeti ile başvuran ve tetkikler sonucu Meniere hastalığı tanısı almış hastalar çalışmaya kabul edildi.
- (2) Kontrol grubu, hikayesinde baş dönmesi şikayeti olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu gönüllü kişilerden oluşturuldu.
- (3) 19 yaş üstü Meniere hastaları ve sağlıklı kişiler çalışmaya dahil edildi.
- (4) Hasta ve kontrol grubuna dahil edilenlerde odyolojik tetkik yapılarak iletim tipi işitme kaybı olanlar çalışma dışı bırakıldı.
- (5) Baş dönmesine neden olabilecek başka nörotolojik patolojisi (vestibüler nörit, BPPV, kronik otitis media, otoskleroz, vestibüler ototoksisite, labirentit) tespit edilenler çalışmaya dahil edilmedi.

- (6) Baş dönmesi sebebi olabilecek, bilinen metabolik, kardiyak hastalıkların (ortostatik hipotansiyon, kalp yetmezliği, anemi, hipotiroidi, hipertroidi, diabetes mellitus, hipertansiyon) olmaması koşulu arandı.
- (7) Bilinen nörolojik hastalığı (kafatası kırığı, whiplash travma, multipl skleroz, menenjit sonrası durum) olmaması koşulu arandı.

Tablo 2. Çalışma grubunun yaş dağılımı

	Minimum Yaş	Maksimum Yaş	Yaş ortalaması $\pm$ Standard deviasyon
Kontrol	32	56	43.7 $\pm$ 8.39
Meniere	28	64	46 $\pm$ 10.8

3.2. METOD

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verildi. Testin nasıl uygulandığı anlatılarak, tüm hastalara klinik araştırmalar gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu imzalattırıldı.

Kriterlere uyan her hastaya ve kontrol grubuna KBB muayenesi, odyolojik tetkik, gliserol testi ve VEMP testi, gerekli görülen hastalara kalorik test ve elektrokokleografi testi yapıldı. Bu muayene ve tetkikler sonucunda kriterlere uymayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Araştırma ve kontrol grubundaki hastalara, gliserol alımı öncesi ve sonrasındaki takip eden 3 saatte odyolojik tetkik yapıldı. Odyolojik muayene, Industrial Acoustics Company (IAC) standardında olan sessiz kabinde (Industrial Acoustic Company Inc., New York, A.B.D.), “Clinical Audiometer AC40” odyometri cihazı (Interacoustic Co. Assens, Danimarka) ve “Telephonics TDH-39P” kulaklığı (Telephonics Co. Farmingdal, New York, A.B.D.) kullanılarak yapıldı. Havayolu eşikleri 125-8000 Hz arasında rutin odyolojik tetkik ile belirlendi. Kemik yolu eşikleri 250-2000 Hz arasında belirlendi. İşitme testi sonuçları alçak frekanslarda

(125 Hz- 8 kHz) saf ses ortalaması $(500+1000+2000 / 3)$ sonucu esas alınarak işitme kaybı dereceleri değerlendirildi (Şekil 9, 10).⁹¹

Meniere tanısı hastanın hikayesi alındıktan sonra, 1995 yılında Amerikan Otolaringoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisi Denge ve İşitme Komitesinin belirlediği tanı kriterleri esas alınarak hastanın hikayesi, odyolojik tetkik, gliserol testi ve eş zamanlı VEMP testi, gerekli görülen hastalara kalorik testi ve elektrokokleografi sonuçları ile konuldu (Tablo 1).⁴⁵



Şekil 9. Odyometri cihazı ve kabini



Şekil 10. Odyometri kabini iç görünümü

Gliserol testi, kiloya 1 ml/kg olacak şekilde oral gliserol verilmesini takiben, saatte bir olmak üzere, 3 kez işitme eşikleri ve konuşmayı ayırt etme skorları değerlendirildi. 250- 500-1000 Hz’lerde, iki veya daha fazla frekansta 10 dB ve üzerinde işitme eşiğinde yükselme olması, konuşmayı ayırt etme skorlarında %12 ya da üzerinde iyileşme olması durumunda test pozitif kabul edildi.⁸⁵

EMG kaydı ‘EP 25’ (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) ile kaydedildi. Ag/AgCl elektrotlar kullanıldı. Kayıt hasta dik oturur vaziyette boynun kayıt yapılan kulağın karşı yönüne çevrilmiş pozisyonda iken yapıldı. Aktif elektrod, SKM kasının 1/3 orta kısmına, referans elektrod sternoklavikular eklem üzerine, toprak elektrod ise alnın ortasına yerleştirildi. Monoaural insert earphones kulaklıkla (Telephonics TDH-49P) uyarımla ipsilateral SKM cevapları kaydedildi. EMG sinyalleri 10 Hz altında ve 3000 Hz üzerinde filtre edildi. Çalışmada 500 Hz tone burst uyarımları kullanıldı. Uyarımların hızı 5 Hz, iniş çıkış süresi 1 ms. İdi. 100 dB.uyarımın şiddeti ile başlanarak, uyarımın şiddeti 5 dB azaltılıp VEMP cevabının kaybolduğu eşik değeri belirlendi. Analiz süresi 50 ms. İdi. Cevaplar 128 stimülüsün ortalaması alınarak elde edildi. Doğruluklarını kontrol etmek amacı ile her bir eşik için test iki kez uygulandı. Hastalara ve kontrol grubuna oral gliserol alımı öncesi ve sonrasındaki takip eden 3’er saatte VEMP cevapları kayıtları alındı (Şekil 11).

VEMP’lerin ilk pozitif (p13) ve onu takip eden negatif dalgasının (n23) latansları ve bu iki dalgaının tepe noktaları arasında kalan p13- n23 amplitüdları (interpik amplitüd) analiz edildi. Hasta grubunun VEMP asimetri oranı (uyarılmış potansiyel oranı); $100 (As-A\ddot{o}) / (As+A\ddot{o})$ formülü ile hesaplandı. (A $\ddot{o}$; gliserol alımı öncesi p13-n23 amplitüdü, As; gliserol alımını takiben 3. saat p13-n23 amplitüd değeri ifade etmektedir). Formül p13 ve n23 latansları test öncesi ve sonrası asimetri değeri içinde aynı formül kullanıldı.⁹²

Kalorik test, ‘Micromedical Spectrum ENG’, (Micromedical Technologies, Amerika Birleşik Devletleri) cihazı kullanılarak uygulandı. Kalorik test uygulanacak hasta yatar pozisyonda iken başı horizontal semisürküler kanalı vertikal düzleme getirebilmek için 30° eleve edildi. Soğuk uyarım 30°C su ile, sıcak uyarım ise 44°C su ile dış kulak yolunun 30 sn. süre irrigasyonu ile yapıldı. Uyarım verildikten sonraki yaklaşık 2 dakika içinde oluşan yavaş faz nistagmus hızının en yüksek değeri yukarıda ayrıntıları verilen kompüterize sistem tarafından hesaplandı. Kanal

parazisi ve yön hakimiyeti, Jonkees formülü ile hesaplandı. %20'nin üzerindeki değerler kanal parazisi olarak değerlendirildi.⁹³



Şekil 11. VEMP kayıtları sırasında hastanın baş pozisyonu ve elektrodların yerleşimi

3.3. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME⁹⁴

- 1- Çalışmamızda istatistiksel analiz SPSS Statistics 17.0 isimli yazılım ile yapıldı.
- 2- Veriler ortalama $\pm$ SD veya yüzde olarak verildi.
- 3- Verilerin normal dağıldığı bulunarak, analizler parametrik testler ile yapıldı.
- 4- Grup ortalamaları karşılaştırmasında independent sample T test, tekrarlı ölçümlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında paired sample T testi kullanıldı.
- 5- Karşılaştırmalar sonunda bulunan p değerinin 0,05'ten küçük olması halinde fark istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.
- 6- Kategorik verilerin gruplar arasındaki ilişkiyi saptamak için Ki-Kare testi kullanıldı.

7- Testler %5 hata payı ile incelendiği için ortalama ± 2 standart sapma formülü kullanılarak sınırlar belirlendi.



4. BULGULAR

Yaş: Meniere hasta grubunda toplam 29 hastanın yaş ortalaması 46 ± 10.8 , kontrol grubundaki 10 hastanın yaş ortalaması 43.7 ± 8.39 . Yaş açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık yoktur ($F= 2.858$; $p=0.099$).

Cinsiyet: Meniere hastaları 11 kadın (%37.9), 18 erkek (%62.1), kontrol grubu ise 3 kadın (%30), 7 erkek (%70) hastadan oluşuyordu. Çalışma ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur (Ki-kare= 0.203; $p=0.652$).

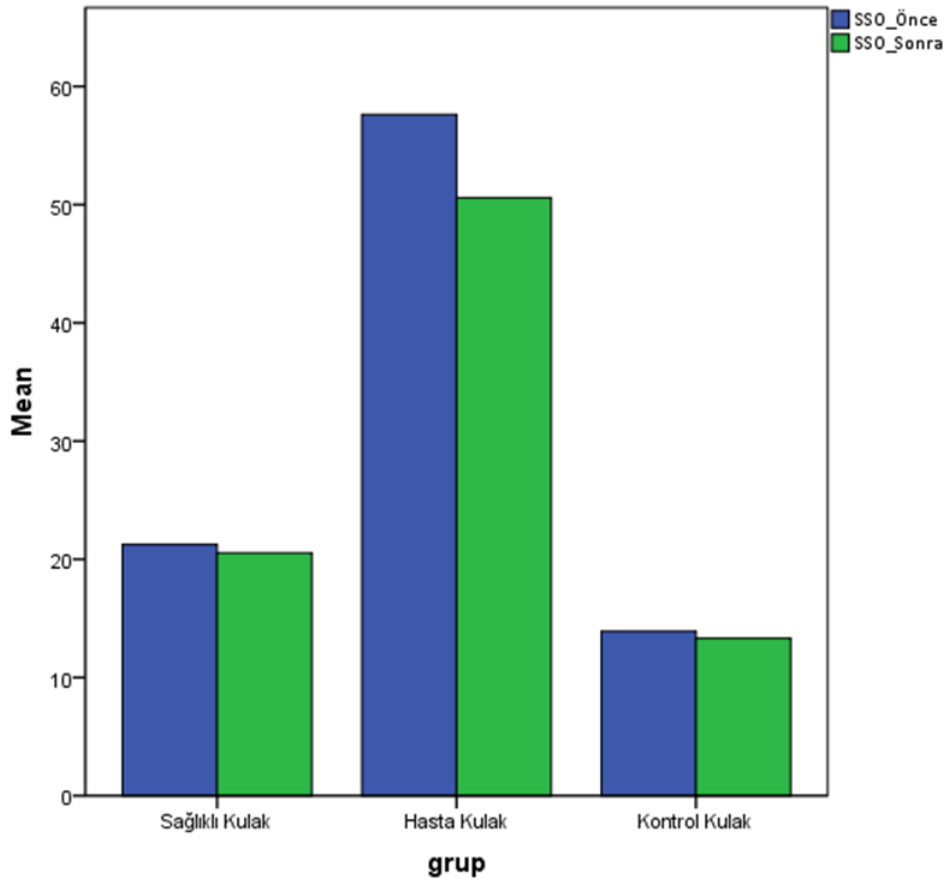
Değerlendirilen kulak sayısı: Meniere hasta grubunda toplam 58 kulak, 29 sağ, 29 sol kulak incelendi. Meniere hastalarının 29 sağlıklı kulakları da ayrıca değerlendirildi.

Kontrol grubunda toplam 10 kişi, 20 normal kulak değerlendirildi.

Etkilenen kulak yönü: Meniere hasta grubunda etkilenen toplam 29 kulaktan 12'sini sağ kulak (%41.4), 17'sini sol kulak (%58.6) oluşturmaktaydı.

Hastalık süresi: Toplam 29 Meniere hasta grubunda hastalığın başlangıç süresi ortalama 15.1 ± 15.9 ay olarak bulundu.

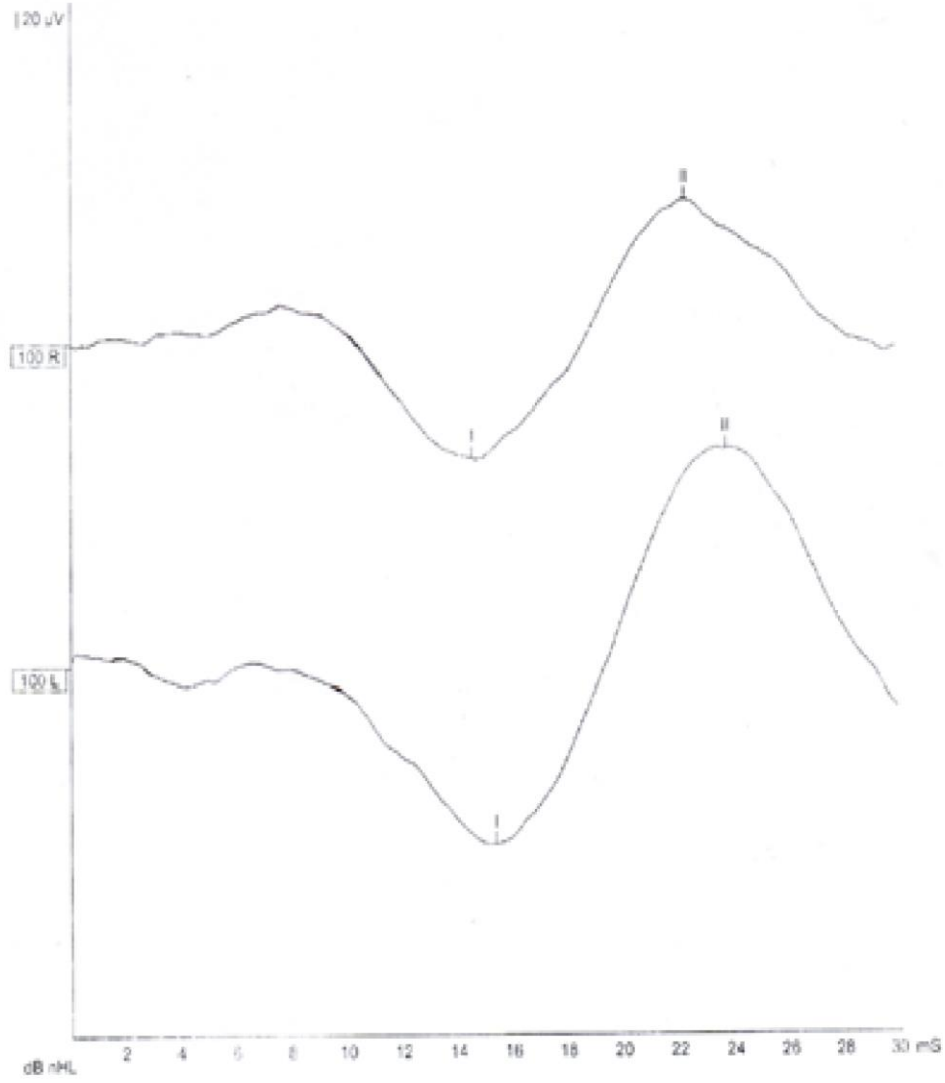
Odyolojik değerlendirme: Meniere hasta grubunda işitme kaybı süresi ortalama 10.7 ± 12.6 ay olarak bulundu. 29 hastanın 2'sinde (%6.8) çok-hafif, 5'inde (%17.2) hafif, 7'sinde (%24.1) orta, 8'inde (%27.5) orta-ileri, 5'inde (%17.2) ileri ve 2'sinde (%6.8) çok-ileri düzeyde işitme kaybı tespit edildi. Saf ses ortalaması (SSO) 57.6 ± 22.6 , konuşmayı ayırt etme skorları ortalama $\%66.2 \pm 24.7$ (0-100 aralığında) idi. Meniere hasta grubunun, toplam 29 sağlıklı kulağının 13'ü (%44.8) normal, 7'si (%24.1) çok-hafif, 6'sı (%20.6) hafif, 3'ü (%10.3) orta düzeyde işitme kaybı tespit edildi. SSO 21.2 ± 13.5 (7-55 aralığında) ve konuşmayı ayırt etme skorları ortalama $\%93.5 \pm 11$ (44- 100 aralığında) olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise toplam 20 kulağın 11'i (%55) normal, 9'unda (%45) çok hafif düzeyde işitme kaybı mevcuttu. Saf ses ortalaması 13.9 ± 5.9 (3-23 aralığında) ve konuşmayı ayırt etme skorları ortalama $\%97 \pm 2.55$ (92-100 aralığında) olarak tespit edildi (şekil 12).



Şekil 12. Çalışma grubunun, gliserol testi öncesi ve sonrası saf ses ortalamaları

Sağlıklı Kontrol Grubunda gliserol testi öncesi VEMP değerleri: Sağlıklı kontrol grubundaki 10 kişinin her iki kulağı da değerlendirmeye alındı. VEMP cevapları tüm kontrol grubunda, her iki kulakta elde edildi. Kontrol grubu p13 ve n23 latans değerleri, toplam 20 kulakta ortalama ($\pm$ SD) 15.9 ± 1.2 msn ve 24.98 ± 1.29 msn olarak bulundu (şekil 13). Normal değerlerin üst sınırları ortalama + 2SD formülünden hesaplanarak, üst limitler p13 için 18.3 msn, n23 için 27.56 msn olarak bulundu. P13 ve n23 latanslarında hiçbir hastada uzama tespit edilmedi. Hasta grubun p13 ve n23 latansları kontrol grubunun üst limitin üzerinde olması halinde latans uzaması olarak değerlendirildi.

VEMP interpik p13-n23 intervali değerleri ortalaması 72.08 ± 43.33 μ V olarak bulundu. Normal değer in üst sınırı ortalama $\pm$ 2SD formülü kullanılarak alt sınır - 14.57 μ V, üst sınır 158.74 μ V olarak hesaplandı ve üst limitin üzerinde ve altında olan değerler için amplitüdde yükselme ve azalma şeklinde değerlendirildi.

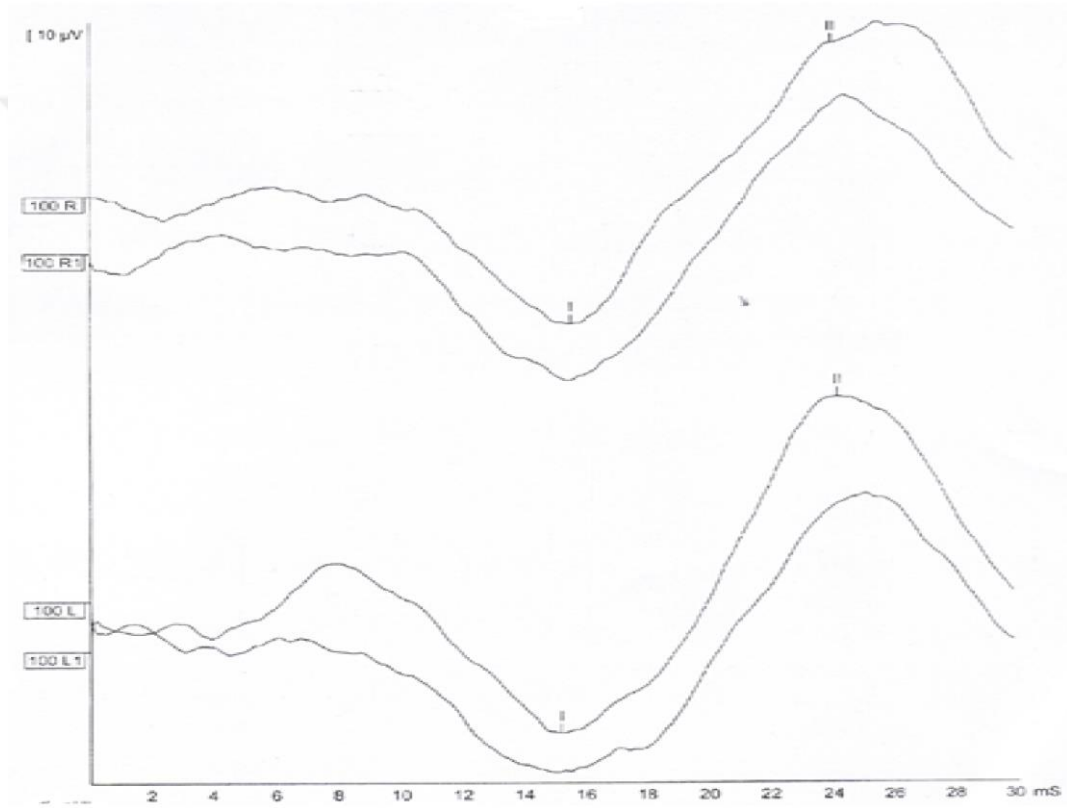


Şekil 13. Kontrol grubunda sağlıklı bir gönüllünün gliserol testi öncesi normal VEMP grafiği

Sağlıklı kontrol grubunda gliserol testi sonrası VEMP değerleri: Sağlıklı kontrol grubunda gliserol testi öncesi VEMP değerleri ile 3 saat sonraki VEMP değerlerindeki p13 ve n23 latansları, p13-n23 amplitüdları ve p13-n23 amplitüd ve latanslarındaki asimetri oranları karşılaştırıldı. Gliserol testi sonrası VEMP p13 latans değeri ortalaması 16 ± 1.3 msn, n23 latensi değeri 24.95 ± 1.29 msn olarak hesaplandı. Gliserol testi öncesi değerlere göre p13 ve n23 latanslarında uzama tespit edilmedi ve cevaplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0,639$, $p=0,934$) (Şekil 14).

VEMP p13-n23 amplitüdleri ortalaması $77.02 \pm 41.46 \mu v$ olarak tespit edildi. Gliserol testi 3. saat p13-n23 amplitüdleri normal değerler içerisindeydi. Test sonuçları karşılaştırıldığında asimetri tespit edilmedi (Şekil 14).

VEMP amplitüdleri ve latansları asimetri oranları $100 (As-Aö) / (As+Aö)$ formülü ile de hesaplandı. VEMP p13- n23 ampilitüdleri arasındaki asimetri oranı; $\%14.4 \pm 16.25$, alt sınırı $\% -18.6$ ve üst sınırı $\% 46.92$ bulundu. VEMP p13 latanslarındeki asimetri oranı; $\%3.12 \pm 3.94$ ve üst sınırı, $\%10.99$, n23 latansları asimetri oranı; $\%1.88 \pm 1.91$ ve üst sınırı, $\% 5.2$ olarak bulundu.



Şekil 14. Kontrol grubunda sağlıklı bir gönüllünün gliserol testi sonrası VEMP grafiği

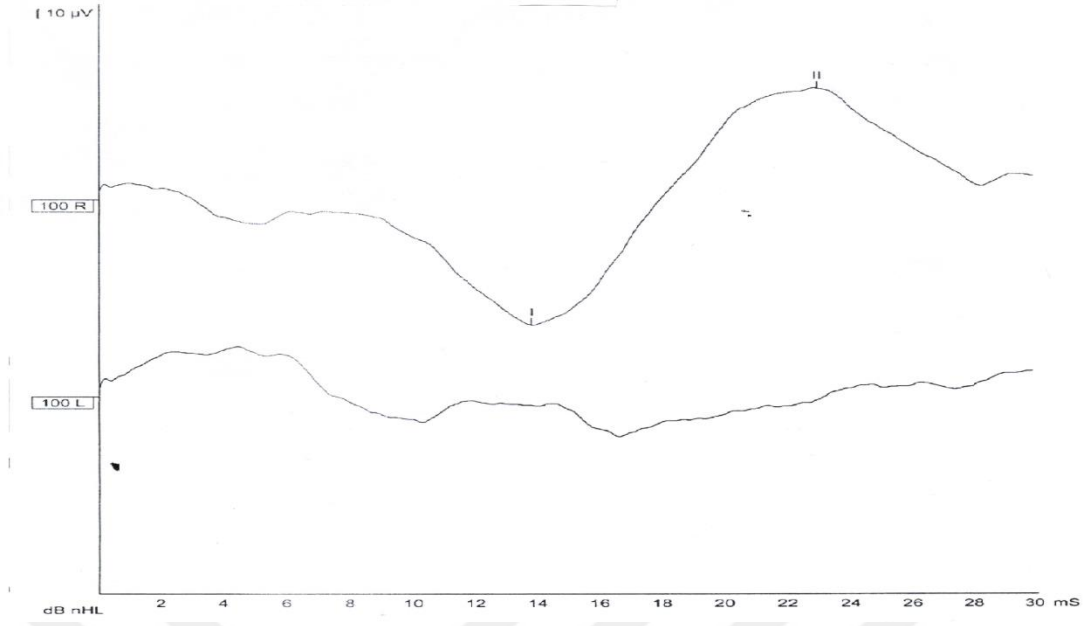
Meniere hasta grubu hasta kulak gliserol testi ile VEMP sonuçları: 29 meniere hastasının hastalıklı 29 kulağı mevcuttu. 29 kulağın 9'unda ($\%29$) VEMP cevapları elde edilemedi. 5 hastada test sonrası VEMP cevapları elde edildi.

Gliserol testi öncesi; p13 latansları ortalama 16.9 ± 2.3 msn, n23 latansları ise ortalama 18.0 ± 12.5 msn olarak tespit edildi. P13-n23 amplitüdleri ortalaması 58.5

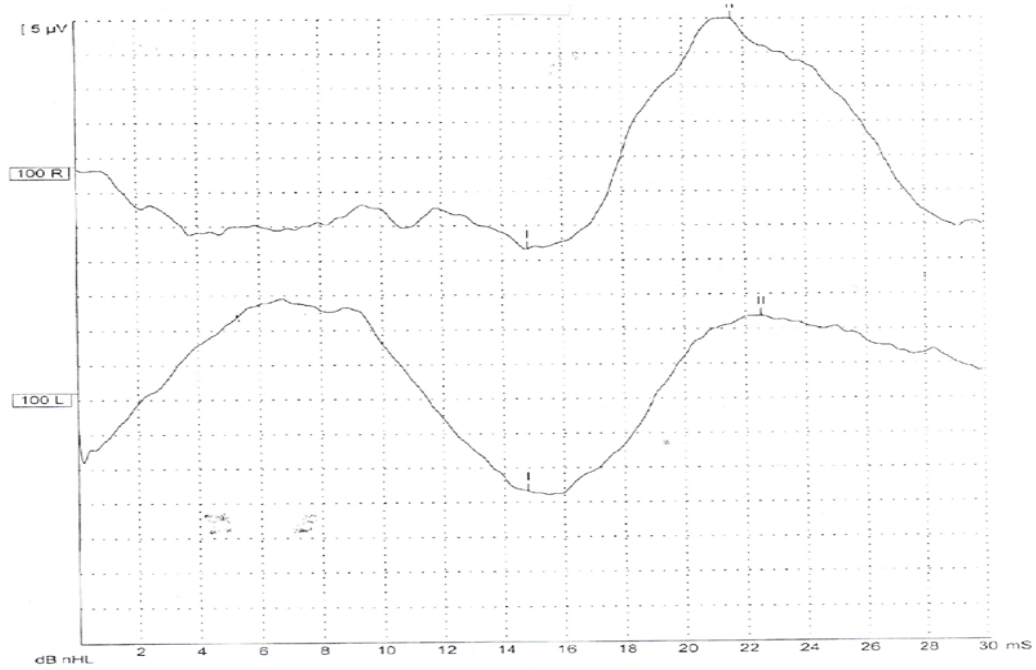
$\pm 58.3 \mu\text{v}$ olarak hesaplandı (Tablo 6). Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 9 hastada (%31) VEMP cevabı yoktu, 5 hastada (%17.2) p13 latanslarında uzama gözlemlendi ve bu hastaların hepsinde n23 latanslarında uzama saptandı. N23 latans değerlerine bakıldığında 8 hastanın (%27.5) latansinde uzama olduğu tespit edildi. P13-n23 amplitüdlere 9 (%31) hastada elde edilemedi ve 2 (%6.8) hastada asimetri mevcuttu (Şekil 15a, 16a).

Gliserol testi sonrası; p13 latansları ortalama $15.8 \pm 1.8 \text{ msn}$, n23 latansları ortalama $21.5 \pm 9 \text{ msn}$ ve p13-n23 amplitüdlere ortalama $55.2 \pm 45 \mu\text{v}$ olarak hesaplandı (Tablo 6). Test sonuçları karşılaştırıldığında 9 VEMP cevabı elde edilemeyen hastanın 5'inde (%55.5) VEMP dalgası elde edildi. Diğer hastalarda p13 latansları uzun olan 5 hastanın 2'sinde (%40) latans değerlerin normal sınırlara geldiği görüldü ve karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p=0.005$). N23 latans uzaması olan 8 hastanın 5'inde (%62.5) latans değerlerinin normal sınırlara geldiği tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.074$). P13-n23 amplitüdlere karşılaştırıldığında 4 (%13,7) hastada elde edilemedi ve 2 (%6.8) hasta da asimetri mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.692$) (Şekil 15b, 16b).

VEMP p13- n23 amplitüdlere arasındaki asimetri oranı; $\% 33.47 \pm 35.5$ olarak hesaplandı ve 15 hastada (%5.17) anlamlı düzeyde asimetri tespit edildi. VEMP p13 latanslarındaki asimetri oranı; $\%20.36 \pm 37.14$ olarak hesaplandı. N23 latansları asimetri oranı; $\%19.11 \pm 36.9$ olarak bulundu. p13 ve n23 latans asimetri oranlarında, aynı 5 hastada (%17.2) anlamlı düzeyde asimetri tespit edildi.



Şekil 15a. Meniere hasta grubundan sol kulağı hasta olan bir kişinin gliserol testi öncesi VEMP grafiği. Solda VEMP cevabı yok. Sağda normal sınırlarda



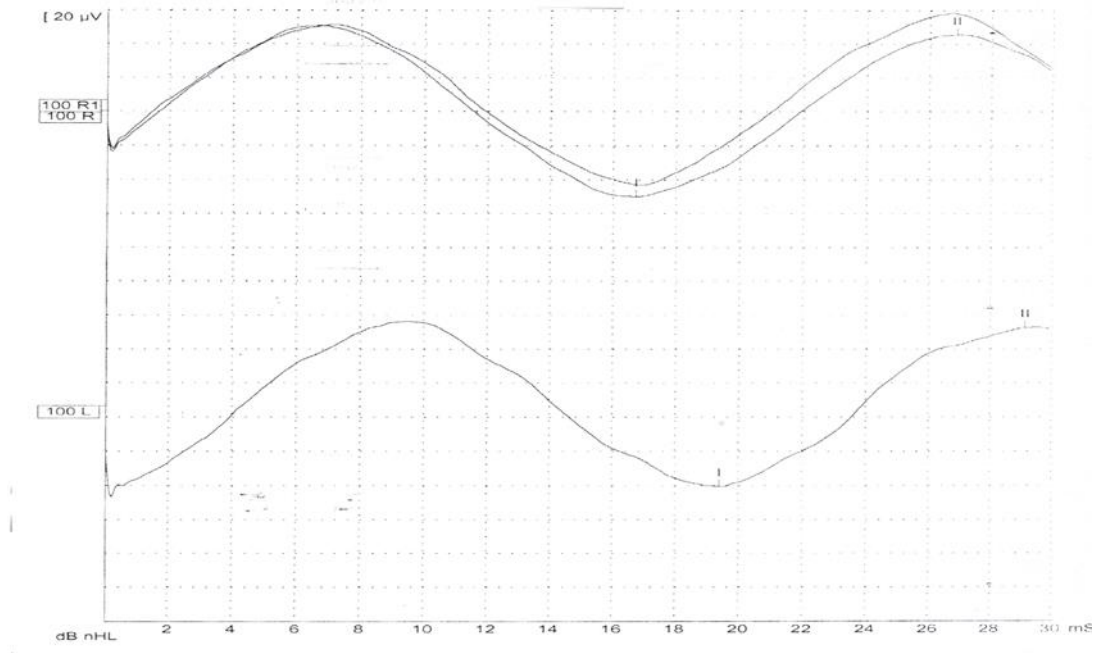
Şekil 15b. Aynı hastada gliserol testi sonrası elde edilen VEMP cevapları grafiği

Meniere hasta grubu sağlıklı kulak VEMP sonuçları: 29 meniere hastası sağlıklı kulağın tamamında gliserol testi öncesi ve sonrasında VEMP cevapları elde edildi.

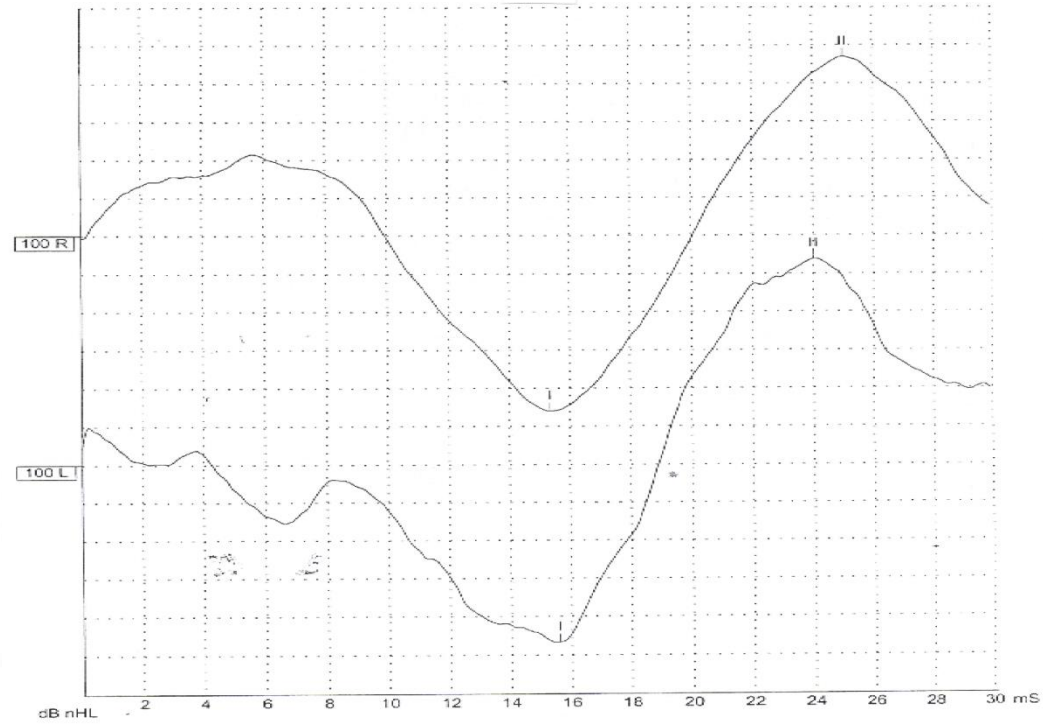
Gliserol testi öncesi; p13 latansları ortalama 15.6 ± 1.85 msn, n23 latansları ise ortalama 24.8 ± 2.12 msn olarak tespit edildi. P13-n23 amplitüdleri ortalaması 76.5 ± 51.3 μ v olarak hesaplandı. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2 hastanın (%6.89) p13 ve n23 latansları uzamıştı. N23 latans değerlerine bakıldığında 2 hastanın (%6.89) latansında uzama olduğu tespit edildi. P13- n23 amplitüdleri 1 (%3.44) hastada asimetri mevcuttu (Şekil 15a, 16b).

Gliserol testi sonrası; p13 latansları ortalama 14.9 ± 2.1 msn, n23 latansları ortalama 24.1 ± 2.1 msn ve p13- n23 amplitüdleri ortalaması 59.8 ± 29.1 μ v olarak hesaplandı. Test sonuçları karşılaştırıldığında hastalarda p13 latansları uzun olan 2 hastanın 1'inde latans değerlerin normal sınırlara geldiği görüldü ve 1 hastanında latansında uzama tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmedi ($p=0.085$). N23 latans uzaması olan 2 hastanın 1'inde latans değerleri normal sınırlara geldiği ve 1 hastada da (p13 latans gliserol testi sonrasında da uzama gösteren) n23 latansında uzama tespit edildi. istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.069$). P13-n23 amplitüdleri karşılaştırıldığında asimetrisi olan 1 (%3.4) hastanın amplitüd değerinin normal sınır içerisinde olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.059$) (Şekil 15b, 16b).

VEMP p13- n23 ampilitüdleri arasındaki asimetri oranı; $\%17.7 \pm 17.7$ olarak hesaplandı. 12 hastada (%41.3) anlamlı düzeyde asimetri tespit edildi. VEMP p13 latanslarındaki asimetri oranı; $\%3,27 \pm 5,36$ msn olarak hesaplandı ve 1 hastada (%3.44) asimetri tespit edildi. N23 latansları asimetri oranı; $\%2.73 \pm 3.27$ msn olarak bulundu ve anlamlı düzeyde asimetri tespit edilmedi.



Şekil 16a. Meniere hasta grubundan sol kulağı hasta olan bir kişinin, gliserol testi öncesi VEMP grafiği. Solda VEMP p13 ve n23 latanslarında uzama mevcut. Sağ kulakta VEMP cevabı normal sınırlarda



Şekil 16b. Aynı hastada gliserol testi sonrası elde edilen VEMP grafiği. Her iki kulak latans ve amplitüd değerleri normal sınırlarda

Meniere hastalarında hasta ve sağlıklı kulaklar arasında karşılaştırma:

Meniere hasta grubunda hasta kulaklar ile sağlıklı kulaklar karşılaştırıldığında p13 latansları arasında gliserol öncesi ve sonrası değerler, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.00$, $p=0.00$). N23 latansları karşılaştırıldığında, gliserol öncesi ve sonrası değerler, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.006$, $p=0.001$). p13-n23 amplitüd değerleri arasında ise gliserol test öncesi değerler için istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.398$). Gliserol testi sonrası cevaplar karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı değerler elde edilmedi ($p=0.156$).

İki kulak arası VEMP p13 ve n23 latansları asimetri oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.00$, $p=0.00$). P13- n23 amplitüdlere asimetri oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0.001$).

Meniere hasta grubu hasta kulaklar ile kontrol grubu arasında karşılaştırma:

Meniere hasta grubu hasta kulaklar ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldığında p13 latanslarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p=0.00$, $p=0.00$). N23 latansları, gliserol testi öncesi, sonrası değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.002$, $p=0.002$). P13-n23 amplitüd değerleri arasında gliserol testi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.374$, $p=0.871$). P13 ve n23 latans asimetri oranları karşılaştırıldığında 2 kulak arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.00$, $p=0.00$). P13-n23 amplitüdlere asimetri oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0.002$).

Meniere hasta grubu sağlıklı kulaklar ile kontrol grubu arasında karşılaştırma:

Meniere hasta grubu sağlıklı kulaklar ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldığında p13 latansları arasında gliserol testi öncesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi, fakat gliserol testi sonrası anlamlı fark bulunamadı ($p=0.020$, $p=0.126$). N23 latansları değerleri karşılaştırıldığında gliserol testi öncesi istatistiksel olarak değerler anlamlı iken ($p=0.041$), gliserol testi sonrası değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.058$). P13-n23 amplitüd değerleri arasında gliserol testi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.992$, $p=0.056$).

P13 - n23 latansları asimetri oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.542$, $p=0.118$). Amplitüd değerleri arasında da anlamlı sonuçlar bulunmadı ($p=0.496$).

Gliserol testinin odyolojik bulgular üzerine etkisi: Meniere hasta grubunda hasta kulaklarda SSO gliserol öncesi ve sonrası değerler sırasıyla 57.6 ± 22.6 dB, 50.5 ± 24.83 dB olarak hesaplandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0.00$). Otolarengoloji ve Baş Boyun Cerrahisi İşitme ve Denge Komitesi'nin işitme seviyesine göre Meniere Hastalığında önerdiği evrelemede (committee on hearing,95): evre I; 25 dB ve daha az şiddette, evre II; 26-40 dB, evre III; 41-70 dB ve evre IV; 70 dB'den fazla olan saf ses işitme eşikleri referans alınarak 2 hasta evre I, 4 hasta evre II, 16 hasta evre III, 7 hastada evre IV olarak sınıflandırıldı (Tablo 3). Gliserol testi sonrasında evre II'deki 4 hastadan 2 hastada, evre III'deki 16 hastadan 6'sında ve evre 4'deki 7 hastadan birinde, bir evre düşüş gözlemlendi (%24.1).

Saf ses odyometride 250, 500 ve 1000 Hz'lerde 2 veya daha fazla frekansta, 10dB ve daha fazla şiddetteki düşüş anlamlı kabul edildi. 29 hasta kulağın 20'sinde (%69) pozitif sonuçlar elde edildi. 29 sağlıklı kulakta ise sadece 1 kulakta (%3.4) pozitif sonuç elde edildi. Bu veriler doğrultusunda hasta kulaklar ile sağlıklı kulaklar arasındaki farklılıkta istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi (ki-kare:26.947, $p=0.00$).

Konuşmayı ayırt etme skorlarında gliserol test öncesi ve sonrası arasındaki fark %12'den fazla olması anlamlı olarak kabul edildi. Meniere hasta grubunda hasta kulakların 8'inde (%27.6) pozitif sonuçlar elde edildi. Test öncesi ve sonrası arasındaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p= 0.01$) (Tablo 3).

Kontrol grubunda gliserol testi öncesi ve sonrası SSO 13.9 ± 5.9 ve 13.3 ± 5.63 dB olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi ($p=0.158$). Konuşmayı ayırt etme skorlarında değişim gözlenmedi (97 ± 2.55).

Tablo 3. Meniere hasta grubunun gliserol testi ile elde edilen odyolojik evreler, konuşmayı ayırt etme skorları yüzdeleri, saf ses işitmede anlamlı yükselme bulguları ve VEMP değerlerindeki anlamlı bulgular

OLGU NO	ODYOLOJİK EVRELEME G ÖNCESİ	ODYOLOJİK EVRELEME G SONRASI	KONUŞMAYI AYIRT ETME YÜZDELERİ (%)	SAF SES İŞİTMEDE ANLAMLIL YÜKSELME	VEMP DEĞERLERİNDE ANLAMLIL BULGULAR (P13, N23, AMP)
1	I	I	8.6	(+)	(+)
2	IV	IV	18.1	(+)	(+)
3	III	III	9	(-)	(-)
4	III	III	0	(+)	(+)
5	II	I	0	(+)	(+)
6	III	III	0	(-)	(-)
7	III	II	5	(+)	(+)
8	II	I	15.7	(+)	(-)
9	III	III	0	(-)	(-)
10	III	II	72.7	(+)	(-)
11	IV	IV	10.5	(+)	(-)
12	II	II	12.7	(+)	(-)
13	I	I	0	(+)	(-)
14	IV	IV	0	(-)	(-)
15	IV	IV	7.1	(-)	(-)
16	III	III	23.5	(+)	(-)
17	III	II	16.6	(+)	(-)
18	IV	IV	9	(-)	(+)
19	III	III	0	(+)	(-)
20	III	II	19	(+)	(+)
21	III	II	5.2	(+)	(-)
22	IV	III	0	(+)	(+)
23	III	III	10	(+)	(-)
24	III	III	0	(+)	(-)
25	III	III	0	(-)	(-)
26	IV	IV	0	(-)	(-)
27	III	II	21.4	(+)	(-)
28	III	III	5.8	(+)	(+)
29	II	II	9	(+)	(-)

Kalorik test sonuçları: Meniere hasta grubunda 29 hastadan 11'inde (%37.93) tanı amaçlı kalorik test de yapılmıştı. 11 hastanın 1'inde (%9.09) VEMP cevabı gliserol testi öncesi ve sonrasında elde edilemedi ve odyolojik değerlendirmede evre IV düzeyinde değişiklik olmadı.

11 hastanın 10'unda (%90.9) VEMP cevapları mevcuttu. P13 latans değeri 4 hastada (36.3) gliserol testi öncesi uzama mevcuttu ve 2 (%50) hastada test sonrasında değerler normal sınırlarda idi. İstatistiksel olarak, gliserol testi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark elde edildi ($p=0.003$). N23 latans değerleri 5 hastada (45.4) uzamıştı ve test sonrasında 3 (%60) hastanın cevapları normal sınırlar içerisindeydi. Gliserol testi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0.047$). P13-n23 amplitüd değerleri 1 hastada yükseldi ve gliserol testi sonrası normal değerler içerisine düşüş gözlemlendi. 11 hastanın 5'inde (%45.4) odyolojik evrelerinde düşüş gözlemlendi. İstatistiksel olarak gliserol testi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.202$). Evreler arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0.016$) (Tablo 4).

Tablo 4. Kanal paralizisi olan hastaların odyolojik evreleri, VEMP amplitüd ve latensi değerleri

OLGU No	KANAL PARALİZİ YÖNÜ	KANAL PARALİZİ DERECE (%)	SSO EVRELERİ		VEMP					
			G öncesi	G sonrası	p13 (msn)	n23 (msn)	Amp (µV)	p13 (msn)	n23 (msn)	Amp (µV)
2	Sol	23	IV	IV	20.4	29.8	38	17.9	28.7	7.5
4	Sol	28	III	III	19.5	28.7	89.2	15.3	24.8	98.7
5	Sağ	25	II	I	20.9	28.7	31.8	19.1	26.5	31.2
8	Sol	49	II	I	17.9	23.8	74.9	16.2	24.53	57.2
9	Sol	34	III	III	15.9	23.2	16	14.8	24.13	39.6
11	Sol	75	IV	IV	0	0	0	0	0	0
13	Sağ	21	I	I	13.1	21.2	58	12.8	21	37.9
14	Sol	31	IV	IV	19.3	29.9	122	19.1	29.3	47.4
17	Sağ	30	III	II	17.9	26.3	178	15.4	23.1	74.2
21	Sağ	42	III	II	16.7	23.3	49	15.9	22.9	71.5
22	Sol	56	IV	III	16.8	28	97.2	15.4	22.6	106.7

Elektrokokleografi (ECochG) sonuçları: Meniere hasta grubunda toplam 6 hastaya ECochG testi yapıldı. SP/AP oranı 0,4'den yüksek olanlar anlamlı kabul edildi. 1 hastada (%16.6) değerler her iki kulakta da normal sınırlardaydı. Bu hastada VEMP p13, n23 latansları ve p13- n23 amplitüd değerlerinde test sonrasında normal sınırlarda elde edildi. N23 latans değeri gliserol testi öncesi uzamış iken test sonrasında normal değerler içerisinde idi. Odyolojik evresinde azalma gözlemlendi. 2 hastada (%33.3) her iki kulakta da SP/ AP oranı artmıştı. Geri kalan 3 (%50) hasta kulakta SP/AP oranı artmış olarak hesaplandı. ECochG'da SP/AP oranı artmış 5 (%83.3) olgunun 2'sinde VEMP cevapları, test öncesi ve sonrasında elde edilemedi. Bu 2 hastanın odyolojik evrelerinde de değişiklik olmadı. Geriye kalan 3 hastanın 1'inde n23 latans değeri uzamıştı ve gliserol testi sonrası normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Bu hastanın odyolojik evresinde değişiklik olmadı (Tablo 5).

İstatistiksel olarak, ECochG yapılan hastaların, gliserol testi öncesi ve sonrası değerleri arasında, p13 latansları karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edildi ($p=0.038$). N23 latansları ve p13- n23 amplitüdları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmadı ($p=0.115$, $p=0.662$). Evreler arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.076$).

Tablo 5. ECochG testi yapılan hastaların VEMP sonuçları ve odyolojik evreleri

OLGU NO	HASTA KULAK	ECochG		P13 (msn)	N23 (msn)	VEMP				SSO EVRELERİ	
		SAĞ SP/AP	SOL AP			G ÖNCESİ AMP (µV)	G SONRASI P13 (msn)	G SONRASI N23 (msn)	G SONRASI AMP (µV)	G ÖNCESİ	G SONRASI
8	SOL	0.48	0.60	17.9	23.8	74.9	16.2	24.5	57.2	II	I
16	SAĞ	0.5	0.3	0	0	0	0	0	0	III	III
17	SAĞ	0.58	0.16	17.9	26.3	17.8	15.4	23.13	74.2	III	II
18	SOL	0.23	0.69	16.9	27.8	94.5	15.9	24.8	85.9	IV	IV
20	SOL	0.37	0.35	17.7	29.4	130.5	15.7	25.4	50.8	III	II
24	SOL	0.45	0.61	0	0	0	0	0	0	III	III

Tablo 6. Meniere hasta grubu hasta kulakların, gliserol önce ve sonrası VEMP değerleri



Olgu	Yaş	Cinsiyet	Hasta Kulak	Giserol Öncesi			Giserol Sonrası			Asimetri Oranları (%)		
				p13 (msn)	n23 (msn)	İnterpik Amplitüd (µv)	p13 (msn)	n23 (msn)	İnterpik Amplitüd (µv)	p13	n23	İnterpik Amplitüd
1	57	Kadın	Sağ	0,0	0,0	0,0	20,7	28,2	52,1	100,0	100,0	100,0
2	64	Kadın	Sol	20,4	29,8	38,0	17,9	28,7	7,5	9,8	1,8	67,0
3	58	Kadın	Sağ	0,0	0,0	0,0	14,4	26,6	37,0	100,0	100,0	100,0
4	35	Erkek	Sol	9,0	28,7	89,2	15,3	24,8	98,7	12,0	7,2	5,1
5	55	Kadın	Sağ	20,9	28,7	31,8	19,1	26,5	31,2	4,5	3,9	0,9
6	38	Erkek	Sol	14,9	24,3	90,9	14,7	24,5	106,7	0,6	0,4	7,9
7	41	Erkek	Sol	0,0	0,0	0,0	17,1	22,9	37,7	100,0	100,0	100,0
8	56	Erkek	Sol	17,9	23,8	74,9	16,2	24,5	57,2	4,9	1,5	13,3
9	55	Kadın	Sol	15,9	23,2	16,0	14,8	24,1	39,6	3,5	1,9	42,4
10	37	Erkek	Sağ	20,2	29,7	60,3	19,1	28,5	33,3	2,7	2,1	28,8
11	36	Kadın	Sol	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
12	39	Kadın	Sol	0,0	0,0	0,0	19,0	26,0	37,6	100,0	100,0	100,0
13	34	Erkek	Sağ	13,1	21,2	58,0	12,8	21,0	37,9	1,2	0,4	20,9
14	39	Erkek	Sol	19,3	29,9	122,0	19,1	29,3	47,4	0,5	0,9	44,8
15	49	Erkek	Sol	14,5	24,7	65,8	13,5	24,2	42,3	3,5	1,0	21,7
16	58	Kadın	Sağ	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
17	38	Erkek	Sağ	17,9	26,3	178,8	15,4	23,1	74,2	7,5	6,4	41,1
18	35	Erkek	Sol	16,9	27,8	94,5	15,9	24,9	85,9	3,0	5,5	4,8
19	42	Erkek	Sağ	13,4	24,5	57,9	17,2	28,1	76,8	12,4	6,7	14,3
20	30	Erkek	Sol	17,7	29,4	130,5	15,7	25,9	50,8	5,9	6,2	43,9
21	65	Erkek	Sağ	16,7	23,3	49,0	15,9	22,9	71,5	2,4	1,4	18,6
22	44	Erkek	Sol	16,8	28,0	97,2	15,4	22,7	106,7	4,3	10,5	4,6
23	49	Erkek	Sol	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
24	44	Erkek	Sağ	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25	57	Kadın	Sol	15,4	23,7	138,7	14,9	23,7	77,7	1,6	0,0	28,2
26	32	Erkek	Sağ	14,8	22,4	46,7	14,8	23,8	39,6	0,0	3,0	8,2
27	28	Erkek	Sol	0,0	25,0	218,6	16,7	21,7	200,5	2,7	7,1	4,3
28	55	Kadın	Sol	15,8	0,0	0,0	14,7	24,1	136,7	100,0	100,0	100,0
29	57	Kadın	Sağ	15,7	26,2	38,4	13,5	23,7	12,7	7,5	4,9	50,4

5. TARTIŞMA

Meniere hastalığı iç kulağın idiopatik bir hastalığıdır ve endolenfatik hidrops hastalıkla ilgili elde edilen en önemli histolojik bulgudur.⁹⁵ Hastalığın başlangıç dönemlerinde membranöz labirent inferior bölümünde koklea alt ucu ve sakkülde genişleme şeklindeyken, ilerleyen dönemlerde tüm endolenfatik sistemi içerebilir ve sakkül horizontal kanala ve stapes tabanına dayanabilir.⁹⁶ Tanıda odyolojik değerlendirme, gliserol testi, elektrokokleografi, vestibüler testler ve hematolojik testlerden faydalanılır. Biz de çalışmamızda tanı yöntemi olarak, gliserol testi ile saf ses odyometrilere ve VEMP cevaplarını değerlendirdik. Tanıyı desteklemek amacı ile hastalara kalorik test ve ECoG testlerini uyguladık. Elde ettiğimiz bulguları literatürdeki benzer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırdık.

Meniere hastalığı ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda başlangıcın çoğunlukla dördüncü dekatta olduğu ve ilk semptomun 20 ile 60 yaşlarında herhangi bir dönemde olabileceği belirtilmiştir.²⁵ Her iki cinste birbirine yakın sayılar verilmekle beraber, kadınlarda hafif daha fazla görüldüğü de bildirilmiştir.²⁴ Çalışmamızdaki 29 Meniere hastasının yaşları 28-64 arasında, ortalama 46 ± 10.8 , yaş; kadın/erkek oranı ise 0,6'dır. Yaş aralığı ve ortalaması değerleri literatür ile uyumludur. Cinsiyet oranlarına baktığımızda ise erkek oranını daha fazla ve kadın/erkek oranını daha düşük olduğunu gözlemledik.

Meniere hastalığında VEMP cevapları çeşitlilik göstermektedir. Wu ve ark., yapmış oldukları bir çalışmada, alçak frekanslarda işitme kaybı olan hastalarda VEMP ile alınan sonuçlar normal iken, Meniere hastalarında %50 anormal sonuç elde etmişlerdir.⁵⁴ Akkuzu G ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 10 Meniere hastasını kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve p13 latanslarında anlamlı derecede uzama olduğunu göstermişlerdir.⁹⁷ De waele ve ark.'nın 59 kişi ile yaptıkları çalışmada tek taraflı Meniere hastalarında %54 sakküler disfonksiyon tespit etmişler, fakat sağlam kulaklarla arasında amplitüd ve latans farklılığı saptamamışlardır.⁹⁸ Murofushi ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ise tersine 43 hastanın 7'sinde hastalıklı kulaklarda anormal amplitüd değerleri ve 42'sinde latanslarda uzama tespit etmişlerdir.⁹²

Çalışmamızda kontrol grubunun toplam 20 kulağından elde ettiğimiz p13, n23 latanslarını sırasıyla 15.9 ± 1.2 ms ve $24,98 \pm 1,29$ ms, 13- n23 amplitüdlere ise 72.08 ± 43.33 μ V olarak hesap edildi. Bu sonuçlar bazal değer olarak alındı ve Meniere hasta grubu hasta ve sağlıklı kulaklarda elde edilen değerler ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda 29 Meniere hastasının 9'unda VEMP cevabı elde edilemedi. Meniere hastalarının hasta kulaklarının başlangıç VEMP cevaplarında p13 ve n23 latans değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı farklılığın olduğu uzama tespit edildi ($p=0.00$, $p=0.00$). Meniere hasta grubu sağlıklı kulaklarının da başlangıç VEMP cevaplarında p13 ve n23 latans değerleri de istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamıştı ($p=0.02$, $p=0.04$). Ayrıca Meniere hasta grubunda iki kulak arası değerler karşılaştırıldığında hasta kulaklardaki VEMP p13, n23 latans değerlerindeki uzamanın daha fazla olduğu ve iki kulak arasındaki asimetri oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p= 0.00$, $p=0.00$).

Odyolojik testler tanıda yararlıdır. Hastalığın erken evrelerinde alçak frekanslarda kayıp daha fazla izlenirken, ileri evrelerde düz kayıp karşımıza çıkabilir. Pik odyometrik konfigürasyon en sık görülmektedir. Pik odyogramda alçak frekanslarda işitme kaybı, 2000 Hz'de yükselme ve tekrar düşme olarak izlenmektedir. Savastano ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada yüksek frekanslarda kaybın hastalık süresi ile doğrudan ilişkili olduğu vurgulanmıştır.⁴⁷ Çalışmamızda Meniere hastalarının odyometrik konfigürasyonu %69 oranında alçak frekanslarda kayıp daha fazla iken, %31 oranında düz kayıp şeklindedir.

Meniere hastalığı tanısında kullanılan yöntemlerden biri de 1967 yılında Klockhoff ve Lindblom tarafından ilk kez uygulanan gliserol testidir.⁴⁸ Gliserol verilmesini takiben saatte bir olmak üzere 3 kez işitme eşikleri ve konuşmayı ayırt etme değerlendirilir. 250-1000 Hz de bir veya birkaç frekansta 10 dB ve üzerinde işitme eşiğinde yükselme olması, konuşmayı ayırt etme skorlarında %12 ya da üzerinde iyileşme olması durumunda test pozitif kabul edilmektedir. Olguların çoğunda geçici olarak işitme eşiklerini düzeltir veya aynı kalır. Literatürde birçok çalışmada Meniere hastalarında gliserol testi ile işitme seviyelerinde anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir.^{99,100,101,102}

Murofushi T ve ark.'nın yapmış oldu bir çalışmada, 17 Meniere hastasının 6'sında (%35.29) saf ses ortalamasında düzelme meydana geldiği ve bu sonuç doğrultusunda işitmede düzelmenin olmadığı kulaklarda kokleada saçlı hücrelerin kalıcı hasar görmüş olabileceğini savunmuşlardır.⁹² Magliulo G ve ark.'nın yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise, 22 tek taraflı Meniere hastasının odyolojik sonuçlarında 8 hastada (%36.4) pozitif sonuç elde etmişlerdir.¹⁰³ Ohki M ve ark.'nın kontralateral gecikmiş endolenfatik hidropsu 9 hastada yapmış oldukları çalışmada, gliserol testi sonrasında hiçbir hastanın saf ses ortalamalarında değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir.¹⁰²

Çalışmamızda 29 Meniere hastasının 20'sinde (%69) gliserol testi 3. saat kontrolü sonrasında anlamlı sonuç elde edildi. Konuşmayı ayırt etme skorları değerlendirildiğinde 8 hastada (%27.6) pozitif sonuçlar elde edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde sonuçlar anlamlı idi ($p=0.00$, $p=0.01$). Otolarengoloji ve Baş Boyun Cerrahisi İşitme ve Denge Komitesi'nin işitme seviyesine göre Meniere Hastalığında önerdiği evreleme (committee on hearing, 95) doğrultusunda çoğunlukla evre II ve III' deki hastaların işitmelerinde bir evre düzelme olduğu tespit edildi. Toplam 9 hastanın (%31) odyolojik evrelerinde düzelme olduğu görüldü. Bu sonuçlar doğrultusunda literatürde yapılmış olan çalışmalar ile karşılaştırıldığında işitmede elde edilen pozitif yanıt oranı çalışmamızda daha yüksek oranda bulundu. Gliserol testi sonucunda elde edilen pozitif sonuçların, kokleada kalıcı hasara yol açmamış olan endolenfatik hidrops tanısını da desteklediğini düşünmekteyiz.

Magliullo ve ark. gliserol verilerek yapılan VEMP testinin özellikle tek taraflı hidrops vakalarında tanıda avantaj sağladığını ifade etmişlerdir. Ayrıca sakküler hidropsu saptamada yeni bir test parametresi olarak VEMP'in önemini vurgulamışlardır.¹⁰³ Murofushi ve ark. ve Shojaku ve ark.'nın çalışmaları doğrultusunda, Meniere hastalarında oral gliserol alımını takiben VEMP amplitüd cevaplarında yükselme olduğunu gözlemlemişlerdir.^{92, 104} Gliserol testi öncesindeki değerlerin endolenfatik hidropsun lehine olduğunu ve VEMP cevaplarındaki değişimi sakküler hidrops varlığını gösterdiğini savunmuşlardır. Sakkul kokleadan sonra ikinci en sık hidrops izlenen bölümdür.^{55,105}

Ohki ve ark.'nın kontralateral gecikmiş endolenfatik hidropsu tanısı almış ve başlangıçta VEMP cevabı olmayan hastalarda gliserol alımı sonrasında VEMP cevaplarının oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Sonuçların sakkül disfonksiyonunu sonucu oluştuğu ve odyolojik değerler ile VEMP sonuçlarının birbiriyle ilişkili olmadığını savunmuşlardır.¹⁰²

Tek taraflı Meniere hastalığı tanısı alan 22 hastada yapılan bir çalışmada, gliserol testi ile odyolojik değerlendirme ve beraberinde VEMP testinin, rutin bir tanı metodu olarak kullanılmaması gerektiği ve sadece Meniere hastalığı başlangıç döneminde olduğundan şüphelenilen hastalarda, daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir.^{103,105} Mugliulo ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, 10 hastada amplitüdde yükselme gözlenmiş, latensi değerlerinde değişim gözlenmemiştir. 12 hastanın da gliserol testi sonrasında saf ses odyometri değerlerinde anlamlı değişim tespit edilmiştir.¹⁰⁵

Tarhan ve Özlüoğlu'nun yapmış olduğu çalışmada, VEMP ve pür ton odyometrinin gliserol testi öncesi ve sonrası tanı yöntemi olarak kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir.⁵⁵ İntratimpanik gentamisin tedavisi takibinde de VEMP testinin kullanılabileceğini belirtilmiştir.⁵⁶

Bizim çalışmamızda Meniere hasta grubunda 29 hastanın hastalıklı 29 kulağının 9'unda VEMP cevabı elde edilemedi. P13, n23 latansları ile p13- n23 amplitüdlerinin ortalaması sırasıyla 16.9 ± 2.3 msn., 18.0 ± 12.5 msn. ve 63.9 ± 62.2 μ v olarak bulundu. Bu değerler kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında p13 ve n23 latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzama olduğu tespit edildi ($p=0.00$, $p=0.00$). P13-n23 amplitüd değerlerinde 9 hastada cevap elde edilemezken, 2 hastanın amplitüd değerinin yüksek olduğu görüldü. Ayrıca Meniere hasta grubu hasta ve sağlıklı kulaklar karşılaştırıldığında, p13 latans değerlerinin hasta grupta daha uzun olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildiği görüldü ($p=0.00$).

Meniere hasta grubunda 9 hastada VEMP cevapları elde edilemezken, gliserol testi sonrasında 5 hastada cevaplar elde edildi. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu.^{93, 103}

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda Meniere hasta grubunda her iki kulakta da latans değerlerinin kontrol kulaklara göre uzamış olduğunu tespit ettik. Bu değerlerin hasta kulaklarda daha da yüksek olduğunu ve gliserol testi sonrasında özellikle p13 latans değerlerinde normal değerlere doğru düşüş olduğu ve bu düşüşünde Meniere hasta grubu sağlıklı kulaklara göre anlamlı düzeyde olduğunu gördük. Magliulo ve ark. ve Mrofushi ve ark. ise, yapmış oldukları çalışmalarda latans değerleri asimetri oranlarında anlamlı farklılıklar elde etmemişlerdir.^{92,105}

Yaptığımız kontrol grubu veri çalışmasında, p13-n23 latans değerlerinde standart sapmanın küçük olmasına karşın, amplitüd değerlerinde standart sapmanın büyük olduğunu belirledik. Bu durumda ayırıcı tanıda latansının daha belirleyici olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca yapılan çalışmalar arasındaki farklılıkların SKM kas fibrilleri miktarına¹⁰⁶ ya da hastanın gösterdiği kas eforun ve testin uygulanması sırasında meydana gelebilen kas yorgunluğundan kaynaklanabileceği göz önüne alınmalıdır.^{77,81}

Çalışmamızda Meniere hasta grubundan 11 hastaya, tanıyı desteklemek amacı ile kalorik test uygulandı. Bu hastaların hasta kulaklarında kanal paralizi elde edildi. Odyolojik değerlendirmede 5 hastada (%45.4) SSO evrelerinde düzelme gözlemlendi. P13 ve n23 latans değerlerinde azalma tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.003$, $p=0.004$). Sonuçlar doğrultusunda kalorik test sonuçları ile odyolojik bulgular ve VEMP cevapları arasında korelasyon olabileceği ve endolenfatik hidrops tanısını desteklediğini düşünmekteyiz.

Meniere hasta grubunda 6 hastaya ECochG testi de ek tanı yöntemi olarak uyguladık. Bu hastaları ayrı olarak ele aldığımızda 1 hasta dışında SP/AP oranı hasta kulaklarda 0,4'den yüksek olduğu gözlemlendi. P13 latans değerlerinde 2 hasta dışında azalma gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.003$). Diğer VEMP değerleri ve odyolojik değerler arasında korelasyon olmadığı tespit edildi. Taguchi ve ark.'nın 51 Meniere hastasında yaptıkları çalışmada, gliserol testi odyolojik tetkik sonuçları ile ECochG testi sonuçları arasında korelasyon elde etmemişlerdir.¹⁰⁷

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda: Meniere hastalarında uyguladığımız gliserol test bulguları ile elde edilen pozitif veriler endolenfatik hidropsu tanısını desteklemekte yardımcı olmaktadır. Gliserol testi ile beraber yapılan VEMP testinde, kliniklerin normatif dataalarını belirleyerek sonuçları değerlendirmeleri uygun görölmektedir. Çalışmamızda VEMP cevabı alınamayan hastaların gliserol testi sonrası VEMP cevaplarının elde edilmesi ve p13 latans değerlerindeki anlamlı değişim sakküler hidropsu desteklemektedir ve literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulunmakla birlikte daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.



6. SONUÇLAR

Kliniğimizde Meniere Hastalığı tanısı almış olan 29 hasta ve 10 sağlıklı bireyin gliserol testi ile VEMP sonuçları birbiriyle karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1- Meniere hasta grubunda 9 hastanın (%31) odyolojik evrelerinde düzelme olduğu tespit edildi.
- 2- Meniere hasta grubunda hasta kulaklarda gliserol testi sonuçları karşılaştırıldığında, düşük frekanslarda eşik değerlerinde yükselme 29 hastanın 20'sinde, konuşmayı ayırt etme skorlarında düzelme ise 29 hastanın 8'inde gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi ($p=0.00$, $p=0.01$). Bu sonuçlar doğrultusunda literatürde yapılmış olan çalışmalar ile karşılaştırıldığında işitmede elde edilen pozitif yanıt oranı çalışmamızda daha yüksek oranda bulunmuştur. Elde edilen odyolojik sonuçlar, Meniere hastalarında koklear endolenfatik hidrops tanısını desteklediği düşünülmektedir.
- 3- Meniere hasta grubunda hasta kulaklarda 9 hastada VEMP cevabı elde edilemezken, gliserol testi sonrasında bu hastaların 5'inde VEMP cevapları elde edildi. Elde ettiğimiz bu bulguların literatürde yer alan çok az sayıda çalışma sonuçlarıyla uyumlu olduğunu gözlemledik.
- 4- Meniere hasta grubundaki 20 hasta kulak, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uzamış p13 ve n23 latans değerleri bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p=0.00$, $p=0.002$).
- 5- Meniere hasta grubunda p13-n23 amplitüdlere kontrol grubuna oranla düşük olduğu görüldü ve kontrol grubu ile p13-n23 amplitüdlere asimetri oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değerler elde edildi ($p=0.002$). Amplitüd asimetri oranlarında hastaların yarısında anlamlı farklılık elde edildi. Elde edilen bu veriler literatürde yer alan diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu.
- 6- Gliserol testi öncesinde elde ettiğimiz bu veriler, literatürde yapılmış olan çalışmalarla karşılaştırıldığında, birkaç çalışmada p13 latans değerlerinin yüksek bulunduğu, fakat olgu sayısının azlığı nedeni ile bu bulguların daha

fazla hastayla yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

- 7- Gliserol testi sırasında eş zamanlı kaydedilen VEMP sonuçları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 20 hasta kulakta uzama görülen p13 ve n23 latans değerlerinde toplam 5'inde düzelme gerçekleştiği ve test öncesi VEMP cevabı alınamayan 9 hastanın 5'inde VEMP cevaplarının elde edildiği tespit edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p=0.005$). Bu veriler doğrultusunda, gliserol testi sonrasında elde edilen pozitif VEMP sonuçlarının sakküler hidropsu desteklediğini düşünmekteyiz.
- 8- Literatürdeki çalışmalara bakıldığında VEMP değerlerinin çok değişken olduğunu görmekteyiz. Çalışmalar arasındaki farklılığın SKM kas fibrilleri miktarına ya da hastanın gösterdiği kas eforun ve testin uygulanması sırasında meydana gelebilen kas yorgunluğundan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Gene literatür bilgileri ve sonuçlarımız değerlendirildiğinde Meniere hastalarında gliserol ve VEMP testi ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

7. REFERANSLAR

1. Akyıldız A.N.: İşitme ve denge organlarının embriyolojisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998;1.cilt: 3-22.
2. Lysakowski A, McCrea RA. Tomlinson RD: Anatomy of vestibular end organs and neural pathways. In: Cummings CW, et al. Eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 3 rd ed. Mosby-Years Book Inc., St Louis, 1998;2561-83.
3. Akyıldız A.N.: Denge organının anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998;1. Cilt:62-71.
4. Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, SchullerDE. Otolaryngology Head&Neck Surgery. Mosby-Year Book, 1998; 4: 2803-2826.
5. Austin DF. Anatomy of the Ear. In Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck. Lea&Febiger, 1991: 922-927.
5. Arıncı K, Elhan A. Kulak, işitme ve denge organları anatomisi. Anatomi. Güneş Kitapevi, 1997: 466-490.
6. Tomlinson RD, Robinson DA: Signals in vestibular nucleus mediating vertical eye movement in monkey. J Neurophysiol 1984; 51: 1121-36.
7. Kevetter GA, Perachio AA: Central projections of first order vestibular neurons innervating the sacculus and the posterior canal in the gerbil. Prog Clin Biol Res 1985;176:279-91.
8. Baker J, Goldberg J, Hermann G, et al: Optimal response planes and canal convergence in secondary neurons in vestibular nuclei of alert cats. Brain Res 1984;294:133-7.
9. Lisberger SG, Miles FA: Role of the primate vestibular nucleus in long-term adaptive plasticity of the vestibulo-ocular reflex. J Neurophysiol 1980;3:1725-45.

10. Magras IN, Voogd J: Distribution of the secondary vestibular fibers in the cerebellar cortex: an autoradiographic study in the cat. *Acta Anat* 1985;23:51-7.
11. Lawrence M. Introduction to Inner Ear (Fluid) Physiology. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL. *Otolaryngology*. WB Saunders Company, 1991; 1: 199-217.
12. Akyıldız A.N.: Vestibüler system fizyolojisi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1. Bsk 1998;103-116.
13. Abbas PJ, Miller CA. Physiology of the Auditory System. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head&Neck Surgery*. Mosby-Year Book, 1998; 4: 2831-2874.
14. Mills JH, Adkins WY. *Anatomy and Physiology of Hearing* Ed: Bailey BJ, Head&Neck Surgery –Otolaryngology. Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 1. Edition, Vol. 2: 1441-1461.
15. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK; Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In Ballenger JJ. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck*. Lea&Febiger, 1991: 948-1005.
16. Baloh RW, Honrubia V. Ewald's second law re-evaluated. *Acta Otolaryngol* 1977;83 (5-6):475-79.
17. Barnes GR, Forbat LN: Cervical and vestibular afferent control of oculomotor response in man. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1979;8:79-87.
18. Baloh RW, Honrubia V: Vestibular physiology. In: Cummings CW, et al. Eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 3rd ed. Mosby-Years Book Inc., St Louis, 1998;2584-622.
19. Bagger-Sjöback D, Takumida M. Geometrical array of the vestibular sensory hair bundle. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1988;106:393-403.
20. Schessel DA, Lloyd BM, Nedzelski J: Meniere' s disease and other peripheral vestibular disorders. In: Cummings CW, et al. Eds. *Otolaryngology*

Head and Neck Surgery, 3rd ed. Mosby-Years Book Inc., St Louis, 1998;2672-705.

21. Kimura RS. Experimental blockage of the endolymphatic sac and duct and its effect on the inner ear of the guinea pig. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967;76:4664:87.
22. Stahle J, Willard HF. The vestibular aqueduct in patient with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1974: 78;36-49.
23. Kotimäki J, Sorri M, Aantaa E, Nuutinen J. Prevalence of Meniere's disease in Finland. *Laryngoscope* 1999;109:748-753.
24. Da Costa SS. Central causes of vertigo. Meniere's disease: Overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin N Am* 2002; 35:455-95.
25. Paparella MM: The cause (multifactorial inheritance) and pathogenesis (endolymphatic malabsorption) of Meniere's disease and its symptoms (mechanical and chemical). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985; 99: 445-51.
26. Conlon BJ, Gibson WBR. Meniere's disease: the incidence of hydrops in the contralateral asymptomatic ear. *Laryngoscope* 1999;109:1800-2.
27. Rosenberg S, Silverstein H, Flazer J, Wanamaker H. Bilateral Meniere disease in surgical versus nonsurgical patients. *Am J Otol* 1991; 12: 336-40.
28. Paparella MM. Pathogenesis and pathophysiology of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1991;485:26-35.
29. Birgenson L, Gustavson KH, Stahle J. Familial Meniere disease; a genetic investigation. *Am J Otol* 1987;8:323-6.
30. Robertson NG, Lu L, Heller S. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunctions. *Nat Genet* 1998; 20: 299-303.
31. Takanava Y, Ishikawa K. Phenotype of DFNA11: a nonsyndromic hearing loss caused by a myosin 7A mutation. *Laryngoscope* 2002;112:292-297.

32. Lynch M, Cameron TL, Knight M et al. Structural and mutational analysis of antequitin as a candidate gene for Meniere's disease. *Am J Med Genet* 2002;110:397-9.
33. Koyama S, Koyama S, Mitsuishi Y, Bibee K, et al. HLA associations with Meniere's Disease. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1993;13 (5):575-8.
34. Fransen E, Verstreken M, Verhangen WI, et al. High prevalence of symptoms of meniere's disease in three families with mutation in the COCH gene. *Hum Mol Genet* 1999;8:1425-9.
35. Ruckenstein MJ. Immunologic aspects of Meniere's disease. *Am J Otolaryngol* 1999; 20 (3):161-5.
36. Fuse T, Hayashi T, oota N, Fukase S, Asano S, Kato T, Aoyagi M. Immunological responses in acute low-tone sensorineural hearing loss and meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2003; 123 (1):26-31.
37. Duke WW. Meniere's syndrome caused by allergy. *JAMA* 1923; 81:2179-81.
38. Arenberg IK, Lemke J, Shaumbaugh Jr GE. Viral theory for Meniere's disease and endolymphatic hydrops; overview and new therapeutic options for viral labyrinthitis. *Ann NY Acad Sci* 1997; 830:306-13.
39. Sando I, Orita Y, Hirsch BE. Pathology and Pathophysiology of Meniere's Disease. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2002, 35 (3):517-528.
40. Costa SS, Sousa LC, Toledo Piza MR. Meniere's Disease: Overview, Epidemiology, and Natural History. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2002;35 (3):455-495.
41. Schuknect HF, Rüther A. Blockage of longitudinal flow in endolymphatic hydrops. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;248 (4):209-17.
42. Shambaugh GE, Glasscock ME. *Surgery of Ear*. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1980.

43. Nadol JB Jr, Adams Jc, Kim Jr. Degenerative changes in the organ of Corti and lateral cochlear wall in experimentally induced endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol* 1995;519 (Suppl); 47-59.
44. Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, Pathophysiology of Symptoms, and Pathogenesis of Meniere's Disease. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2002;35 (3):529-545.
45. AAO-HNS 1995 Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for The Diagnosis and Evaluation of Therapy in Meniere's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
46. Baloh RW, Honrubia V. 3rd edition NY. Endolymphatic hydrops. (Meniere's syndrome) In: Baloh RW, Honrubia V. Editors. *Neurophysiology of the vestibular system*. NY, Oxford University Press. 2001 p.25.
47. Savastano M, Gurrieri V, Marioni G. Evolution of audiometric pattern in Meniere's disease: Long term survey of 380 cases evaluated according to the 1995 guidelines of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *J Otolaryngol*. 2006;35 (1):26-9.
48. Klockhoff I, Lindblom U. Meniere's disease and Hydrochlorothiazide- a critical analysis of symptoms and therapeutic effects. *Acta Otolaryngol* 1967;63 (4):347-365.
49. Antonia SM, Friedman R. Meniere's Disease In Jagler RK, Brackman DE, eds. *Neurotology*. Philadelphia: Elsevier; 2005: 621-638.
50. Torp MA, Shephard ZP, Bance MI, Rutka JA. Does evidence –based medicine exist in the treatment of Meniere's disease? A critical review of last decade of publications. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25:456-460.
51. De Sousa LC, Piza MRT, da Costa SS. Diagnosis of Meniere's disease: routine and extended tests. *Otolaryngol Clin N Am*. 2002; 35:581-89.
52. Dobie RA, Synder JM, Donaldson JA. ENG and audiologic findings in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1982;94:19-27.

53. Kuo SW, Yang TH, Young YH. Changes in vestibular evoked myogenic potentials after Meniere attacks. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114 (9):717-21.
54. Wu CL, Young Y-H. Vestibular evoked myogenic potentials in acute low-tone sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2004;114 (12):2172.
55. Tarhan EA, Ozluoglu LN. Clinical value of VEMP in saccular dysfunction in Meniere's disease: a case report *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2004;13 (5-6)135-9.
56. Ozluoglu LN, Akkuzu G, Ozgirgin N, Tarhan E. Reability of the vestibuler evoked myogenic potential test assessing intratympanic gentamisin therapy in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2008;128 (4);422-6.
57. Söderman AC, Möller J, Bagger –Sjöback D, Bergeinus J, Hallgvist J. Stress as a trigger of attacks in Meniere's disease. A case– crossover study. *Laryngoscope* 2004;1843-1848.
58. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Meniere's Syndrome: are symptomes caused by endolymphatic hydrops. *Otol Neurol* 2005;26:74-81.
59. Santos PM, Hall RA, Syndet JM, Hughes LF, Dobie RA. Diüretic and diet effect of Meniere's disease evaluated by the 1985 Committe on Hearing and Equilibrium Guidelines. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1993; 109:680-689.
60. Barrs DM. Intratympanic corticosteroids for Meniere's disease and vertigo. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37: 955-972.
61. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetix in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109 (7):1-17.
62. Helling K, Schönfeld U, Clarke AH. Treatment of Meniere's disease by low dosage intratympanic gentamisin application- effect on otolytic function. *Laryngoscope* 2007;117:2244-2250.

63. Wu IC, Minor LB. Long term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamycin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2003;113:815-830.
64. Silverstein H, Thompson J, Rosenberg SI, Brown N, Light J. Silverstein microwick. *Otolaryngol Clin N Am* 2004;37:5:955-1114.
65. Akkuzu B, Ozluoğlu L, Ozgirgin N. Intratympanic treatment in Meniere's disease: the effect of gentamicin and dexamethasone on vertigo control and hearing. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2006;16 (5):193-9.
66. Gates P. Hypothesis: Could Meniere's disease be a channelopathy? *Intern Med J* 2005;35:488-9.
67. Paparella MM, Sajjadi H. Surgical treatment of incapacitating peripheral vertigo: endolymphatic sac enhancement. *Otolaryngol Clin N Am* 1994; 27: 381–402.
68. Shah DK, Kartush JM. Endolymphatic sac surgery in Ménière's disease. *Otolaryngol Clin N Am* 1997; 30:1061–74.
69. Silverstein H, Jackson LE. Vestibular nerve section. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002; 35 (3):655-73.
70. Kim H, Wiet J, Battista R. Trends in the diagnosis and management of Meniere's disease: results of a survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:722-6.
71. Diaz RC, LaRouere MJ, Bojrab DI, et al. Quality-of-life assessment of Meniere's disease patients after surgical labyrinthectomy. *Otol Neurotol* 2007;28:74-86.
72. Charpiot A, Rohmer D, Gentine A. Lateral semicircular canal plugging in severe Meniere's disease: A clinical prospective study about 28 patients. *Otol Neurotol* 2010; 31:237-240.
73. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF: Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;5:190-7.

74. Murofushi T, Halmagyi GM, Yavor RA, et al: Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis: an indicator of inferior vestibular nerve involvement. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:845-8.
75. Colebatch JG, Halmagyi GM: Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. Neurology 1992;42:1635-6.
76. Erbek S, Gokmen Z, Ozkiraz S, Erbek SS, Tarcan A, Ozluoglu LN. Vestibular evoked myogenic potentials in preterm infants. Audiol Neurotol. 2009;14:1-6.
77. Erbek S, Erbek SS, Yilmaz S, Yucel E, Ozluoglu LN. Vestibular evoked myogenic potentials in Behcet's disease. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008 Nov;265:1315-1320.
78. Sheykhholeslami K, Habiby Kernany M, Kaga K: Bone-conducted vestibular evoked myogenic potentials in patients with congenital atresia of the external auditory canal. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001;57:25-9.
79. Derinsu U, Baş Eİ, Akdaş F. Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyellerin Standardizasyonu. Marmara Medical Journal 2009;22 (2):127-33.
80. Su HC, Huang TW, Young YH, Cheng PW. Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. Otol Neurotol 2004;25:977-980.
81. Murofushi T, Matsuzaki M, Wu CH: Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle: are these potentials also of vestibular origin. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:660-4.
82. Welgampola MS, Colebatch JG: Characteristics of the tone burst evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. Otol Neurotol 2001;22:796-802.
83. Wang SJ, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials using simultaneous binaural acoustic stimulation. Hear Res 2003;185:43-48.

84. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002; 294: 445–451.
85. Andresen H, Bingel U, Streichert T, Schmoldt A, Zoerner AA, Tsikas D, Just I. Severe glycerol intoxication after Meniere's disease diagnostic case report and overview of kinetic data. 2009;47:312-316.
86. Lin E. Glycerol utilization and its regulation in mammals. *Annu Rev Biochem* 1977; 46:765–795.
87. Sommer S, Nau R, Wieland E, Prange HW. Pharmacokinetics of glycerol administered orally in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung – Drug Res* 1993; 43:744–747.
88. Naftalin L, Mallett KJH. How Does the Klothoff-Lindblom test work? *Lancet* 1978; 2:103–104.
89. Frank M, Nahata MC, Hilty MD. Glycerol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, adverse reactions, and clinical use. *Pharmacotherapy* 1981;1:147–160.
90. Tourtellotte W, Reinglass JM, Newkirk TA. Cerebral dehydration action of glycerol. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:159–171.
91. Esmer N, Akıner M.N., Karasalihoğlu A.R, Saatçi M. Odyometri. *Klinik Odyoloji. Özışık Matbaacılık, Ankara,1995. 53-123.*
92. Murofushi T, Matsuzaki M, Takegoshi H. Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 2001;28 (3):205-8.
93. Murofushi T, Matsuzaki M, Mizuno M. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:509-12.
94. Özdamar K. SPSS ile Biyoistatistik. Eskişehir: Kaan Kitabevi, 1999:95-371.

95. Wackym PA, Linthicum FH Jr, Ward PH, House WF, Micevych PE, Bagger-Sjoberg D. Re-evaluation of the role of the human endolymphatic sac in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102:732-744.
96. Young Y-H, Huang TW, Cheng PH. Assessing the stage of Meniere's Disease using VEMP. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:815-816.
97. Akkuzu G, Akkuzu B, Ozluoglu LN. Vestibular evoked myogenic potentials in Benign Paroxysmal Positional Vertigo and Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263 (6):510-7.
98. De Waele C, Tran Ba Hui, Diard JP, Freyss G, Vidal PP. Saccular dysfunction in Meniere's disease. *Am J Otol* 1999;20:223-232.
99. Karjalainen S, Karja J, Nutinen J. The limited value of the glycerol test in Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 1984;98:259-263.
100. Snyder JM. Predictability of the glycerin test in the diagnosis of Meniere's disease. *Clin Otolaryngol* 1982;17:389-397.
101. Yazawa Y, Kitahara M, Matsubara H. Clinical factors relating to the positive glycerol test for Meniere's disease. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990;52: 149- 155.
102. Ohki M, Matsuzaki M, Sugawara K, Murofushi T. Vestibular Evoked Myogenic Potentials in ipsilateral delayed Endolymphatic Hydrops 2002;64:424-28.
103. Magliullo G, Cuiuli G, Gagliardi MC, Ciniglio- Appiani G, D'Amico R. Vestibular evoked myogenic potentials and glycerol testing. *Laryngoscope* 2004;114 (2):338-43.
104. Shojaku H, Takemori S, Kobayashi K, Watanabe Y. Clinical usefulness of glycerol vestibular-evoked myogenic potentials: preliminary report. *Acta Otolaryngol Suppl* 2001;545:65-8.
105. Magliulo G, Parrotto D, Gagliardi S, Cuiuli G, Novello C. Vestibular Evoked Periocular Potentials in Meniere's Disease after glycerol testing 2008;117 (11):800-04.

106. Colebatch JG, Day BL, Bronstein AM, et al: Vestibular hypersensitivity to clicks is characteristic of the Tullio phenomenon. *J Neurosurg Psychiatry* 1998;65:670-8.
107. Taguchi D, Kakigi A, Takeda T, Sawada S, Nakatani H. Diagnostic value of Plasma Antidiuretic Hormone, Electrocochleography, and Glycerol test in patients with Endolymphatic Hydrops 2009;71 (suppl 1):26-29.

