



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**PERİFERİK VESTİBÜLER SİSTEM HASTALIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE VİDEO BAŞ İTME TESTİ (vHIT) İLE KALORİK
TEST, SPONTAN NİSTAGMUS, POST-HEAD SHAKING NİSTAGMUS VE
SERVİKAL VEMP SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Sabuhi JAFAROV

ANKARA, 2016



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**PERİFERİK VESTİBÜLER SİSTEM HASTALIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE VIDEO BAŞ İTME TESTİ (vHIT) İLE KALORİK
TEST, SPONTAN NİSTAGMUS, POST-HEAD SHAKING NİSTAGMUS VE
SERVİKAL VEMP SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Sabuhi JAFAROV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Levent N Özlüoğlu

ANKARA, 2016

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında, yürütülmesinde, sonuçlanmasında büyük emeği olan, asistanlık döneminde mesleki, eğitim ve araştırma konusunda destekleri ve eleştirileri ile iyi bir eğitim almamızı sağlayan tez danışmanım, değerli hocam, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık tezinin her aşamasında bana yardım eden, denetimleri ve önerileri ile araştırmanın doğru bir şekilde yürütmesine büyük katkı sağlayan, her türlü desteğini esirgemeyen değerli abim, Yrd. Doç. Dr. Evren Hızal'a teşekkür ederim.

Asistanlık döneminde mesleki ve kişisel gelişimimde büyük katkıları olan değerli hocalarım, Prof. Dr. Erdiñ Aydın, Prof. Dr. Selim S. Erbek, Prof. Dr. H. Seyra Erbek, Prof. Dr. A. Fuat Büyüklü, Yrd. Doç. Dr. Seda Türkoğlu Babakurban, Yrd. Doç. Dr. Işlay Öz' e teşekkür ederim.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük katkıları olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim görevlisi, Yrd. Doç. Dr. Elif Durukan'a, Arş. Gör. H. Samet Koca'ya, Sekreter Fadimana Güngör Kaya'ya, Odym. Melike Kürklü'ye, Odym. Sinem Kapıcıoğlu'na, Odym. Güldeniz Pekcan'a teşekkür ederim.

Asistanlık döneminde her konuda desteklerinden ve anlayışlarından dolayı asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Serhat İnan, Arş. Gör. H. Samet Koca, Arş. Gör. Ozan Erol, Arş. Gör. Azer Abilzade'ye, eski asistan arkadaşlarım Dr. Elif Goner, Dr. Mustafa Yalçinkaya, Dr. Gülfem Alp, Dr. İ. Cem Özenirler, Dr. Alper Köycü, Dr. Hakan Akkaş, Dr. Elif Hetemoğlu'na teşekkür ederim.

Tüm asistanlık döneminde ve uzmanlık tezi döneminde bana her türlü destek veren başta eşim ve oğlum olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Sabuhi JAFAROV, 2016

ÖZET

Video Baş İtme Testi (Video Head Impulse Test, vHIT), kolay ve kısa sürede uygulanabilmesi ve semisirküler kanalların tamamı hakkında bilgi verebilmesi nedeniyle vestibüler sistem hastalıklarının değerlendirilmesinde sık kullanılmaktadır. Ancak vHIT'in sensitivite, spesifitesi ve vestibüler sistemin değerlendirilmesinde kullanılan diğer testlerle korelasyonu ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. vHIT'in kalorik testin bir alternatifi olup olmadığı konusu da netlik kazanmış değildir. Bu çalışmanın amacı vHIT'in sensitivite ve spesifitesini araştırmak; vHIT'in kalorik test, spontan nistagmus, post-head shaking nistagmus, servikal vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (VEMP) gibi testlerle korelasyonunu belirlemektir.

Bu araştırma, prospektif, kör bir klinik çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya, 2015-2016 yılları arasında Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Ana Bilim Dalı Nörootoloji kliniğine başvuran; vHIT, saf ses odyometrisi, servikal VEMP, spontan nistagmus, post-head shaking nistagmus ve kalorik testlerin tamamının uygulandığı; Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV), Meniere hastalığı, vestibüler migren, vestibüler nörit, vestibüler schwannom, kronik vestibülopati tanıları konulan 88 hasta alındı. Tüm odyo-vestibüler testler iki deneyimli odyometrist tarafından uygulandı. Testlerin değerlendirilmesi ise iki deneyimli nörootoloji uzmanı tarafından hastalara kör olarak yapıldı. Testlerden elde edilen veriler incelenerek vHIT'in sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve testlerin temel gücü hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın 31'i Meniere hastalığı, 25'i vestibüler nörit, 11'i vestibüler migren, 11'i kronik vestibülopati, 8'i BPPV ve 2'si vestibüler schwannom tanısı aldı. Hastalık ayırımı yapılmaksızın lateral vHIT'in sensitivitesi %74.6, spesifitesi %53.65 olarak hesaplandı. Lateral vHIT'in sensitivitesi ve spesifitesi Meniere hastalığı için sırasıyla %87.5 ve %42.85; vestibüler nörit için ise sırasıyla %60 ve %53.3 olarak bulundu.

Patolojik vHIT, hastaların %81.8'inde (72/88), kanal parezisi %54.5'inde, patolojik servikal VEMP %60.2'sinde, spontan nistagmus %23.9'unda, post-head shaking nistagmus ise %72.7'sinde saptandı.

Etkilenen kulak kalorik test sonuçları ile etkilenen kulak lateral vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; kalorik testte kanal parezisi olanların %74.5'inde, kanal parezisi olmayanların ise %46.3'ünde patolojik lateral vHIT testi mevcuttu ($p<0.05$). Etkilenen kulak kalorik test sonuçları ile etkilenen kulak posterior vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; kalorik testte kanal parezisi olanların %44.7'sinde, kanal parezisi olmayanların ise %65.9'unda patolojik posterior vHIT mevcuttu ($p<0.05$). Etkilenen kulak spontan nistagmus test sonuçları ile etkilenen kulak lateral vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; spontan nistagmusu olanların %42.9'unda, olmayanların ise %67.2'sinde etkilenen kulakta patolojik lateral vHIT testi mevcuttu ($p<0.05$). vHIT ile kalorik test, spontan nistagmus, post-head shaking ve servikal VEMP testleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

Çalışmada elde edilen sonuçlar, vHIT'in tektarafli vestibüler zayıflığı yüksek oranda tespit ettiğini gösterdi. Bu nedenle, patolojik lateral vHIT tespit edildiği ve bu bulguların diğer odyo-vestibüler testlerle de uyumlu olduğu durumlarda kalorik test yapılmayabilir. Ancak vHIT'in normal olduğu veya diğer odyo-vestibüler testler ve öykü ile uyumlu olmadığı durumlarda kalorik test yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: video head impulse test, sensitivite, kalorik test, vestibüler hastalık.

ABSTRACT

Video head impulse test (vHIT) is commonly used for the evaluation of vestibular system disorders because it can be performed easily in a short period of time and gives information about all of the semicircular channels. However, studies regarding the sensitivity, specificity and correlation of vHIT with the other tests that are used for assessment of vestibular system are limited in the literature. It is not clear whether vHIT is an alternative to the caloric test or not. The aim of this study is to investigate the sensitivity and specificity of vHIT and to find out the correlation between vHIT and other vestibular tests such as caloric test, spontan nystagmus, post-head shaking nystagmus and cervical vestibular evoked myogenic potentials (VEMP).

This study was designed as a prospective, blinded study. The patients who applied to the Neurotology Clinic of the Baskent University Otolaryngology Department between the years of 2015-2016 constituted for the study population. Patients in whom vHIT, pure tone audiometry, cervical VEMP, spontaneous nystagmus, post-head shaking test and caloric test were performed and that were diagnosed as BPPV, Meniere's disease, vestibular neuritis, vestibular migraine, vestibular schwannoma and chronic vestibulopathy were enrolled. The audiovestibular tests were performed by two experienced audiometrists and were evaluated by two experienced neurootologists who were blinded to the nature of patients. The data has been examined and sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and power of the vHIT were calculated.

A total of 88 patients were enrolled to the study. Thirty-one patients were diagnosed as Meniere's disease, 25 patients were diagnosed as vestibular neuritis, 11 patients were diagnosed as vestibular migrain, 11 patients were diagnosed as chronic vestibulopathy, 8 patients were diagnosed as BPPV and 2 patients were diagnosed as vestibular schwannoma. Overall sensitivity and specificity of lateral vHIT for vestibular disease, i.e. when specific diagnosis was not considered, was 74.6% and 53.65%, respectively. The diagnosis specific sensitivity and specifity was 87.5%, and 42.85% for Meniere's disease and 60% and 53.3% for vestibular neuritis. 81.8% of the patients (72/88) had pathological vHIT while 54.5% had

canal paresia, 60.2% had pathological cVEMP, 23.9% had spontaneous nystagmus and 72.7% had post-head shaking nystagmus.

Pathological lateral vHIT was determined in 74.5% of patients who had canal paresis in caloric test and pathological lateral vHIT was determined in 46.3% of patients who had normal caloric test results ($p<0.05$). Pathological posterior vHIT was determined in 44.7% of patients who had canal paresis in caloric test and pathological posterior vHIT was determined in 65.9% of patients who had normal caloric test results ($p<0.05$). Pathological lateral vHIT was determined in 42.9% of patients who had spontaneous nystagmus and pathological lateral vHIT was determined in 67.2% of patients who had not spontaneous nystagmus ($p<0.05$). There was no statistically significant correlation between vHIT and the caloric test, post-head shaking test, spontan nystagmus and cervical VEMP.

Our results show that vHIT determines unilateral vestibular hypofunction with high accuracy. Therefore, if vHIT results are pathological and compatible with the results of other audiovestibular tests, caloric test may not be performed. If vHIT results are normal or pathological results are not compatible with the results of other audiovestibular tests, caloric test should be performed.

Key words: video head impulse test, sensitivity, caloric test, vestibular disorder.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Vestibüler Sistem Embryolojisi.....	2
2.2. Vestibüler Sistemin Anatomi ve Fizyolojisi.....	5
2.3. Vestibüler Sistem Hastalıkları.....	21
2.3.1. Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV).....	21
2.3.2. Meniere Hastalığı.....	29
2.3.3. Vestibüler Nörit.....	38
2.3.4. Vestibüler Migren.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Çalışma Metodu.....	43
3.2. Laboratuvar Test Teknikleri.....	43
3.2.1. Video Baş Savurma Testi (BPPV).....	44
3.2.2. Bitermal Kalorik Test.....	45
3.2.3. Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller.....	46
3.2.4. Spontan Nistagmus ve Post-Head-Shaking Nistagmus.....	46
3.3. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. VHIT-Kalorik	49
4.2. VHIT-Spontan	50
4.3. VHIT-Post Head Shaking	51
4.4. VHIT-Servikal VEMP	51
4.5. Sensitivite ve Spesifite.....	52
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR.....	60

KISALTMALAR VE SİMGELER

°	: Derece (Degree)
µm	: Mikrometre (micrometer)
ATQ1	: Antiquitin 1
BPPV	: Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (Benign Paroxysmal Positional Vertigo)
CMV	: Sitomegalovirüs (Cytomegalovirus)
CVEMP	: Servikal vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials)
CA	: Kohlear Amplifikasyon (Cochlear amplification)
COCH	: Cochlin (iç kulakta ekstraselüler matriks proteini)
dB	: Desibel (Decibel)
DFNA	: Otozomal Dominant Nonsendromik sağırılık (Nonsyndromic deafness, Autosomal Dominant)
EMG	: Elektromiyografi (Electromyography)
ENG	: Elektronistagmografi (Electronystagmography)
GP	: Gerçek pozitif
GN	: Gerçek negatif
HLA-DR	: Human Leukocyte Antigen - antigen D Related
HIT	: Baş bavrma testi (head impulse test)
Hb	: Hemoglobin
HSV	: Herpes simpleks virus (herpes simplex virus)
Hz	: Hertz
ICHD	: Ulusal Baş ağrısı Hastalıkları Sınıflaması (International Classification of Headache Disorders)
kDa	: Kilodalton
KV	: Kronik vestibülopati
K+	: potasyum
l	: Litre
LARP	: Sol anterior – sağ posterior semisirküler kanallar (<i>Left Anterior – Right Posterior semicircular channels</i>)
LC	: Sol soğuk (Left cool)

LK-BPPV	: Lateral kanal benign paroksizmal pozisyonel vertigo
LW	: Sol sıcak (Left warm)
mEq	: Milieküvalan (<i>Milliequivalent</i>)
MET	: Mekano-elektriksel İletim (mechano-electrical transduction)
MH	: Meniere hastalığı
mm	: Milimetre (<i>Millimeter</i>)
mV	: Milivolt (<i>Millivolt</i>)
Na+	:Sodyum
Na/Cl	: Sodyum/klörür
NPD	: Negatif prediktif değer
oVEMP	: Oküler vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (<i>Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials</i>)
PPD	: pozitif prediktif değer
PTO	: Saf ses odyometrisi (pure tone audiometry)
RALP	: Sağ anterior – sol posterior semisirküler kanallar (<i>Right Anterior – Left Posterior semicircular channels</i>)
RC	: Sağ soğuk (right cool)
ROI	: Region of interest
RW	: Sağ sıcak (right warm)
SKM	: Sternokleidomastoid adele
Sn	: Saniye (<i>Second</i>)
S/N	: Sensörinöral
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik paketi (<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>)
SP/AP	: Sumasyon potansiyeli /aksiyon potansiyeli (summation potential/action potential)
sVEMP	: Servikal vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (<i>Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials</i>)
SSK	: Semisirküler kanal (<i>Semicircular channel</i>)
T1	: Zaman sabiti 1 (<i>Time constant 1</i>)
T2	: Zaman sabiti 2 (<i>Time constant 2</i>)
UW	: Unilateral weeknes
VEMP	: Vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (<i>Ves. Evoked Myogenic Potentials</i>)
VHIT	: Video baş itme testi (<i>Video Head Impulse Test</i>)
Vit D	:Vitamin D

VOR	: Vestibülooküler refleks (Vestibuloocular reflex)
VN	: Vestibüler nörit
VM	: Vestibüler migren
VNG	: Videonistagmografi
VŞ	: Vestibüler schwannom
VZV	: Varisella zooster virus
YN	: Yalancı negatif
YP	: Yalancı pozitif



TABLÖLAR

- Tablo 1.** Posterior kanal BPPV' nin tanı kriterleri
- Tablo 2.** Amerikan Otolaringoloji ve Baş-boyun Cerrahisi Akademisi'ne göre Meniyer hastalığının sınıflandırılması
- Tablo 3.** Barany Derneği ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'ne göre vestibüler migren tanı kriterleri
- Tablo 4.** Hastaların tanılara göre dağılımı
- Tablo 5.** Meniyer, BPPV, vestibüler nörit, vestibüler migren, vestibüler şvannom ve kronik vestibülopati hastalıklarında vestibüler testlerin sonuçları.
- Tablo 6.** vHİT testi ile kalorik test, post head shaking test, spontan nistagmus ve servikal VEMP'in karşılaştırma sonuçları
- Tablo 7.** vHİT ve Post-head Shaking Testlerinin sensitivite ve spesifiteleri

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** İç kulağın embriyolojik gelişimi.
- Şekil 2.** Membranöz ve Kemik Labirentin Anatomisi.
- Şekil 3.** Vestibüler tüylü hücreler
- Şekil 4.** Utrikül ve sakkül makülasında striolanın pozisyonu (kesikli çizgiler) ve vestibüler tüylü hücrelerin dizilişi (oklar).
- Şekil 5.** Vestibüler Sistemin Arterial Kanlanması.
- Şekil 6.** Sağ posterior kanal BPPV için Epley manevrasının uygulanışı.
- Şekil 7.** Sağ taraf için Semont manevrasının uygulanışı.
- Şekil 8.** Supin Roll Testi'nin uygulanışı
- Şekil 9.** Video Head İmpulse testinde sol taraf vestibüler hipofonksiyonu olan hastanın sakkad ve VOR kazanç görüntüsü.
- Şekil 10.** Lateral vHIT ve kalorik test karşılaştırma sonuçları.
- Şekil 11.** Posterior vHIT ve kalorik test karşılaştırma sonuçları.

1. GİRİŞ

Baş dönmesi yakınması, hastaların acil servislere ve polikliniklere en sık başvuru sebeplerinden biridir. Baş dönmesi, çoğunlukla basit tıbbi müdahaleler ile giderilebilen sebeplerden kaynaklansa da, bazen santral sinir sistemi veya kardiovasküler sistem hastalıkları gibi çok daha ciddi hastalıkların habercisi olabilmektedir. Bu nedenle, doğru teşhis son derece önemlidir. Vestibüler sistem bozukluklarının ayırıcı tanısında öykü anahtar rol oynar. İyi bir öykü ve fizik muayene sonrasında yapılacak olan odyo-vestibüler testler, doğru tanıya götüren araçlar olarak kullanılabilir. Vestibüler sistemin bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla videonistagmografi (VNG), kalorik test, servikal ve oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (sVEMP, oVEMP), elektrokokleografi (ECoG), postürografi gibi birçok vestibüler test yapılabilir. Ancak bu testlerin hiçbirisi tek başına son derece komplike yapıya sahip vestibüler sistemin tamamını test etmeye olanak sağlamaz. Yapılan testlerin bir bütün halinde değerlendirilmesi ve gerekirse görüntüleme yöntemleri ile kesin tanıya varılır.

Kalorik test, lateral semisirküler kanalda oluşturduğu endolenf akımı ile süperior vestibüler sinir aracılı vestibülo-oküler refleks yollarını test etmeye yardımcı olur. Servikal vestibüler uyarılmış potansiyeller (cVEMP) ise, sakkülü uyararak inferior vestibüler sinir aracılı vestibülo-kolik refleks arkını değerlendirir. Sonuç olarak, periferik vestibüler sistemin (semisirküler kanallar ve refleks arklarının) tamamını değerlendirmek için VNG, kalorik test ve VEMP gibi uygulanması ve tolere edilmesi zor olan, yapılması daha çok zaman alan testler zincirinin tamamını yapmak gerekmektedir. Ayrıca, cVEMP'in hava-kemik aralığının 30 dB'den daha çok olduğu durumlarda alınamaması, su kalorik testinin kronik otitlerde, timpanik membran perforasyonu olan hastalarda yapılamaması ve bazı hastalar tarafından tolere edilememesi, daha çok zaman alması gibi hususlar, bu testlerin diğer dezavantajları olarak sayılabilir.

Halmagyi ve Curthoys tarafından 1988 yılında klinik kullanıma sokulan baş itme testi (head thrust test, HIT), baş dönmesine neden olan durumun tespiti için kullanılan testlerden biridir. Test, tekrarlanan hızlı baş itme hareketlerine cevaben gelişen göz hareketlerinin incelenmesi ve bu yolla vestibülo-oküler refleks (VOR) bütünlüğünün değerlendirilmesi temeline dayanır. Yatak başında ve kolay uygulanabilen bir test olarak HIT, özellikle periferik vestibüler hastalıklarla merkezi sinir sistemi kaynaklı hastalıkların ayırıcı tanısının

yapılmasına yarar; ancak sonuçlar, uygulayıcı bağımlıdır ve sayısal olarak ifade edilemez. Kamera ve dijital işleme teknolojilerindeki gelişmeler, yüksek hızlı video kayıtları alınabilmesinin ve göz pozisyonlarının hassas şekilde belirlenebilmesinin önünü açmış; bu sayede, HIT ölçümlerinin sayısal olarak ifade edilebilmesini sağlayan video baş itme testi (video head impulse test, vHIT) geliştirilmiştir (1). Vestibüler sistem bozukluklarının değerlendirilmesinde göreceli olarak kolay olan, yatak başında uygulanabilen yeni bir yöntem olan vHIT, giderek yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (1). Fakat bu testin sensitivite ve spesifitesi ile ilgili literatürde kesin bilgiler bulunmamaktadır. Kalorik testin yerine geçebileceği ile ilgili iddialar olsa da, yapılan çalışmalarda kesin sonuç elde edilememiştir. Her üç semisürküler kanalı değerlendirebilmesi, kısa bir süre içinde uygulanabilirliği (5-10 dakika), hastalar tarafından kolay tolere edilmesi vHIT'in en büyük avantajlarından biridir. vHIT ile ilgili yapılan çalışmalarda çoğunlukla lateral semisirküler kanallar değerlendirilmiştir; vertikal kanalların da değerlendirildiği vHIT çalışmaları literatürde çok azdır. Bu çalışmanın amacı vHIT'in sensitivite ve spesifitesini araştırmak; vHIT'in kalorik test, spontan nistagmus, post-head shaking nistagmus, ve cVEMP gibi testlerle korelasyonunu belirlemektir.

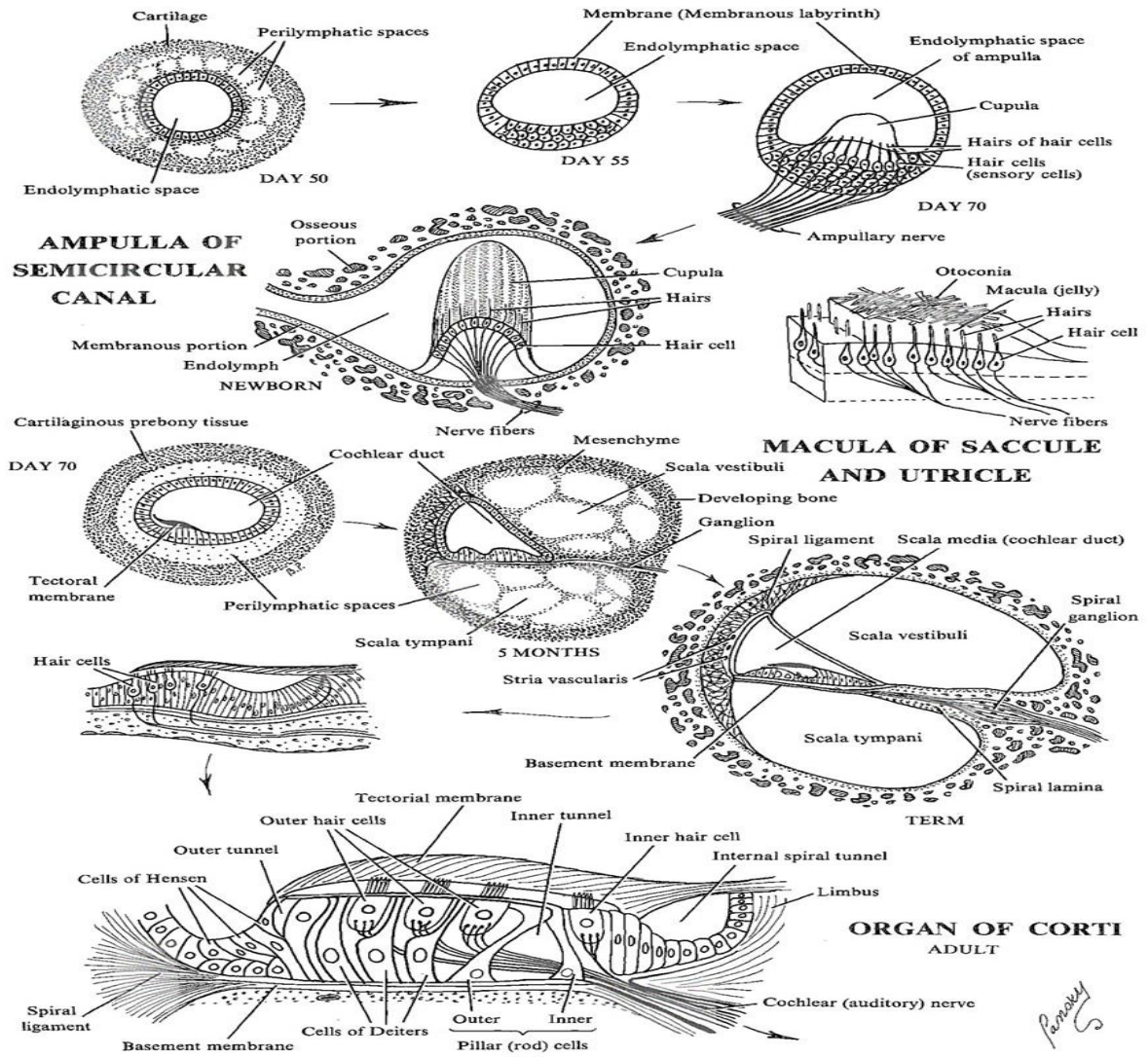
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vestibüler Sistem Embriyolojisi

İç kulak rhombensephalonun her iki yanında bulunan ektodermden gelişir. Hamileliğin 4. haftasından başlayarak yirmi beşinci haftada tamamlanan bir gelişim sürecidir (1-4). Embriyo üçüncü haftanın sonunda 2-4 mm büyüklüğe ulaştığında, yüzeyel ektodermin kalınlaşması ile lamina otika meydana gelir. Lamina otika daki derin hücreler mezenkime doğru invajine olarak nöral oluk ve her iki yanında akustikofasiyal tümsek ortaya çıkar. Otuzuncu günde bunların birleşmesi ile iç kulak taslağı yüzey epitelden ayrılır. Otik pit kaybolarak otik vezikül veya otokist oluşur. Eş zamanlı olarak dördüncü hafta civarında nöral krestin bir kısmından otik vezikül oluşurken diğer yandan nöral krettten ayrılan bir hücre grubu otik vezikül ve rhombencephalon arasından içeri geçer. Statikoakustikofasial ganglion haline gelir. Daha sonra genikulat ganglion nöronlarının bu kısmından uzaklaşarak vestibulokoklear ganglionu otik vezikule çok yakın konumda bırakır. Dördüncü haftada statikoakustik ganglion üst ve alt olarak ikiye bölünür. Spiral ve skarpa ganglionlarını yapar. Bir taraf korti organına, diğer taraf denge duyusu için utrikulus ve duktus semisirkularise doğru ilerler (5, 6). Embriyo 8 mm olduğunda vestibüler ve kohlear taslaklar birbirinden ayrılmıştır. Ondört mm büyüklüğe ulaştığı yaklaşık 6. haftada, vestibuler parçada poşlar görülmeye başlar. Bunların periferik parçalarından yarım daire kanalları meydana gelir. Yedinci haftada krista ampullaris meydana gelir. Yedinci haftada embriyo yaklaşık 20 mm büyüklüğünde olup, utrikuler topluluktan utrikul ve semisirküler kanallar gelişir. Sakküler topluluk ise sakkül ve kokleaya dönüşür. Sakküler topluluk genişleyip uzar, koklear kanalı sararak gelişir. Bu kanal dorsal ucundan daralarak sakkülden ayrılır ve duktus reunensisi oluşturur. Sekizinci haftada erişkin iç kulak çapına ulaşır.

Bu sırada altı özelleşmiş nöroepitel alan ortaya çıkar. Onbirinci haftada makuladaki duysal epitelyum ve destek hücreleri ayrılarak otolitler oluşur. Her bir semisirküler kanal duktusun ampullası olmak üzere üç ampuller krista, biri utrikulde diğeri diğeri sakkulde olmak üzere iki makula gelişimi 14-16. haftada gerçekleşir. Üçüncü haftada makula ortaya çıkar ve on dört ve on altı haftada erişkin boyutuna ulaşır. Önce otik vezikülün iç yanı kalınlaşarak ortak makula oluşur. Sonra makula ikiye bölünerek sakkül ve utrikuler makula

ayrılmış olur. Kohlear duktus boyunca bir bazal membran ayrımlaşır. Otik vezikule ilk ulaşan lifler efferentlerdir. Afferent uçların nörosensöriyal epitele gelmesi ile saçlı hücre gelişimi başlar. Krista yirmi üçüncü haftada, korti organı ise yirmi beşinci haftada erişkin şekline ulaşır (şekil 1). Otik vezikülün yani membranöz labirentin etrafındaki mezenşim zamanla değişerek önce kıkırdak daha sonra da kemik labirent (otik kapsül) haline gelir. Labirentin geri kalan kısmı prenatal yaşamın ortasında yetişkindeki boyutuna ulaşsa da vestibülün akuadaktı ve endolenfatik kese postnatal dönemde gelişmeye devam eder (5, 6).



Şekil 1. İç kulağın embriyolojik gelişimi.

2.2. Vestibüler Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi

Vestibüler uç-organlar, koklea ile birlikte kemik labirent içinde bulunur. Kemik labirent, temporal kemiğin petröz parçasında yer alan, birbirleriyle bağlantılı kıvrımlı borular, odacık ve kanallardan oluşan, komplike bir anatomiye sahiptir. Kemik labirentin medialinde, içinden fasiyal ve vestibülokoklear sinirlerin geçtiği internal akustik (*auditory*) kanal; lateralinde, mastoid hava hücreleri, mastoid antruma açılan açıklık (aditus ad antrum) ve orta kulak boşluğu bulunur. Kemik labirent, kranial yüzünde yaklaşık olarak temporal lob posterior yüzü ile komşudur.

Membranöz labirent kemik labirentin içinde bulunan membranöz bir yapıdır. Membranöz labirent ile kemik labirent arasında perilenfatik sıvı bulunur. Destekleyici bağ doku ve kan damarları kemik labirent periosteumu ile membranöz labirent arasındadır. Membranöz labirent endolenfatik sıvıyı içerir.

Kemik labirent, kabaca üç kısma ayrılabilir. Anteriorda, koklea; posteriorda, yarım daire kanalları; bu ikisinin ortasında ise vestibül yer alır (7-13) (şekil 2).

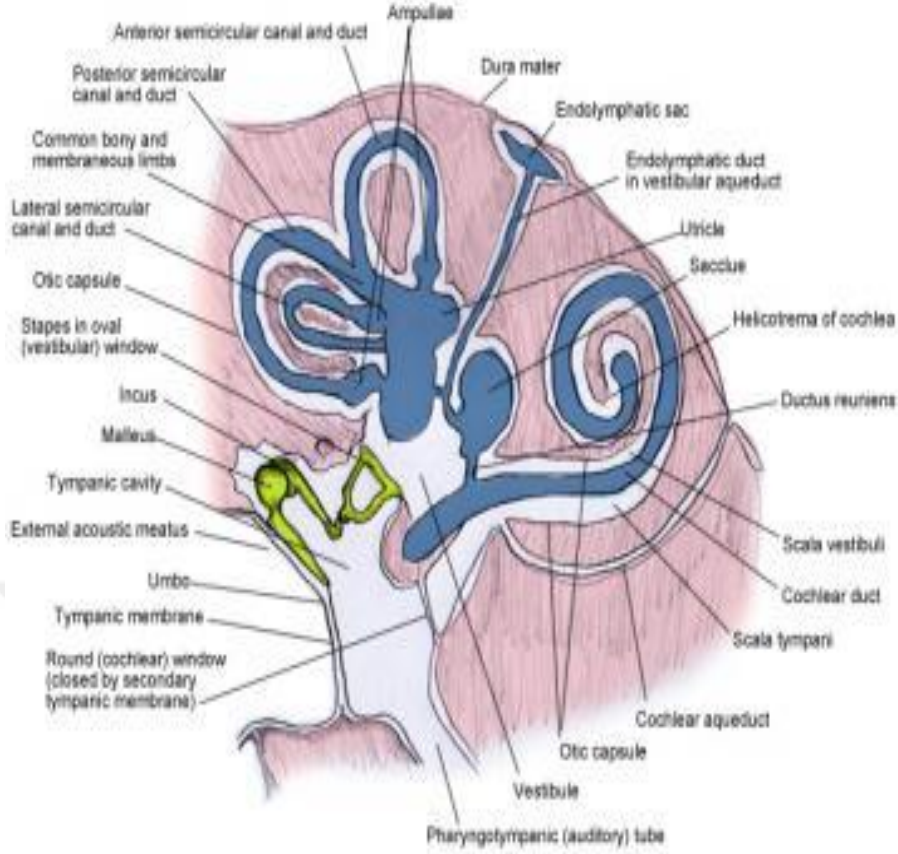
Kelime itibarı ile “giriş, açıklık, antre, hol” anlamlarına gelen vestibül, kemik labirentin orta kısmında yer alır. İç kulağın ön ve arka kısımları arasında bağlantıyı sağlayan vestibül, lateral duvarındaki oval pencere yoluyla aynı zamanda orta kulak ile iç kulağın bağlantısını da sağlar. Vestibüler uç-organlardan utrikül ve sakkül, vestibülde bulunur (7-13).

Her bir taraftaki iç kulakta, vestibülün posteriorunda üç adet kemik yarım daire kanalı bulunur. Bunlar anterior (süperior), posterior (inferior) ve lateral (horizontal) kanal olarak isimlendirilmiştir. Semisirküler kanalların üçü de birbirlerine dik açılarla yerleşmişlerdir. Oturur ya da ayakta iken ve kafa tam karşıya doğru bakar pozisyonda iken, lateral semisirküler kanallar yatay düzlemle yukarıya doğru 25-30 derece açı yapacak şekilde durur. Bir başka ifadeyle, lateral semisirküler kanal, baş öne doğru 25-30 derece kadar eğildiğinde yatay düzlemle paralel hale gelir. Anterior semisirküler kanallar dikey düzlemde öne ve dışa doğru 45 derece açı yapacak şekilde, karşı taraftaki posterior kanala paralel konumda; posterior semisirküler kanallar ise geriye ve dışa doğru 45 derece açı yapacak şekilde, karşı taraftaki anterior kanala paralel konumda yerleşmişlerdir. Anterior ve posterior semisirküler

kanalların arka bacakları birbiriyle birleşerek; lateral semisirküler kanalın arka bacağı ise bağımsız şekilde vestibüle açılır. Her semisirküler kanalın ön ucunda ise ampulla adı verilen şişkinlikler bulunur; ampullaların bulunduğu bu ön bacaklar da vestibüle açılırlar (7, 11-14).

Kemik labirentin içinde membranöz labirent bulunur (Şekil 2). Vestibüler uç organlar esas olarak membranöz labirentte yerleşir. Membranöz labirentin vestibülün içindeki kısmında, birbirine bağlı iki kese şeklinde utrikül ve sakkül bulunur. Utrikül, sakkülden daha büyüktür ve vestibülün üst-arka kısmında yerleşir (13). Membranöz labirentin kemik semisirküler kanalların içindeki kısımları da “semisirküler duktus (*ductus*)” olarak adlandırılır. Bunlar yerleştikleri kemik semisirküler kanallara uygun olarak anterior, posterior ve lateral semisirküler duktuslar olarak isimlendirilir (şekil 2) (7, 10-14).

Membranöz labirentin içi “endolenf”, membranöz labirent ile kemik labirent arası ise “perilenf” adı verilen sıvılar ile doludur. Perilenf, sodyumdan zengindir, elektrolit bileşimi ekstrasellüler sıvıya ve serebrospinal sıvıya benzer ($[K^+]=10$ mEq/l; $[Na^+]=140$ mEq/l); venüller ve orta kulak mukozasını drene eder. Endolenfin bileşimi ise intrasellüler sıvıya benzer ($[K^+]=144$ mEq/l; $[Na^+]=5$ mEq/l); kokleadaki stria vascularis tabakasında yer alan hücreler tarafından perilenften sentezlenir. Her iki sıvı kompartmanındaki elektrolit dengesi karanlık (*dark*) hücreler tarafından aktif transport mekanizmasıyla sağlanır. Endolenf, krista ve makülalarda yer alan karanlık hücreler ve aquaductus vestibuli yoluyla posteriorda dura materin altına doğru uzanan endolenfatik kese tarafından emilir. Endolenfatik kese ayrıca labirent ve orta kulağın lokal immünolojik yanıtlarının düzenlenmesinde de rol oynar (7, 10-15).

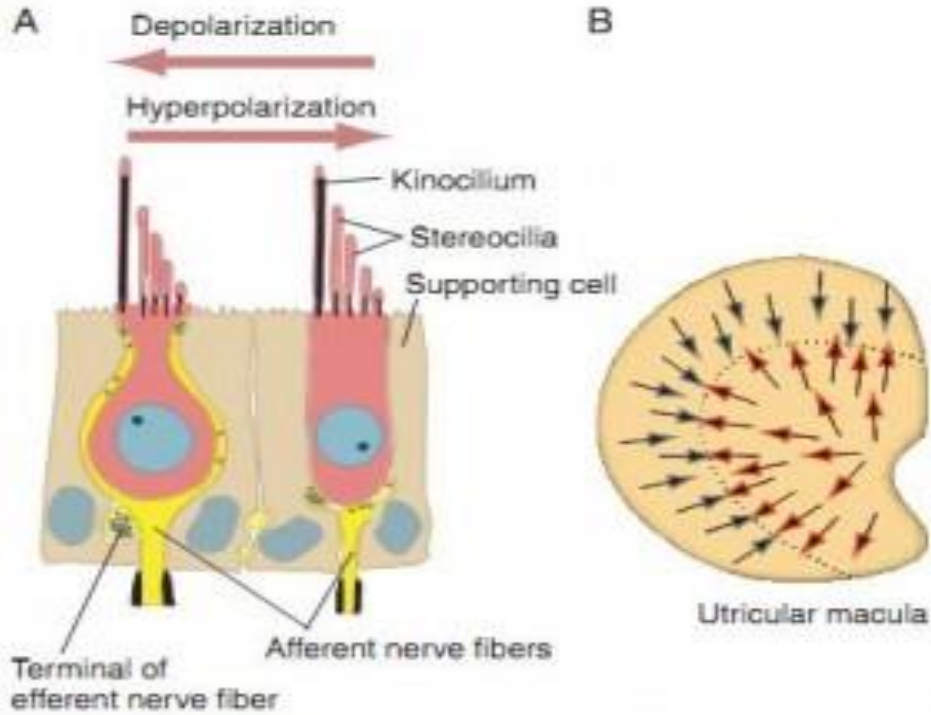


Şekil 2. Membranöz ve Kemik Labirentin Anatomisi.

Vestibüler reseptör hücreler (Tüylü hücreler): Vestibüler duyunun algılandığı vestibüler reseptör hücreler, kokleadaki reseptör hücreler gibi tüylü hücrelerdir. Tüyler, reseptör hücrenin üst kısmından yukarı doğru çıkan ve yapılarında aktin flamanları bulunan uzantılardır. Her bir tüylü hücrede, hücrenin apikal ucundan kaynaklanan 20-200 arası stereosilyum (*stereocilium*) adı verilen küçük tüycük ve 1 adet kinosilyum (*kinocilium*) adı verilen büyük tüy bulunur (Şekil 3) (7,10,12-14). Bu tüyler tüm hücrelerde özel bir dizilimle yerleşirler. Kinosilyum her zaman en kenarda yer alır. Kinosilyumun olduğu kenardan diğer kenara doğru gidildikçe stereosilyumlar da uzundan kısaya doğru dizilir. Bir başka ifadeyle stereosilyumlar, en uzun olanı kinosilyuma en yakın olacak şekilde dizilmişlerdir. Stereosilyumların tepesinde elektron mikroskopuyla bile güçlükçe fark edilen çok ince ipliksi bağlantılar bulunur. Bu bağlantılar her bir stereosilyumun ucunu yanındaki daha uzun stereosilyuma, en uzun stereosilyumu ise kinosilyuma bağlar. Stereosilyumlar, tepelerindeki bu küçük bağlantılar sayesinde hep birlikte eşgüdüm içinde hareket ederler (2, 16).

Stereosilyumlar tek yöne hareket eder, sadece kinosilyuma doğru veya kinosilyumdan

uzağa doğru eğilebilirler. Stereosilyumlar, kinosilyuma doğru eğildiğinde ipliksi bağlantılar stereosilyumları hücre gövdesinden dışa doğru çeker. Bu hareket, stereosilyumların tabanına doğru hücre zarında bulunan yüzlerce iyon kanalının açılmasına neden olur. Açılan bu kanallardan çok miktarda pozitif yüklü iyon geçişi olur. Hücre içi, etraftaki endolenfatik sıvıdan gelen pozitif yüklü iyonlarla dolar ve reseptör hücre membranının depolarizasyonuna neden olur. Bunun tersine, stereosilyumlar kinosilyumun olduğu tarafın tersine doğru bükülecek olursa ipliksi bağlantılar gevşer, iyon kanalları kapanır ve reseptör hücre membranının hiperpolarizasyonuna neden olur (14). Bir başka ifadeyle, stereosilyumların kinosilyuma doğru eğilmesi uyarılmayı sağlayan (eksitator) bir sinir uyarım potansiyeli oluştururken; stereosilyumların kinosilyumdan karşı tarafa doğru eğilmesi uyarılmayı önleyici (inhibitör) potansiyel oluşturur (şekil 3). Oluşan bu potansiyel, stereosilyumların hareket yönü ile olduğu kadar, eğilme derecesi ile de orantılıdır. Uyarımın olduğu düzlemde stereosilyumların 3 derece kadar küçük yer değiştirme hareketi, maksimum uyarıya neden olur. Vestibüler reseptör hücrelerinin membran istirahat potansiyeli -40 ile -60 mV arasında değişir. Hücre, eksitator uyarıyla 5-20 mV civarı depolarize; inhibitör uyarıyla ise -64 mV'a kadar hiperpolarize olur (10). Tüylü hücrelerin kenarlarında ve taban kısımlarında, vestibüler siniri meydana getiren sinir liflerinin duysal uçları bulunur. Tüylü hücrelerdeki uyarımlar bu sinir uçları ile merkezi sinir sistemine iletilir (7-10, 13-15).



Şekil 3. Vestibüler tüylü hücreler

Vestibüler reseptör hücreler, istirahat koşullarında bile sürekli olarak saniyede yaklaşık 100 kadar uyarı üretir. Stereosilyumlar kinosilyuma doğru eğildiğinde uyarı hızı saniyede birkaç yüz olacak şekilde artar. Tersine, stereosilyumlar kinosilyumdan uzaklaşırsa (ters taraf doğru eğilirlerse) uyarı hızı azalır, hatta hiç uyarı çıkmaz. Kafanın boşluktaki konumu her değiştiğinde ve dolayısıyla stereosilyumlar her eğildiğinde uyarı hızında değişiklik olur, bu değişiklikler beyne iletilir ve konum değişikliği hissedilir (7-10, 13-15).

Vestibüler labirentte birbirinden farklı iki tipte tüylü hücre tanımlanmıştır. Tüm vestibüler uç-organlarda, her iki tipteki hücrelerden de bulunur. Tip I tüylü hücreler kadeh şeklindeki, Tip II tüylü hücreler daha düz ve silindirik yapıdadır. Tip I tüylü hücrelerde geniş bir çanak şeklinde afferent sinir ucu bağlantısı bulunur. Tip II tüylü hücrelerin sinir bağlantıları ise daha basit ve düğme şeklindedir. Tip I tüylü hücreler morfolojik olarak daha büyük ve düzensiz ateşlenme özelliği bulunan sinir uçlarına sahipken; Tip II hücrelerde düzenli ateşlenme özelliğine sahip daha küçük sinir uçları bulunur. Vestibüler reseptör hücrelerin çalışma prensipleri tüm vestibüler uç-organlarda aynıdır. Ancak, bu hücrelerin yerleşim özellikleri, semisirküler duktuslar ile utrikül ve sakkülde farklılık gösterir. Semisirküler kanallarda bulunan özelleşmiş vestibüler duyu epiteline “krista (*crista*) ampullaris”; sakkül ve utrikülde bulunan özelleşmiş vestibüler duyu epiteline ise “maküla (*macula*)” adı verilir (7-10, 12-15).

Krista (*crista*) ampullaris: Her semisirküler duktusun ucundaki ampullanın içinde “krista ampullaris” adı verilen kabarık bir bölge vardır. Krista ampullaris bölgesinde vestibüler duyu hücreleri (tüylü hücreler) ile destek hücrelerini bulunur. Kristaların tepe bölgelerinde daha çok Tip I vestibüler duyu hücreleri, kenarlarına doğru ise daha çok Tip II vestibüler duyu hücreleri görülür (7,10).

Krista ampullaris kubbe şeklinde jelatinöz bir madde olan “kupula (*cupula*)” ile örtülmüştür. Krista ampullaristeki duyu hücrelerinin tüyleri, kupulanın içine doğru uzanır. Kupula, tavanda ve tabanda ampullanın duvarlarına tutunmuştur. Endolenfatik sıvının hareket etmesi kupulanın da oynamasına sebep olur. Kupulanın hareketi ise, içinde gömülü halde bulunan vestibüler reseptör hücrelerin tüylerinin hareket etmesine neden olur. Tüylerin hareket etmesi ile vestibüler reseptör hücrelerin aktivitesi belirlenmiş olur. Endolenf hareketinin yönüne ve yerine göre ya eksitator ya da inhibitör uyarı oluşur (10,14). Bu hareket

sırasında stereosilyumlar kinosilyumlar doğru eğilirse, hücrenin depolarize olur ve uyarım artışına neden olur. Stereosilyumlar kinosilyumlardan uzağa doğru eğilirse, hiperpolarizasyona ve uyarımda azalmaya neden olur (7-10, 12-15).

Kafayı bir yöne doğru çevrildiğimiz zaman, semisirküler kanalların içindeki endolenf eylemsizlik nedeniyle hareketsiz kalma eğiliminde olur. Bu sırada, semisirküler duktuslar kafayla birlikte hareket eder ve içindeki endolenf ise hareketsiz kalır. Bu, kafanın çevrildiği yönün tersine doğru göreceli bir endolenf hareketinin gerçekleşmesine neden olur. Hareketsiz kaldığımız zaman, tüylü hücrelerin saniyede yaklaşık 100 uyarı ürettiğini yukarıda belirtmiştik. Kafa sağa doğru çevrilmeye başladığında sağ lateral semisirküler kanalda ampullaya doğru (sola doğru) olan endolenf akımı oluşur. Bu akım, kupulayı ve dolayısıyla stereosilyumları kinosilyumun olduğu tarafa doğru iter ve daha fazla uyarı üretmesine neden olur. Kafanın dönme hareketini devam ettirirsek, tüylü hücrelerden çıkan uyarı giderek azalmaya başlar ve birkaç saniye sonra tekrar istirahat seviyesine geri döner. Bunun sebebi, ilk birkaç saniyelik dönme hareketi zamanı endolenfin semisirküler kanalla aynı hızda dönmesi ve kupulanın eğilmesi, bir kaç saniye sonra ise esnekliğinden dolayı kupulanın tekrar eski pozisyonuna geri gelmesidir. Dönme hareketi aniden durursa, Kupula bu sefer tam ters yönde eğilir ve tüylü hücrelerden çıkan uyarıların kesilmesine neden olur. Kısa bir süre sonra endolenfin hareketi de durur ve kupula istirahat konumuna geri döner ve tüylü hücrelerden çıkan uyarılar da artarak tekrar istirahat halindeki şiddetine ulaşır. Kısaca, semisirküler kanallar kafa çevrilmeye başladığında bir yöne doğru hareket uyarısı iletirken, kafa durduğunda bir süre daha kafa ters yöne hareket ediyormuş gibi uyarı iletirler (7, 10, 13, 14).

Semisirküler kanalların kristalleri hareketin olduğu kanal düzlemindeki açısal harekete duyarlıdır. Her bir semisirküler duktus karşı kulaktaki eşi ile simetrik çalışır. Örneğin, sağ lateral semisirküler kanal ile sol lateral semisirküler kanal, sağ posterior semisirküler kanal ile sol anterior semisirküler kanal, sağ anterior semisirküler kanal ile sol posterior semisirküler kanal birbirlerinin karşı eşi gibidirler. Bir taraftaki semisirküler kanalda uyarı artışına neden olan eylem gerçekleşirse, karşı kulaktaki eşinde uyarımda azalma gerçekleşir. Aynı şekilde, bir eylem, bir taraftaki semisirküler kanalda uyarımda azalmaya neden olursa, karşı kulaktaki eşinde uyarımda artışa neden olur (7-10, 14-15).

Kinosilyumlar kupulada hep aynı yöne doğru bakacak şekilde yerleşmiştir. Horizontal semisirküler kanalların kristallerindeki reseptör hücrelerin kinosilyumları, utriküle yakın yerleşir. Bu nedenle, örneğin kafa sola doğru çevrildiğinde sol lateral semisirküler kanal

kristasında eksitasyon, sağ lateral semisirküler duktus kristasında ise inhibisyon görülür. Yani, lateral kanallarda ampullaya doğru (ampullopetal) bir endolenf akımı olursa eksitasyon, ampulladan uzaklaşan (ampullofugal) bir endolenf akımı olursa inhibisyon gerçekleşir. Anterior ve posterior semisirküler kanalların kristalarında ise kinosilyumlar, kanalların utriküler uçlarında değil ters yönde yerleşmiştir. Bu nedenle anterior ve posterior kanallarda, ampullaya doğru (ampullopetal) olan akım sonucu inhibisyon, ampulladan uzaklaşan yönde akım (ampullofugal) sonucu ise eksitasyon oluşur. (7-10, 13-15).

Semisirküler kanallardaki tüylü hücreler, bu şekilde kafanın her türlü dönme, eğilme, çevrilme hareketi gibi üç boyutlu boşluktaki tüm yönlerde açısal hareket değişikliklerini ve hareket hızını algılayarak merkezi sinir sistemine iletirler. Utrikül ve sakküldeki tüylü hücrelerin yerleşimleri ve çalışma mekanizması ise daha farklıdır (7-10, 14, 15).

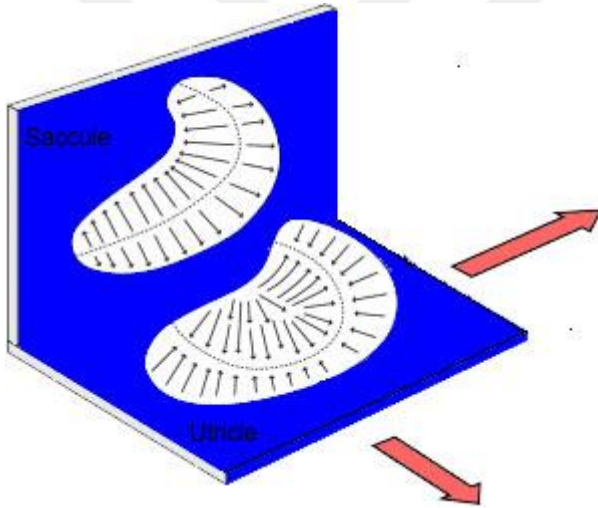
Maküla: Utrikül ve sakkülün iç yüzünde, çapı yaklaşık 2 mm kadar olan ve maküla (*macula*) olarak adlandırılan bir duyu alanı vardır. Maküla, tüylü hücrelerden, bunların üzerini örten jelatinöz bir tabakadan ve bu jelatinöz tabakanın üzerinde gömülü halde bulunan çok sayıda otoconiya adı verilen küçük kalsiyum karbonat kristallerinden oluşur. Tüylü hücrelerin stereosilyumları ve kinosilyumları jelatinöz tabakanın içine doğru uzanım gösterir. (7-10, 12-15)..

Otoconia'ya, statoconia veya otolit adı da verilmektedir. Makülalarda otolitler bulunduğundan sakküle ve utriküle “otolitik organlar” da denilir. Memelilerin her makülasında yaklaşık 200,000 adet otolit bulunur; otolitlerin boyutları 0.5-30 µm arasında değişir. Jelatinöz tabaka içindeki otolitlerin özgül ağırlığı, etraflarındaki endolenfin 2-3 katı olduğundan otolitler normalde endolenf içinde yüzmeyiz. Maküladaki jelatinöz tabakaya gömülü halde bulunurlar (Şekil 2.8). Otolitlerin ağırlığı, jelatinöz tabaka içine doğru uzanan sillerin yerçekimine doğru eğilmesine neden olur (7, 10, 12-14).

Jelatinöz tabakaya statoconial membran veya otolitik membran da denilmektedir. Otolitik membran, glikoprotein ve glikozamin moleküllerinden oluşmuştur. Üst kısımda gömülü halde bulunan otolitler, otolitik membranın ağırlığını, ve bu sayede eylemsizlik özelliğini (bir harekete karşı mevcut konumunu koruma) artırır. Otolitik membranın otolitleri bulundurduğu dış kısmı daha yoğun, stereosilyum ve kinosilyumları örten iç kısmı ise daha elastik ve esnektir. Bu yapısal özellik, otolitlerin ağırlığı ve eylemsizliği nedeniyle oluşan

kuvvetin, alt kısımdaki stereosilyumlara eşit ve hassas bir biçimde dağılabilmesini sağlar (13, 14).

Maküladaki tüylü hücrelerin her biri tüyleri farklı yönlerde doğru bakacak şekilde dizilmiştir. Makülada, bir yöne doğru bakacak şekilde dizilmiş tüylü hücreleri, farklı yönde yerleşen hücrelerden ayıran, striola denilen eğri bir hat bulunur. Sakkülün makülasında, tüylü hücreler kinosilyumları strioladan uzağa doğru bakacak şekilde dizilirken; utrikül makülasında tüylü hücreler kinosilyumları striolaya doğru olacak şekilde dizilmiştir (şekil 4). Striola etrafında daha çok Tip I vestibüler duyu hücreleri bulunur. Strioladan uzaklaştıkça ise daha çok Tip II vestibüler duyu hücrelerine rastlanır. Striolayanın yakınında yerleşen otokoniolar dejenerasyona karşı daha duyarlıdır (7, 10, 14).

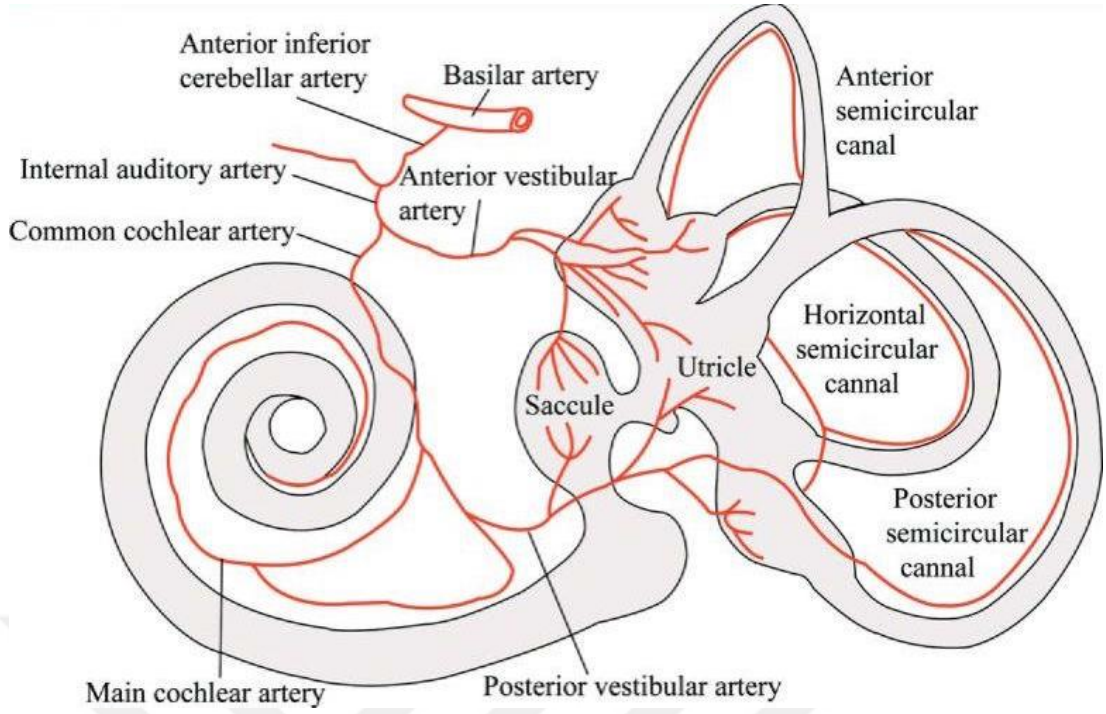


Şekil 4. Utrikül ve sakkül makülasında striolanın pozisyonu (kesikli çizgiler) ve vestibüler tüylü hücrelerin dizilişi (oklar).

Utrikül ve sakkül makülalarında tüylü hücrelerin yerleşim yönlerinin farklı olması son derece önemlidir. Başı öne eğildiğinde farklı, arkaya doğru eğildiğinde farklı, baş sağa veya sola doğru hareket ettiğinde ise farklı tüylü hücre grupları daha fazla uyarılır. Bu nedenle, yer çekiminin olduğu her yerde kafanın her pozisyonu için maküladaki tüylü hücrelerde farklı çeşitte uyarılar oluşur. Ayrıca, utrikül ve sakkülün yerleşim pozisyonları farklı olduğundan bazı hareketler utrikül, bazı hareketler ise sakkül tarafından daha iyi tanınır. Utrikülde maküla kesenin alt yüzünde ve yatay düzlemde, sakkülde ise dikey düzlemde yerleşmiştir. Dik

pozisyonda dururken, utrikül makülasındaki reseptör hücrelerin tüyleri yatay düzleme dik, sakkül makülasındaki reseptör hücrelerin tüyleri ise yatay düzleme paralel uzanırlar. Kafayı herhangi bir yöne çevirmeden, ileriye doğru hareket ettiğimizde otolitik membran eylemsizlik nedeniyle geride kalır; bunun sonucunda utriküldeki reseptör hücrelerin tüyleri arkaya doğru eğilir. Geriye doğru hareket ettiğimizde ise utrikül makülasındaki reseptör hücrelerin tüyleri öne doğru eğilir. Yükseklikten aşağıya atladığımız zaman, otolitik membranın eylemsizliği, sakküldeki reseptör hücrelerin tüylerinin yukarı doğru eğilmesine sebep olur. Bulunduğumuz yerden yukarıya doğru gerçekleşen bir harekette (örneğin asansör içinde yukarı çıkarken) ise, sakküldeki reseptör hücrelerin tüyleri aşağı doğru eğilirler. Bu nedenle, utrikül daha çok yatay düzlemdeki doğrusal kafa hareketlerini, sakkül ise daha çok yerçekiminin ve dikey düzlemdeki doğrusal kafa hareketlerini algılar. Sonuç olarak, kafa hareketsizken vücudun ileri-geri, sağa-sola yönlü doğrusal hareketleri utrikül makülası tarafından; aşağı-yukarı yönlü hareketleri ve yerçekimi ise sakkül makülası tarafından tespit edilir. Sonuçta maküla, şekli ve konumu sayesinde tüm yönlerdeki doğrusal hareketleri fark edebilir (7, 10, 12-14).

Vestibüler labirentin kan akımı: Vestibüler uç organlar, labirentin arter (a. Labyrinthi) tarafından beslenir. Bu arter a. auditiva interna veya *internal auditory artery* olarak da isimlendirilir. Bu damar, genellikle anterior inferior serebellar arter'in (*anterior inferior cerebellar artery*) bir dalıdır. Ancak a. basilaris (*basilar artery*) ve nadiren de süperior serebellar arterden (*superior cerebellar artery*) köken alabilir. İç kulağa girmeden önce labirentin arter (a. Labyrinthi) iki dala ayrılır: anterior vestibüler arter (*anterior vestibular artery*) ve a. cochlearis communis (*common cochlear artery*). A. cochlearis communis, a. vestibulocochlearis (*vestibulocochlear artery*) olarak devam eder; a. vestibulocochlearis ise a. vestibularis posterior (*posterior vestibular artery*) dalını verir. A. vestibularis anterior, anterior ve lateral semisirküler kanalları, utrikülü ve sakkülün küçük bir kısmını besler. A. vestibularis posterior ise vestibülün medial yüzü boyunca seyrederek posterior ampullayı ve sakkülün büyük bölümünü besler (şekil 5). Labirentin venöz kan dolaşımı ise kişiden kişiye değişkenlikler göstermektedir (7, 10, 11, 12, 18).



Şekil 5. Vestibüler Sistemin Arterial Kanlanması.

Vestibüler sinirler: Anterior ve lateral semisirküler kanal ampullaları ile utrikül makülasından çıkan sinir lifleri, superior vestibüler siniri, posterior semisirküler kanal ampullası ile sakkül makülasından çıkan sinir lifleri ise birleşerek inferior vestibüler siniri oluştururlar. (10, 13).

Superior ve inferior vestibüler sinirler, kokleadan gelen koklear sinir ile birleşerek vestibülokoklear siniri oluşturur. Vestibülokoklear sinir, “VIII. kranial sinir”, “işitme ve denge siniri” veya “statoakustik sinir” olarak da bilinir. Vestibülokoklear sinir, internal akustik kanal içinden geçerek vestibüler çekirdeklere ulaşır. İnternal akustik kanal içinde, superior vestibüler sinir arka-üstte, inferior vestibüler sinir arka-altta, koklear sinir ön-altta, fasiyal sinir ise ön-üstte konumlanmıştır. (10, 13).

Vestibülokoklear sinir, sensöriyel (duyusal) afferent liflerden oluşur. Bununla birlikte bazı kaynaklarda vestibüler efferent liflerin de olduğu, beyin sapından çıkan bu efferent liflerin koklear efferentlerle birlikte (olivo-koklear demet) sekizinci kranial sinir içinde seyrettiği ve her iki labirentteki vestibüler yapılarla sinaps yaptığı belirtilmiştir. Ancak, efferent sistemin ne işe yaradığı henüz anlaşılamamıştır (10).

Vestibüler nöronlar bipolar nöronlardır. İlk sıra vestibüler nöronların distal uçları tüylü hücrelerin etrafında, gövdeleri ise vestibüler ganglionda (Scarpa ganglionu) bulunur. İlk sıra

nöronların diğer uçları ise, ikinci sıra nöronların bulunduğu vestibüler çekirdekler ve serebelluma uzanır. Vestibüler sinir liflerinin çoğu beyin sapında vestibüler çekirdeklerde sonlanır. Bazı lifler ise, sinaps yapmadan direkt olarak beyin sapındaki retiküler çekirdeklere ve serebellumun fastigial, uvular ve flocculonodular lob çekirdeklerine giderler. Vestibüler çekirdeklerde sonlanan lifler, yine serebellum, vestibülospinal traktus, medial longitudinal fasikulus ve özellikle retiküler çekirdekler olmak üzere beynin diğer bölgelerine giden ikinci sıra nöronlarla sinaps yaparlar. Bu bağlantılar sayesinde göz hareketleri ile boyun, gövde, bacaklar ve kollarındaki kas tonusu düzenlenir, dengede kalınması ve bir hareket sırasında görme alanının bozulmaması sağlanır (10, 13, 14).

Vestibüler çekirdekler: Vestibüler çekirdekler beyin sapında, yaklaşık olarak medulla ile pons arasında yerleşirler. Her bir tarafta superior, inferior, medial ve lateral olmak üzere dört adet vestibüler çekirdek bulunur (10, 13, 14).

Superior vestibüler çekirdek 4. ventrikülün rostral tabanına yerleşir. Superior vestibüler çekirdek, semisirküler kanallardan kaynaklanan vestibülo-oküler refleks (VOR) için ana yönlendirme çekirdeğidir. Esas olarak semisirküler kanalların kristalarından gelen lifleri alır, efferentleri ise her iki tarafta medial longitudinal fasikulus ve oküler motor çekirdeklere gider. Serebelluma giden efferentleri de bulunur (10).

Medial vestibüler çekirdek, vestibüler çekirdeklerin en büyüğüdür; superior vestibüler çekirdeğin hemen kaudalinde bulunur. Medial vestibüler çekirdek, VOR için önemli semisirküler kanal girdilerini alır; bunun yanında kas tonusunu düzenlemek için vestibülospinal tractusa vestibüler sinyalleri yönlendirir. Örneğin, lateral kanal kristasının uyarılması ile ipsilateral kas tonusunda artma, kontralateral kas tonusunda ise azalma görülür. Bu, postür koruyucu, düzeltici refleksler için önemlidir. Özellikle de hızlı ve beklenmedik kafa hareketleri sırasında postürün korunması için önem taşır (10).

Inferior vestibüler çekirdek, lateral vestibüler çekirdeğin kaudalinde yer alır ve morfolojik olarak komşu medial vestibüler çekirdek ile karışır. Inferior vestibüler çekirdek geniş bir afferent sinir ağına sahiptir; aynı zamanda serebellum, spinal kord ve diğer vestibüler çekirdeklere efferentleri bulunur. Bu geniş afferent ve efferent ağıyla inferior vestibüler çekirdeğin diğer vestibüler yapılar arasındaki bütünleşmeyi sağladığı düşünülmektedir (10).

Lateral vestibüler çekirdek, veya Deiter's çekirdeği, ventral yüzünde utrikülden gelen, dorsal yüzünde ise serebellumdan gelen bilgileri alır. Serebellumdan gelen bilgiler, serebellar korteksten, ipsilateral anterior vermisten, fastigial çekirdekten, flocculustan ve paraflokkulustan kaynaklanır. Lateral vestibüler çekirdekten çıkan ana efferentler, aşağı doğru uzanarak lateral vestibülospinal traktusu oluşturur (10).

Vestibüler çekirdeklere gelen afferentlerin çoğu, serebellumdan gelir. Bunu, vestibüler sinir ve spinal kordtan gelen primer vestibüler afferentler izler (10).

Vestibüler kortikal algı: Primatlardaki çalışmalar, serebral korteksteeki dengeyle ilgili bölgelerin, hem vestibüler labirent hem de görsel ve somatosensör sistemlerden bilgi aldığını göstermiştir. Primer kortikal denge merkezinin, parietal lobda sylvian fissürün derininde, superior temporal gyrusun işitme alanı fissürünün karşı tarafında bulunduğu bildirilmiştir (10, 14).

Serebellum: Serebellum çoğu hızlı vücut hareketi için olduğu gibi dengeyi sağlamada da bir öngörücü organ gibi çalışır. Serebellumun flocculonodüler lobları özellikle semisirküler kanallardan gelen dinamik denge uyarıları ile ilişkilidir. Bu lobların hasarı, semisirküler kanalların hasarı ile gelişen belirtilerin neredeyse aynısına yol açar. Bir başka deyişle, flocculonodular lobların ya da semisirküler kanalların zarar görmesi hareket yönünün hızlı değişikliklerinde dinamik dengenin bozulmasına, ancak statik durumlarda dengenin çok fazla etkilenmemesine neden olur. Serebellumun uvulasının ise statik dengede önemli rol oynadığı düşünülmektedir (10, 14).

Vestibülo-oküler refleks (VOR): Vestibülo-oküler refleks (VOR), net bir görüş sağlamak için kafanın dönme hareketlerine karşılık göz hareketleri oluşmasını sağlayan ve çok hızlı çalışan bir reflekstir. Bir nesnenin görülebilmesi için, gözlerin nesne üzerinde kısa bir süre de olsa odaklanması, nesnenin retinadaki görüntüsünün sabitlenmesi, bir başka ifadeyle bakışın sabitlenmesi gerekir. Kafa, öne, arkaya ya da yanlara doğru eğildiğinde veya sağa ya da sola çevrildiğinde gözlerin bakış yönünün düzeltilmesi ve görüntünün retinada sabit tutulması için otomatik bir düzenleme mekanizmasının devreye girmesi gerekir. Vestibülo-oküler refleks; baş hareketleri ile koordine düzgün konjuge göz hareketleri olmasını sağlar ve gözün bakışını sabit tutmada rol oynar. Aynı tarafı aktive ederken diğer planda relaksasyona yol açar. Semisirküler kanallar kafa pozisyonu her değiştiğinde bu değişikliği algılayarak; gözlerin kafa hareket yönünün tam tersi yöne doğru ve kafa hareketinin

büyükluğüne eşit şekilde kaymasını sağlayacak uyarılar iletirler. Her iki taraftaki semisirküler kanallar ve otolit organ dinamik VOR'da rol alırken, statik VOR'da otolit aktivite yer almaktadır. Her bir semisirküler kanal kendi planında olacak şekilde iki ekstraokuler kası innerve eder. Bu düzenleme, uyarıların vestibüler çekirdekler ve medial longitudinal fasikulus yoluyla, gözleri hareket ettiren kaslara iletilmesi sayesinde gerçekleşir. VOR, refleks yollarının köken aldığı vestibüler duyuşal yapılaraya göre kanal-oküler ve otolit-oküler refleksler gibi alt başlıklarda incelenebilir (10, 12, 14, 17).

Kanal-oküler refleks: Kanal-oküler refleks, semisirküler kanalın ampullasının uyarılması ile başlar. Bir kanalın uyarılması, o kanalın düzlemindeki kas kontraksiyonuna yol açar (Flouren kanunu). Bir başkaya ifadeyle, hangi kanal uyarılırsa gözler o kanal düzleminde hareket eder (10).

Horizontal VOR direkt eksitator projeksiyonu lateral semisirkuler kanal, medial vestibüler nukleus, assenden vestibüler trakt, medial longitudinal fasciculus ve ipsilateral medial rektus kas yolunu izler. Direkt eksitator yollardan bir diğeri de kontralateral abducens çekirdeğe ve oradan lateral okuler kasa gider. Bu basit refleks arkı 3-4 nörondan oluşur. Bir başkaya ifadeyle, lateral semisirküler kanalda uyarı artışı olduğunda, sinyaller ipsilateral medial vestibüler çekirdeğe, buradan da ipsilateral okülomotor çekirdeğe ve kontralateral abducens çekirdeğe gider. Sonuçta, ipsilateral medial rectus ve kontralateral lateral rectus kasları kasılır ve gözler karşı tarafa doğru konjuge şekilde hareket eder (9, 10, 17).

Anterior semisirküler kanalda uyarı artışı olduğunda, sinyaller ipsilateral superior vestibüler çekirdeğe, buradan da kontralateral okülomotor çekirdeğe gider. Sonuçta, ipsilateral superior rectus kası ile kontralateral inferior oblik kasları kasılır ve gözler yukarı ve karşı tarafa doğru torsiyonel şekilde döner (9, 10, 17).

Posterior semisirküler kanalda uyarı artışı olduğunda, sinyaller ipsilateral medial vestibüler çekirdeğe, buradan da kontralateral trochlear çekirdeğe ve kontralateral okülomotor çekirdeğe gider. Sonuçta, ipsilateral superior oblik kası ile kontralateral inferior rectus kasları kasılır ve gözler aşağı ve karşı tarafa doğru torsiyonel şekilde döner (9, 10, 17).

Yavaş faz göz hareketi hızının, başlangıç değerinin %37'sine düşmesine kadar geçen süre zaman sabiti (time constant) olarak adlandırılır (19). Semisirküler kanallarda baş hareketlerine karşı oluşun cevap süresi iki farklı zaman sabiti ile ifade edilir. Baş hareketine karşılık olarak cupula'nın bükölmesi için geçen zaman T1, cupulanın istirahat halindeki

pozisyonuna geri dönmesi için geçen zaman sabiti ise T2 olarak tanımlanmıştır (9). Cupula, baş hareketine çok kısa süre içinde bükülerek cevap verir; dolayısıyla, T1 çok kısadır. Karşı yöne doğru olan baş hareketlerinde de aynı süre cevabı görülür. Kalorik testte esas olarak T2 baskındır; ancak bunun tanısal amaçlı kullanılması önerilmez çünkü kalorik uyarım sırasında ısı iletiminin süresi hayli değişkendir ve hastadan hastaya değişir. Lateral semisirküler kanal için cupulanın T2 zaman sabiti, 5-10 saniye arasında değişir. Bir başka ifadeyle, açısız baş hareketine çok kısa sürede cevap veren cupulanın istirahat haline dönmesi 5-10 saniye sürer. Bununla birlikte, baş hızındaki ani değişimlere cevaben gelişen nistagmusun zaman sabiti ise çok daha uzundur. Normal bireylerde postrotatuvar nistagmus 18-30 saniye devam eder; bu ise cupulanın normal pozisyonuna dönme süresinin neredeyse üç katıdır. Süredeki farklılık, afferent sinir tarafından oluşturulan uyarımın, beyin sapı ve serebellar devreler tarafından tekrarlanmasıyla bağlantılı ve sisteme “hız depolama mekanizması” (*velocity storage mechanism*) adı verilmiştir. Vestibüler sistem, 0.003 ile 5 Hz arasındaki girdi frekanslarına cevap verebilir (çok yavaş bir postüral sallanma sırasında yaklaşık 0.01 Hz, yürürken ani baş çevirme hareketi sırasında ise yaklaşık 5 Hz frekansında girdi gerçekleşir). Cupulanın mekanik özelliklerinden dolayı sistem, 0.8 Hz’ten küçük ve 5 Hz’ten büyük girdi frekanslarına karşı duyarsızdır. Ancak, hız depolama mekanizması aracılığı ile vestibüler sistemin düşük frekans hassasiyeti artırılır. Hız depolama mekanizmasının merkezi sinir sistemindeki bağlantıları halen tam olarak anlaşılamamıştır, ancak optokinetik sistemle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tek taraflı periferik vestibüler bozukluklar, lezyon tarafına doğru baş hareketi sonucu oluşan nistagmus zaman sabitinin azalmasına ve cupula zaman sabitine yaklaşmasına neden olurlar. Serebellar nodulusu tutan lezyonlarda ise postrotatuvar nistagmusun zaman sabiti, normal değerlerin de üstüne çıkar (9, 19).

Ewald kanunları: Semisirküler kanalların düzlemi, endolenf akımının yönü ve bu etkenlerin göz hareketlerinin yönü ile ilişkisini ortaya koyan üç adet önemli kural vardır. Bunlar, Ewald kanunları adıyla bilinirler. Ewald’ın birinci kanunu Fluoren’in kanununa benzer: Kanalin uyarılması sonucu ortaya çıkan göz hareketleri, o kanalın düzleminde ve endolenf akımı yönündedir. Ewald’ın ikinci kanunu, “Lateral semisirküler kanalda ampullopetal endolenf akımı, ampullofugal endolenf akımına oranla daha büyük cevap doğurur” şeklindedir. Ewald’ın üçüncü kanunu ise, “Anterior ve posterior kanallarda ampullofugal endolenf akımı, ampullopetal endolenf akımına göre daha büyük cevap doğurur” şeklindedir (10).

Otolit-oküler refleks: Otolit organ kaynaklı oküler reflekslerin olduğu bilinmektedir. Ancak otolit-oküler refleks yolu, kanal-oküler refleks yolu kadar net anlaşılamamıştır. Otolit organların, doğrusal hareketler ve yerçekimine tepki verdiğini belirtmiştik. Doğrusal kafa hareketlerinde, gözlerin bakılan nesneler üzerinde daha kolay sabitlenebileceği ve açısal hareketlere kıyasla bakış stabilizasyonunun daha kolay sağlanacağı; bu nedenle, otolit organ kaynaklı oküler refleks cevaplarının, semisirküler kanal kaynaklı oküler refleks cevaplarına göre daha az belirgin oldukları düşünülebilir. Ancak, otolit-oküler refleksler de bakış stabilizasyonunun sağlanmasında önemli rol oynarlar.

Sakküler ve utriküler uyarıların göreceli olarak küçük vertikal göz hareketi cevaplarına neden oldukları; otolit-oküler reflekslerin gözlerin aynı yatay düzlemde hizalanmasını sağladığı düşünülmektedir. Otolit ve vertikal kanal yolaklarında sorun olduğunda, patolojik “oküler tilt reaksiyonu” (*ocular tilt reaction, OTR*) olarak isimlendirilen bir bulgu görülür. Oküler tilt cevabı, bir gözün yukarı, diğerinin aşağı doğru kayması (*vertical skew deviation*); kafanın, altta kalan kulağa doğru eğilmesi ve altta kalan kulağa doğru olan dairesel torsiyonel göz hareketi şeklinde üç bileşenden oluşur (10).

Otolit organların uyarılması ile tetiklenen ve bazı kasların kasılması ya da gevşemesi ile sonuçlanan refleks cevapları ölçülerek klinik amaçlı kullanılabilir. Ses, titreşim, galvanik (elektriksel) akım gibi fizyolojik olmayan uyarılar kullanılarak ortaya çıkarılan bu cevapların boyun kaslarından ölçülmesi, “servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (*cervical vestibular evoked myogenic potentials, cVEMP*)”; ekstraoküler kaslardan ölçülmesi ise “oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (*ocular vestibular myogenic potentials, oVEMP*)” isimli testlerin temelini oluşturur. cVEMP ve daha yakın zamanda tanımlanmış oVEMP, vestibüler sistem bütünlüğünün değerlendirilmesinde giderek yaygın şekilde kullanılan testlerdir.

Vestibülospinal refleksler: Vestibüler organlarda oluşan uyarılar, vestibülokolik, vestibülospinal ve retikülospinal traktuslar yoluyla aşağı spinal korda doğru gider. Bu refleksler, postür değişimleri sırasında dengenin devamını sağlarlar. Spinal korda giden bilgiler, yerçekimine karşı çalışan vücuttaki birçok kasın kasılma gevşeme düzenini sağlamada ve dengenin otomatik olarak korunmasında etkili olur (10, 13, 14).

Yerçekimine karşı koyan kaslara giden eksitator uyarılar, ipsilateral lateral vestibüler çekirdekten (Deiter’s çekirdeği) çıkan lateral vestibülospinal tractus ile taşınır. Ayrıca, her bir

taftaki medial vestibüler çekirdekten çıkan bir medial vestibülospinal yol da bulunur. Retiküler çekirdeklerden çıkan uyarılar ise retikülospinal tractus yoluyla spinal korda iletilir. Bu yollar, dengenin sağlanması için önemlidir. Örneğin, tek taraflı vestibüler kayıp olduğunda, ipsilateral olarak azalmış kas tonusu ve genellikle lezyon tarafına doğru düşme eğilimi görülür (10, 13, 14).

Vestibülokolik refleks yolu, sakkülden kaynaklanan geçici inhibitör sinyalleri ipsilateral boyun kaslarına taşır; vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyellerde bu refleks arkı ile çıkan cevap ölçülür.

Vestibülotalamik uzanımlar: Medial ve superior vestibüler çekirdeklerden çıkan vestibüler lifler santral lateral, ventral posterolateral ve ventrolateral talamik çekirdeklere medial longitudinal fasikulus, Deiters traktusu ve superior serebellar pedünkül yoluyla uzanır. Inferior vestibüler çekirdekten çıkan lifler medial longitudinal fasikulus, superior serebellar pedünkül ve lateral lemnisküs yoluyla rostral dorsal medial geniculate çekirdeğe uzanır (10).

Proprioseptif duyu (Derin duyu): Bir kas veya tendondaki gerilim değişikliklerini hissedebilen duyuşal sinir uçlarına proprioseptör (*proprioceptor*) adı verilir. Vestibüler organlar sadece kafanın hareketlerini ve konumunu belirleyebilirler. Kafanın vücudun diğer kısımlarına göre konumunu ve pozisyonunu belirleyebilmek için ise merkezi sinir sisteminin ek bilgiye ihtiyacı vardır. Bu bilgi, boyun ve vücuttaki proprioseptörlerden sağlanır. Proprioseptif bilgi, direkt olarak beyin sapındaki vestibüler ve retiküler çekirdeklere veya indirekt olarak serebellum üzerinden iletilebilir (13, 14).

Boyundaki proprioseptörler, dengenin sağlanabilmesi için çok önemlidir. Boyun bükülerek baş herhangi bir yöne doğru eğildiğinde, boyundaki proprioseptörlerden gelen uyarılar vestibüler organların verdiği dengesizlik hissini devam ettirirler. Boyundaki proprioseptörler dışında vücudun diğer kısımlarından da bilgi sağlanır. Örneğin ayak tabanlarında bulunan basınç sensörleri ağırlığın her iki ayak arasında eşit şekilde dağılıp dağılmadığını ve bir ayağın diğerine göre önde ya da geride olduğunu hisseder. Eksteroseptif (*exteroceptive*) bilgi özellikle koşarken dengenin sağlanmasında önemlidir. Vücudun önünde hissedilen hava basıncı, yerçekiminden farklı bir kaynağın harekete karşı koyduğunun hissedilmesini sağlar; kişi bu etkiye karşı koymak için öne doğru eğilir (14).

2.3. Vestibüler Sistem Hastalıkları

Periferik vestibüler sistem hastalıkları baş dönmesi, dengesizlik, sersemlik, bulantı, kusma ve başka bu gibi semptomlara sebebiyet veren, hastanın günlük aktivitelerini kısıtlayan, sosyal ve iş hayatını etkileyen toplumda çok sık görülen hastalıklardır. En sık görülenleri BPPV, vestibüler nörit, Meniere hastalığı, vestibüler migren ve vestibüler schwannomdur.

2.3.1. Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV)

BPPV periferik vestibüler sistem hastalıkları arasında en sık görülenidir. Bu oran değişebilmekle birlikte ortalama % 20-40 arasındadır. İnsidansı Japonyada 100000'de 10,7-17,3 arası, Minnesota'da 100000'de 64 olarak hesaplanmıştır (20). Hastalık ilk olarak 1921 yılında Barany tarafından tanımlanmış; 1952 yılında Dix ve Hallpike hastalığın karakteristik özelliklerini tariflemişlerdir (22).

Hastaların neredeyse tamamı baş hareketlerinin uyardığı bir baş dönmesinden yakınır. Başın aniden bir yöne doğru çevrilmesi, yukarı bakma, aniden yatma, yatar vaziyette iken sağa veya sola aniden dönme gibi uyarıcı faktörler saptanabilir. Özellikle sabahları uyanıp kalkınca ortaya çıkar (22, 23).

BPPV'nin etiolojisi: Pek çok olguda BPPV'nin nedeni saptanamaz. Bunun yanı sıra kafa travması, vestibüler nörit, üst solunum yolu enfeksiyonu, stapedektomi, kronik otitis media cerrahisi gibi bazı cerrahi operasyonlar, ileri yaş, migren, uzun yatak istirahati, uzun süreli karayolu ve havayolu yolculukları sorgulanmalıdır (23, 24). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinin ve osteoporozun BPPV gelişiminde rol oynayabileceği savunulmaktadır (25).

BPPV'nin patojenezi: Schuknecht 1963 yılında, BPPV'nin nedeni olarak kupulada anormal yoğunlukta otokonyaların bulunmasını ileri sürmüştür. Schuknecht, BPPV'li iki hastaya yaptığı temporal kemik diseksiyonunda posterior semisirküler kanal kupulasının arka yüzeyinde bazofilik boyanma gösteren depozitler izlemiştir. Bu depozitlerin kalsiyum karbonat deriveleri içermeleri nedeniyle utrikül otokonyalarından kaynaklandığını öne sürmüştür. Schuknecht vertigonun başlaması için geçen latens süresinin, parçacıkların harekete geçmeleri için gerekli süreyle, nistagmus ve vertigonun şiddetinin ise kupulanın bu hareketlerle ne kadar yer değiştirdiğiyle ilişkili olduğuna; vertigo süresini partiküllerin tekrar

yerine dönmesi veya kupuladan ayrılması sonucu kupulanın normal yerine dönmesine ve yorulma bulgusunu da bu partiküllerin tekrar eden baş hareketleriyle posterior semisirküler kanal endolenfi içerisinde dağılmasına bağlamıştır (26). Ancak, kupulada anormal yoğunlukta otokonyaların bulunması, baş dönmesinin pozisyon süresince devam etmesini gerektireceği için bu düşünce zamanla yerini başka teorilere bırakmıştır.. Buna karşılık Epley anormal yoğunlukta otokonyaların semisirküler kanallarda özellikle arka semisirküler kanalın krus longusunda bulunduğunu iddia etmiştir. Parsen, posterior semisirküler kanalı tıkama ameliyatı sırasında anormal yoğun otolitlerin kanal içinde bulunduğunu belirtmiştir (21).

Epley, BPPV'nin mekanizmasını şu şekilde açıklamıştır: Posterior semisirküler kanalın içinde serbest halde dolaşan ve yerçekimi doğrultusunda hareket eden anormal yoğunlukta partiküller vardır. Baş hareketi bir endolenf hareketi başlatır bununla birlikte kanal içindeki yoğun partiküller yerçekimi doğrultusunda harekete geçerler ve bu hareket kupulayı uyarır. Ancak kupulanın eylemsizlik direnci (inertia) nedeni ile kupuladaki hareket ancak bir latent süreden sonra başlar. Bu bize baş dönmesinin niçin latent bir süre sonra başladığını açıklar. Endolenf akımı belirli bir süre sonra durur ve nistagmus ve baş dönmesi de son bulur (27, 28, 29).

Posterior kanal BPPV: Posterior kanal BPPV en sık görülen BPPV türüdür. Tüm BPPV'lerin %90'ından sorumludur. Hastalar, genelde sabah yataktan kalkarken meydana gelen şiddetli baş dönmesinden yakınır. Baş dönmesi, ayrıca yatağa yatma, yukarı bakma, öne eğilme gibi ani baş hareketleri ile ortaya çıkabilmektedir. Vertigo, genelde 1 dakikadan kısa sürer. Ataklar arası dönemde hastalar sersemlik hissinden şikayet ederler. İşitme kaybı ve çınlama eşlik etmez. Posterior kanal BPPV tanısı, hastanın öyküsü ve provokatif test bulgularına dayanarak konulmaktadır.

Dix-Hallpike testi: İlk kez Dix ve Hallpike tarafından tanımlanmıştır. Bu teste, hasta muayene masası üzerine oturtularak başlanır. Hastanın başı 45 derece test edilen kulağa doğru çevrildikten sonra hasta hekimin kontrolünde hızla arkaya yatırılır. Posterior semisirküler kanalın doğrultusunu horizontal plana dik konuma getirmek için, hastanın başı, muayene masasının kenarından 20 derece kadar aşağıya sarkık ve 45 derece kadar test edilen kulağa doğru dönük olmalıdır. Bu durumdayken hastada vertigo şikayeti ve nistagmus bulguları takip edilir. Vertigo ve nistagmus varsa geçene kadar beklenir. Ardından hasta oturtulur, baş dönmesi ve nistagmus takip edilir. Eğer baş dönmesi ve nistagmus oluşursa geçene kadar beklenir. Daha sonra diğer kulak için manevra tekrarlanır. Manevra sırasında gözler açık

olmalıdır. Periferik nistagmus sebepleri üzerine görsel fiksasyonun baskılayıcı etkisini azaltmak amacıyla Frenzel gözlüğünün kullanılması, zayıf cevapların tespitini kolaylaştırır. Posterior kanal BPPV için Dix-Hallpike testinde ortaya çıkan tipik bulgular şunlardır: latent periyod, 60 saniyeden kısa bir süre içinde nistagmus ve baş dönmesinin kaybolması, hasta oturtulduğu zaman ortaya çıkan ters yönde nistagmus, tekrarlanan manevralarda baş dönmesi ve nistagmus şiddetinin azalması. Amerikan Otolaringoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Derneği'ne göre ise posterior kanal BPPV tanı kriterleri şu şekildedir (tablo 1):

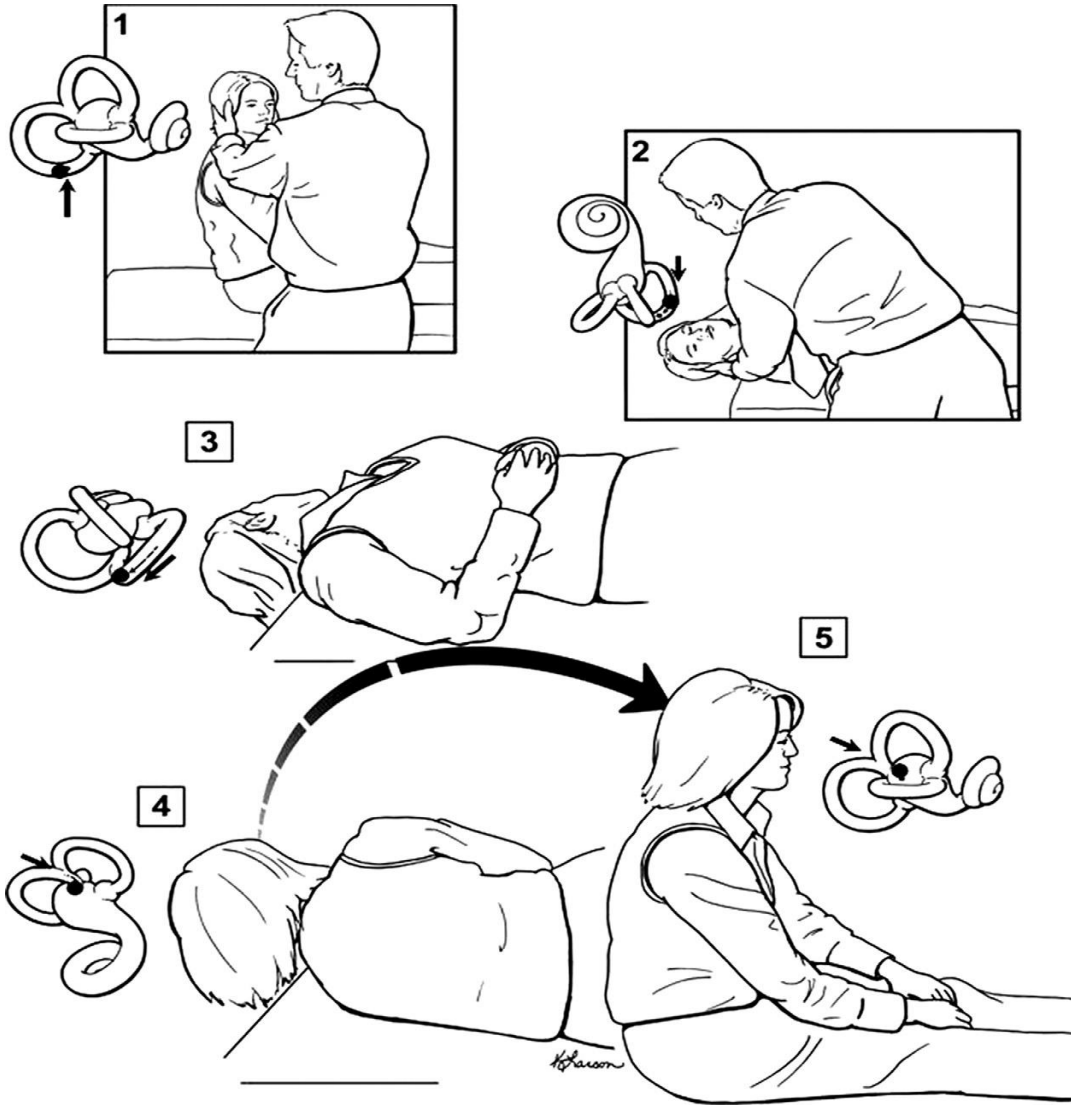
1. Hastanın öyküsünde baş hareketleri ile ortaya çıkan tekrarlayan baş dönmesi ataklarının olması
2. Fizik muayenede aşağıda belirtilen her üç bulgunun olması
 - a. Dix-Hallpike testi ile provoke olan nistagmus ve baş dönmesi
 - b. Dix-Hallpike testinin başlaması ile nistagmus ve vertigonun ortaya çıkması arasında bir latent dönemin olması.
 - c. Provoke edilmiş nistagmus ve vertigonun tedricen şiddetlenmesi ve 60 saniye içinde kaybolması (30)

Tablo 1. Posterior kanal BPPV' nin tanı kriterleri.

Posterior Kanal BPPV'nin tanı kriterleri	
Öykü	Baş hareketleri ile ortaya çıkan tekrarlayan baş dönmesi ataklarının olması
Fizik muayene	- Dix-Hallpike testi ile provoke olan nistagmus ve baş dönmesi - Dix-Hallpike testinin başlaması ile nistagmus ve vertigonun ortaya çıkması arasında bir latent dönemin olması - Provoke edilmiş nistagmus ve vertigonun tedricen şiddetlenmesi ve 60 saniye içinde kaybolması

Tedavi: Posterior kanal BPPV tedavisinde Epley manevrası, Semont manevrası ve Brandt-Daroff egzersizleri uygulanmaktadır.

Epley manevrası: Posterior kanal BPPV'sunda uygulanan Epley manevrasında hedef kanal içerisinde yüzen otokonyaları etkisiz hale gelecekleri iç kulaktaki utriküle yönlendirmektir. Bunun için baş ve gövdenin sırasıyla hareketi ile posterior semisirküler kanalın bir düzlemde rotasyonu sağlanır ve bu şekilde otokonyalar utriküle yönlendirilir. Epley'in tarif ettiği klasik manevrada Dix-Hallpike testinde kanallolitiazis saptanan kulaktan başlanılarak öncelikle o kulak aşağıda olacak şekilde baş orta hattan 45 derece o tarafa dönük ve yaklaşık 30 derece masadan aşağıya sarkık halde tutulur. Nistagmus sona erinceye kadar bekletilir. Baş yavaş yavaş orta hatta getirilir ve diğer yöne çevrilir. Bu esnada nistagmus oluşursa, bitinceye kadar beklenilir. Hastanın yan yatması istenilerek böylece baş karşı kulak üzerine 45 derece daha çevrilmiş olunur ve manevra tamamlanınca hastanın başı 45 derece çevrili haldeyken oturur pozisyona getirilir (Şekil 6).

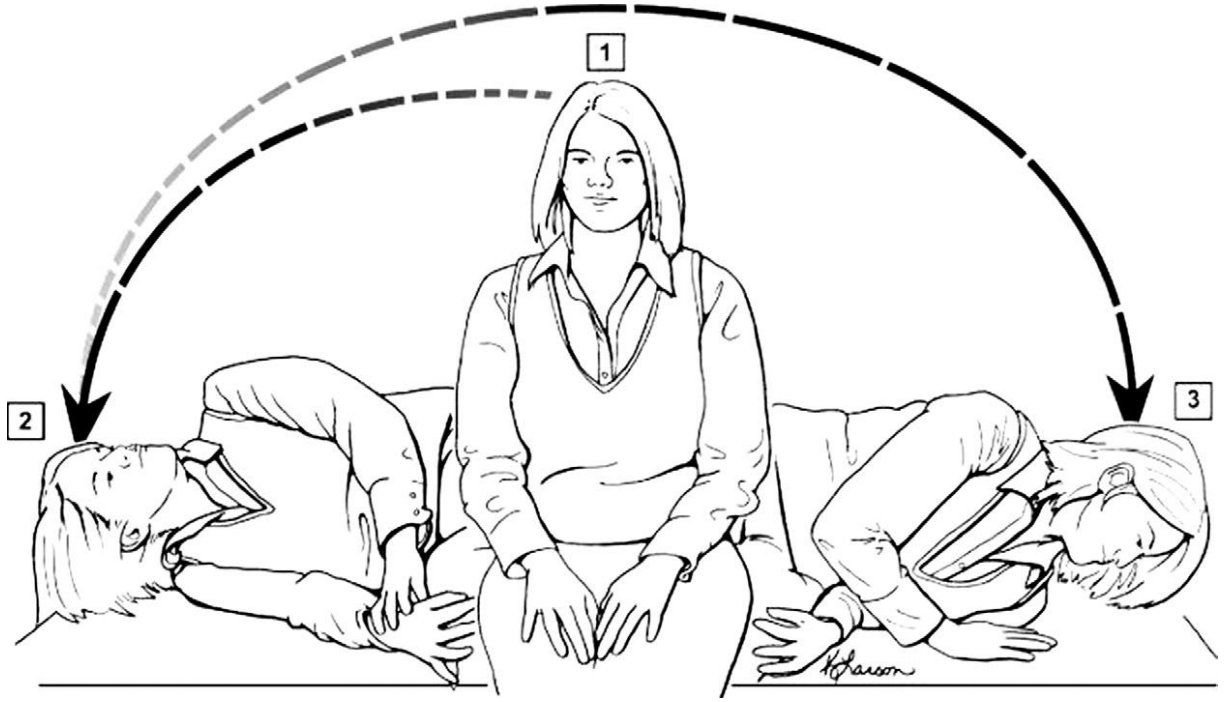


Şekil 6. Sağ posterior kanal BPPV için Epley manevrasının uygulanışı.

Çeşitli çalışmalarda Epley manevrası ile tam tedavi oranları %57-94; semptomlarda belirgin düzelme oranları %84-100 olarak verilmiştir (11,12). Dal ve arkadaşlarının 64 olguluk çalışmasında olguların %72'sinin semptomlarının birinci, %16,2 sinin ikinci, %2.9'unun üçüncü ve %1.5'inin dördüncü manevradan sonra düzeldiği, %2.9 olgunun ise tedavi edilemediği bildirilmiştir (12). Bu sonuç, gerekirse yapılacak tekrarlayan manevralarla tedavi başarısının %90'ların üzerine taşınabileceğini göstermektedir. Ancak BPPV'nin manevra ile başarılı bir şekilde düzeldikten sonraki 1-5 yıl içinde tekrarlama oranları, farklı çalışmalarda %7-50 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (33, 38).

Semont manevrası: 1988'de Semont kupuladan otokonya ayırştırmaya yönelik serbestleştirici manevrayı tarif etmiştir (Semont liberator manevra) (39). Tekniğe göre hasta

başı hafifçe tutularak etkilenmiş tarafa yatırılır ve yüzü yukarı bakacak şekilde 45 derece çevrilir ve bir dakika bekletilir. Hasta sonra hızlıca oturur pozisyona getirilir ve diğer tarafa 45 derece yüzü aşağı bakacak şekilde yatırılır. Hasta bu pozisyonda 5 dakika tutulur ve sonra yavaşça dik konuma getirilir (şekil 7). Semonta göre bu manevra hem kupulolitiazis hem de kanalolitiazis esasına dayanmaktadır (40).



Şekil 7. Sağ taraf için Semont manevrasının uygulanışı.

Brandt- Daroff Egzersizleri: Hasta oturur pozisyonda iken etkilenen tarafa doğru omuz üstüne yatar ve başını yaklaşık 45 derece yukarı çevirir. Bu pozisyonda 30 sn bekledikten sonra oturur pozisyona gelir karşıya bakar ve bu şekilde de 30 sn bekler. Aynı işlemi diğer taraf için yapar. Hasta bu manevrayı günde 3 kez 5-10 tekrar şeklinde yapar. Egzersiz üst üste iki gün baş dönmesi olmayıncaya kadar yapılır.

Cerrahi tedavi: BPPV'nin cerrahi tedavisinde belli başlı iki metod tanımlanmıştır: Singüler nörektomi ve posterior kanal tıkanması. Daha ziyade dirençli olgular için tercih edilen ve Gacek tarafından tarif edilen singüler nörektomi ya da Parnes ve McClure'un geliştirdikleri posterior kanal oklüzyonu BPPV'nin diğer tedavi protokolleri arasındadır (41, 42).

Apogeotropik posterior kanal BPPV: Son zamanlarda posterior kanal BPPV'nin bir alt tipi olan apogeotropik posterior kanal BPPV bildirilmiştir. Dix-Hallpike testinde bu BPPV türünün nistagmus patterni klasik posterior kanal BPPV'nin aksine linear komponenti aşağı vuran, torsionel komponenti sağ kulak için saat yönünde, sol kulak için saat yönünün aksine olur. Bu nedenle kontralateral anterior kanal BPPV'ni taklit eder (43).

Lateral kanal BPPV: Lateral kanal BPPV posterior kanal BPPV'den sonra en sık görülen BPPV türüdür. Literatürde çeşitli çalışmalarda yaklaşık %10-15 oranda görüldüğü bildirilmektedir. Horizontal kanal BPPV olarak da bilinmektedir (44-46). Birçok durumda lateral kanal BPPV'de hastanın öyküsü posterior kanal BPPV'ye çok benzer ve ayırt edilemez. Bu nedenle BPPV öyküsü veren ve Dix-Hallpike testi negatif olan hastalar lateral kanal BPPV açısından mutlaka değerlendirilmelidir (45).

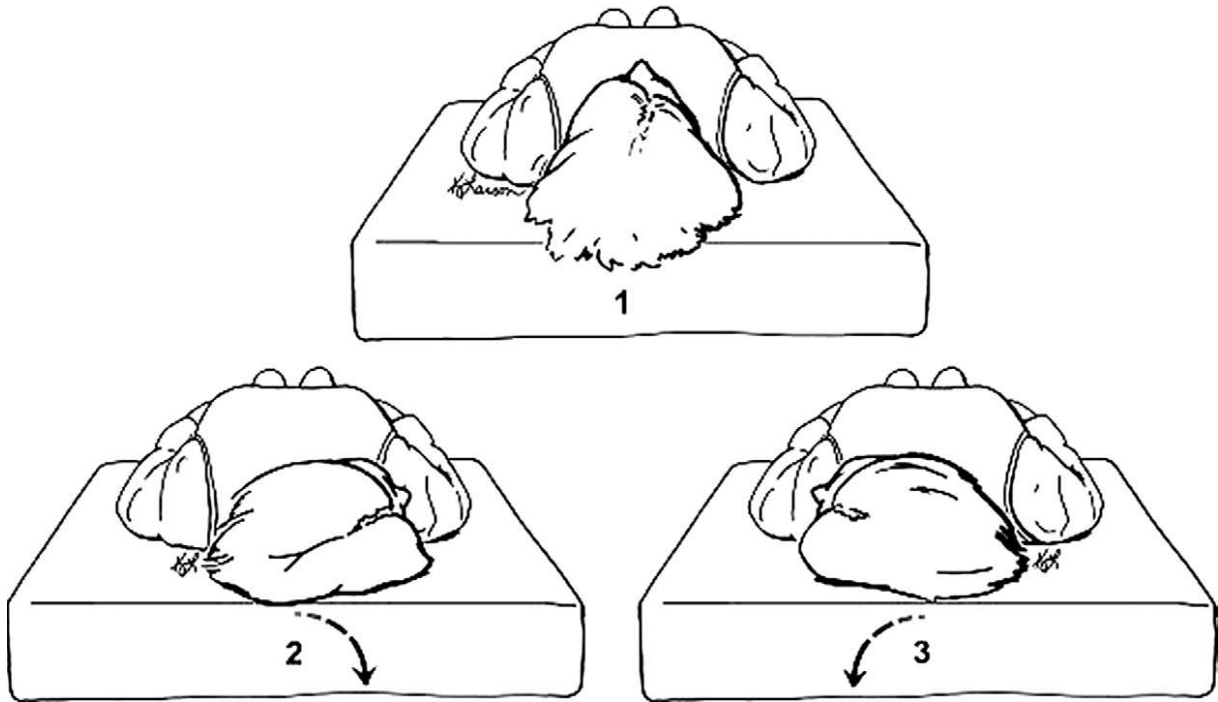
Lateral kanal BPPV posterior kanal BPPV tedavisi sırasında (Epley manevrası) oluşabilir. Bunun oluşma nedeni serbest yüzen parçacıkların manevra sırasında posterior semisirküler kanaldan lateral semisirküler kanala göç etmesi ile izah edilir (canal switch). Bu durum nisbeten yaygın olduğundan klinisyenler bu durumun farkında olmalı (47).

Supin roll test: Lateral kanal BPPV teşhisinde supin roll test kullanılır (48, 49). Klinisyen testi uygulamadan önce hastayı kısa süreli baş dönmesi yaşayabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Supin roll test hasta test masasında sırt üstü başı ortadayken başlanır. Hastanın başı hızlı bir şekilde 90 derece test edilen kulağa doğru çevrilir. Klinisyen bu sırada hastanın gözünü nistagmus takibi için gözlemler. Nistagmus geçdikten sonra (veya nistagmus oluşmazsa) hastanın başı yüzü yukarı bakacak şekilde orta hatta getirilir. Eğer nistagmus olursa geçene kadar baş bu pozisyonda beklenir. Daha sonra hastanın başı hızlı bir şekilde 90 derece karşı tarafa çevrilir ve aynı şekilde gözler nistagmus için takip edilir (Şekil 8). Ortaya çıkan nistagmus patternlerine göre lateral kanal BPPV'nin 2 tipi mevcuttur:

1. Geotropik tip. Lateral kanal BPPV'nin daha sık görülen tipidir. Supin roll testi'nde hızlı komponenti etkilenen kulağa doğru daha yoğun horizontal nistagmuslar oluşmaktadır. Bu geotropik nistagmus olarak da bilinmektedir. Hastanın başı sağlam yöne çevrildiği zaman nistagmus yön değiştirir ve hızlı komponenti sağlam kulağa doğru olan tekrar horizontal geotropik nistagmuslar oluşur. Fakat bu horizontal geotropik nistagmusların yoğunluğu etkilenen kulağa göre daha az olur.

2. Apogeotropik tip. Daha az görülmektedir. Supin roll testinde horizontal nistagmusun hızlı komponenti yere doğru değil ters yönde üstte kalan kulağa doğru olur. Buna apogeotropik nistagmus denir. Karşı taraf test edildiği zaman horizontal nistagmusun hızlı komponenti tekrar yön değiştirerek üstte kalan kulağa doğru olur.

Her iki tip lateral kanal BPPV’de etkilenen kulakta daha yoğun nistagmus cevabı olduğu kabul edilir (49-51).



Şekil 8. Supin Roll Testi’nin uygulanışı

Lateral kanal BPPV tedavisi: Lateral kanal BPPV tedavisinde en çok Roll manevrası (Lempert veya barbecue manevrası) veya onun varyasyonları uygulanmaktadır. Bu manevra, parçacıkları yerine oturtmak için hasta 4 adımda 360 derece çevrilerek uygulanır. Yapılan kohort çalışmalara dayanarak Roll manevrasının lateral kanal BPPV tedavisindeki etkinliğinin yaklaşık %70 olduğu söylenebilir (52-56).

‘Forced prolonged positioning’ lateral kanal BPPV tedavisinde uygulanan diğer manevradır. Bu manevranın etkinliği, yapılan olgu serilerine dayanarak yaklaşık %75-90 olduğu bildirilmektedir (56, 57). Yapılan kontrolsüz çalışmalarda daha az bilinen Gufoni ve Vannucchi-Asprella liberator manevralarının da etkin olduğu bildirilmektedir (58, 59).

Anterior kanal BPPV: Çok ender görülmektedir. BPPV'lerin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Tipik özelliği pozisyonel aşağı vuran nistagmusun görülmesidir. Bu tür nistagmuslar çeşitli serebellar ve beyin sapı lezyonlarında da görülebilir. Bu özelliği anterior kanal BPPV'yi düşük insidansına rağmen önemli hale getirmektedir (60-62). Anterior kanal BPPV'de aşağı vuran nistagmusa bazen torsiyonel komponent de eşlik edebilir. Hasta oturur pozisyonndan baş ortada kalacak şekilde yatırılıp baş olabildiğince masadan aşağı sarkıtılır. Bu sırada ortaya çıkan saat yönünde torional nistagmus sağ anterior kanal BPPV, saat yönünün aksine torsional nistagmus ise sol anterior kanal BPPV için pozitif bulgu kabul edilir. Fakat torsiyonel nistagmus her zaman görülmemekte, görüldüğünde ise tesbiti çok zor olabilmektedir (63).

2.3.2. Meniere hastalığı

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

Tarihçe: Meniere hastalığı ilk kez Prosper Meniere adında bir Fransız doktor tarafından 1861 yılında açıklanmıştır (64). Meniere, hastalığı baş dönmesi, işitme kaybı, bulantı, kusma, kulakta dolgunluk ile ortaya çıkan hastalık kompleksi şeklinde tarif etmiş; semptomların labirent kaynaklı olduğunu öne sürmüştür. 1871 yılında Knappin membranöz labirentin genişlemesinin bu semtumlardan sorumlu olması ile ilgili hipotezi öne sürmüştür (65). 1872 yılında Duplay Meniere hastalığı ismini ilk kez kullanmıştır. 1938 yılında Hallpike ve Portman temporal kemiklerin histolojik incelemesi sonrası endolenf artışı veya hidropsun labirent genişlemesine neden olduğunu belirtmiştir.

Epidemiyoloji: Meniere hastalığının epidemiyolojisi ile ilgili literatürde yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. 1973 yılında Stahle ve arkadaşları Meniere hastalığının prevalansının 46/100.000 olduğunu bildirmişlerdir (66). 1975 yılından beri birçok çalışmada Meniere hastalığının prevalansı 17/100.000 olarak bildirilmiştir (67, 68). Kotimaki ve

arkadaşları Meniere hastalığının prevalansının 43/100.000 olduğunu, yıllık ortalama insidansının ise 3-4/100.000 olduğunu bildirmişlerdir (69). Literatürde hastalığın bayanlarda erkeklerden 1-3 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Meniere hastalarında güçlü pozitif aile öyküsü mevcuttur. Yapılan çalışmalarda %20'den fazla oranda ailede benzer şikayetlerin olduğu gösterilmiştir (70, 71).

Meniere hastalığında ilk semptom 20-60 yaşlarında herhangi bir dönemde olmakla birlikte, pik insidansı 40-60 yaşları arasındadır. Fakat 90 yaş üzerinde ve 4 yaşındaki çocukta da görüldüğü belirtilmiştir (72). Bilateral tutulum oranları çeşitli çalışmalarda %11 ile 35 arasında bildirilmiştir (73). Meniere hastalığı tanısı almış kişilerin %50'si ilk iki yıl içinde, %75'i ise 5 yıl içinde bilateral hastalık tablosu gösterir (74). Paperella'ya göre bu oran %78'e çıkabilmektedir (75). İkinci kulağın tutulumu hastalığın tedavi protokolünü oluşturmada önemli bir kriterdir.

Fizyopatoloji: Meniere patogenezi 2 temel mekanizmaya dayanmaktadır: Birincisi endolenfatik hidropstur. Endolenfatik hidrops Meniere'in kronik semptomlarından sorumludur. İkinci ise geçici endolenf kaçağıdır. Geçici endolenf kaçağı perilenfte potasyum intoksikasyonuna neden olur ve Meniere'in akut semptomlarından sorumludur. Endolenfatik hidropsun oluşumunda 2 teori mevcuttur: kokleadaki endolenf salınımının artışı ve endolenfatik keseden endolenf absorpsiyonunun azalması. Geçici endolenf kaçağının oluşumunda esas teori rüptür teorisidir. Bu teoriye göre hidrops sonucunda membranda oluşan rüptür, potasyumdan zengin endolenfin perilenfe karışması ile perilenfte potasyum konsantrasyonunun ani artışına ve afferent sinir liflerinde eksitasyona, bu ise baş dönmesi, tinnitus ve sensörinöral işitme kaybına neden olmaktadır (76). Meniere akut atak ile ilgili başka bir teori hatalı drenaj sonucu endolenfin aşırı artışı ile izah edilmektedir. Bir diğer teoride Meniere akut atakta oluşan potasyum intoksikasyonu, vestibüler tüy hücreleri arasındaki sıkı bağlar aracılığıyla potasyum kaçağının oluşması ile izah edilir (77). Meniere akut atağına neden olan perilenfte potasyum düzeyinin artması tüylü hücrelerin temel iki fonksiyonu olan MET (mekano-elektriksel iletim) ve CA'yı (Koklear amplifikasyon) bozar. MET'in iç ve dış tüy hücrelerde bozulması veya kaybı tinnitus ve S/N işitme kaybına, vestibüler tüy hücrelerinde bozulması ise baş dönmesine neden olmaktadır.

Meniere hastalığının etiyolojisi: Meniere hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı söylenmektedir.

Allerjik teori: Normal popülasyona göre Meniere hastalarında atopi prevalansı çok daha yüksektir. Literatürde yapılan spesifik allerjik immünoterapi ile vertigo ataklarının

azaldığı ve daha iyi işitme sağlandığı Meniere olguları rapor edilmiştir (78, 79). Literatürde allerji ile ilgili 3 teori bildirilmektedir:

- 1) Endolenfatik kese bir hedef organdır.
- 2) Dolaşımda bulunan immün komplekslerin birikimi kesenin filtre edici özelliğini bozar.
- 3) Çocuklukta geçirilmiş bir viral enfeksiyon, kesenin fizyolojisini bozarak erişkin dönemde bir allerjen uyararı ile dekompanzasyona sebep olur ve endolenfatik hidrops oluşur.

İmmünolojik teori: Bazı yazarlara göre otoimmünite tek taraflı Meniere hastalarında %6, bilateral Meniere hastalarında %16 oranda görülmektedir. Bu veriler birçok deneysel çalışmalar ile desteklenir. 68 kDa, 58 kDa, 42 kDa ve 28 kDa molekül ağırlıklarına sahip iç kulak antijenleri kobaylarda otoimmün Meniere hastalığının indükleyici ana bileşenleri olabilir (80). Dolaşımda olan immün kompleksler inflamasyon oluşturarak endolenfatik kesenin filtrasyon özelliğini bozabilir. Çeşitli çalışmalarda Meniere hastalarının %21 - %96'sında immün kompleks değerlerinde artış gözlenmiştir (81). Antiviral antikolar ve lenfosit blastogenezi gösterilmiştir (82).

Anatomik teori: Kese aplazisi, kese atrofisi, periaquaduktal pnömatizasyonun azalması, kısa vestibüler aquaduktus, vestibüler aquaduktus hipoplazisi, petröz kemikte havalanmanın olmaması, perisakküler fibrozis, mastoid havalanmasının azalması gibi anatomik anormalliklerin Meniere hastalığının etiyolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir.

Enfeksiyon teorisi: Birçok yazar viral enfeksiyonun hastalığın olası nedeni olduğunu savunmaktadırlar (83, 84). Yapılan çalışmalarda HSV tip 1 ve 2, VZV ve CMV gibi nörotropik virüslerin endolenfatik keseyi tutarak Meniere hastalığına sebep olduğu doğrulanmıştır (85, 86). Kronik otitis media, akut otitis media ve sifilisin de Meniere hastalığının oluşmasında rol oynadığı bilinmektedir.

Travma teorisi: Literatürde çok sayıda posttravmatik Meniere olguları bildirilmiştir. Travma sonrası iç kulağa olan kanamanın oluşturduğu skar dokuları endolenf hidrodinamiğinin bozulmasına neden olur. Literatürde aynı zamanda temporal kemik fraktüründen sonra oluşan Meniere hastalığı bildirilmiştir. Bazı yazarlar ağır akustik travmanın Meniere semptomlarını andıran iç kulak hastalığına neden olduğunu öne sürmüştür. Fakat 17245 İsrailli gazi üzerinde yapılan geniş çaplı çalışmada akustik travmanın Meniere hastalığı patofizyolojisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (87).

Otokonya teorisi: Bazı yazarlar sakküler otokonyaların serbestleşmesi sonucu reuniens kanalı, sakküler kanal ve endolenfatik kanalda oluşan obstrüksiyonun hidropsa neden olduğunu savunmaktadırlar (88).

Ayrıca, 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada Federica ve arkadaşları, kronik serebrospinal venöz yetmezliğin Meniere hastalığında predispozan bir faktör olduğunu göstermiştir (89).

Genetik teori: Familyal Meniere hastalığı sporadik vakaların %5-15'inde gözlenmiştir. 6. kromozomun kısa kolunun mutasyonları suçlanmıştır (90). Otozomal dominant geçişlidir. Günümüzde nonsendromik progresif işitme kaybına eşlik eden vestibüler yakınması olan mutasyonlar, DFNA 9 COCH geni (30), DFNA11 MYO7 geni (31), ATQ1 antequitin 1 (ATQ1) lokusu, histokompabilite antijeni HLA-DR, DQ VE DP, Cochlin (COCH) ve iyon kanalları ile diğer membran proteinlerini kodlayan genlerde olan mutasyonlardır (91).

Histopatopatolojik bulgular: Temporal kemik çalışmalarında, Meniere hastalarında aşağıdaki histopatolojik bulgular gösterilmiştir (92, 93):

- 1- Stria vasküleriste atrofi,
- 2- Vestibüler dark hücrelerin miktarında azalma,
- 3- Vestibüler akuaduktusta 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, 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 (94).

Meniere hastalığının kliniği: İşitsel semptomlar, vestibüler semptomlar ve kulakta basınç hissinden oluşur. Amerikan Otolaringoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi'ne göre Meniere hastalığının sınıflandırılması Tablo 2'de verilmiştir (95). Meniere hastalığında baş dönmesi spontan rotasyonel tarzdadır ve en az 20 dakika sürer, saatler boyu veya 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. Fakat tanı kriterlerinde dalgalı işitme kaybı bulgusu şart değildir. Tek taraflı olgularda iki kulak arasındaki fark 20 dB'den fazladır. Genellikle nöbet ataklarının öncesinde veya atak sırasında tinnitus meydana gelebilir. Kulakta dolgunluk hissi olabilir. Kulakta dolgunluk veya tinnitusun olması Meniere hastalığının tanı kriterlerinden biridir. İki kulakta ses şiddetinin farklı algılanması olarak tanımlanan diplakuzi, hastaların yaklaşık %43'ünde görülür (96).

Tablo 2. Amerikan Otolaringoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi Meniere Hastalığı tanı kriterleri

Kesin Meniere Hastalığı	Büyük olasılıklı Meniere hastalığı + histopatolojik tanı
Büyük olasılıklı Meniere Hastalığı	20 dakika veya daha fazla süren 2 veya daha fazla spontan vertigo atağı En az bir kez odyometrik olarak gösterilmiş işitme kaybı Etkilenen kulakta tinnitus veya dolgunluk Diğer sebepler dışlanmış
Olası Meniere Hastalığı	1 tipik vertigo atağı En az bir başvuruda odyometrik olarak gösterilmiş işitme kaybı Tedavi edilen kulakta tinnitus veya dolgunluk Diğer sebepler dışlanmış
Muhtemel Meniere Hastalığı	Meniere ile uyumlu epizodik vertigo, işitme azlığı gösterilmemiş, VEYA Tipik baş dönmesi olmadan dengesizlikle seyreden, dalgalı ya da sabit sensörinöral işitme kaybı Diğer sebepler dışlanmış

Tullio fenomeni: Meniere hastalığında görülebilmektedir. Yüksek sese maruziyet sonrası vertigo ve nistagmusun oluşmasıdır.

Hennebert bulgusu: Dış kulak yoluna yapılan pozitif basınç ile nistagmus ve baş dönmesi meydana gelmesidir.

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 (97).

Lermoyez sendromu: Paradoksik akut atak sonrası işitmenin düzelmesi olarak tanımlanmaktadır (98).

Laboratuvar testleri: Meniere hastalığının tanısında iyi bir öykünün yanı sıra çeşitli laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Odyolojik test, VNG/ENG, kalorik test, gliserol testi, vHIT, cVEMP Meniere hastalığında yaygın kullanılan testlerdir.

Odyolojik değerlendirme: Hastalığın erken evrelerinde alçak frekanslarda kayıp daha fazla iken, ileri evrelerde düz kayıp karşımıza çıkabilmektedir (99). En sık, pik odyometrik konfigürasyon görülmekte ve alçak frekanslarda işitme kaybı, 2000 Hz’te 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 (100).

Gliserol testi: Bir dehidratasyon testidir. 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. 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. Endolenfatik kese dekompressyon cerrahisi başarısı açısından fikir sahibi olmamıza yardımcı olmaktadır (101).

Elektrokokleografi: Aksiyon potansiyeli, sumasyon potansiyeli, koklear mikrofonic kaydıdan 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 (102, 103).

Video-Head-Impulse-Test(vHIT): Semisirküler kanallardan başlayan vestibülo-oküler-refleks arkının bütünlüğü ölçülür. Yatak başı HIT'e üstünlüğü gözle görülemeyen gizli sakkadları ortaya çıkarabilmesi ve her üç semisirküler kanalı değerlendirebilmesidir. Son zamanlarda Meniere hastalığının tanı ve takibinde artan şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

Elektronistagmografi (ENG); Meniere hastalarının %50'sine yakınında ENG ve bitermal kalorik test normal bulunmuş olsa da (104), akut atakta spontan nistagmus ve kalorik testte unilateral vestibüler hipofonksiyona bağlı kanal parezisi beklenen değişikliklerdir (105). Meniere hastalığında genelde hızlı fazı normal kulağa, yavaş fazı hasta kulağa doğru vuran spontan nistagmus görülür. Akut atak döneminin hemen başlangıcında hızlı fazı hasta kulağa, yavaş fazı karşı kulağa vuran spontan nistagmus görülebilir. Daha sonra ise nistagmus yönü genellikle değişmektedir. Post-head shaking nistagmus testi Meniere hastalığında kanal parezisini göstermekte yardımcı bir testtir. Post-head shaking nistagmus testinde hızlı fazı sağlam kulağa, yavaş fazı hasta kulağa doğru vuran nistagmuslar görülür. Yapılan son çalışmalarda, Meniere atakları arası dönemde kalorik testin normale dönmesi nedeniyle kalorik testin vestibüler aparatındaki fonksiyon kaybından ziyade horizontal kanalın hidropik genişlemesini gösterdiği bildirilmiştir (106).

Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (VEMP): Sakkül ve inferior vestibüler sinir fonksiyonlarını değerlendirir. Sakküler membran kollabe olur veya sensöriyel epitelinin yitirirse VEMP dalgaları da kaybolur. Yapılmış olan bir çalışmada, atak sonrası VEMP yanıtlarında %64 oranında bozulma tespit edilmişken (107), diğer bir çalışmada alçak frekanslarda işitme kaybı olan Meniere hastalarında %50 anormal sonuç elde edilmiştir (108). VEMP ve saf ses odyometrinin gliserol testi öncesi ve sonrası tanı yöntemi olarak kullanılabileceği de gösterilmiştir (109). Ayrıca intratimpanik gentamisin tedavisinde başarının takibinde VEMP testinin kullanılabileceği gösterilmiştir (110).

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 bilgisayarlı tomografisi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) yapılabilir. Superior semisirküler kanal dehissansı, beyin tümörleri ve serebellopontin köşe tümörleri ayırıcı tanıda önemlidir.

Tedavi: Meniere hastalığının tedavisini dört prensip oluşturmaktadır: Akut atağı gidermek, akut atakları önlemek, işitme ve denge fonksiyonlarını korumak, 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, vazodilatörler, kortikosteroidler, immünsupresifler ve intratimpanik tedavi yöntemlerini kapsar.

1- Yaşam önerileri: Kafein, alkol, nikotin, stres, yorgunluk, monosodyum glutamat ve alerji gibi tetikleyici faktörler önlenmelidir (111). Tuz ve kafein kısıtlamasının rolü tam olarak anlaşılmaya da literatürde ve klinik pratikte geniş olarak yer bulmaktadır (112).

2- Diüretikler: Total tuz ve vücut sıvısını azaltarak iç kulakta endolenfatik volümü ve hidropsu azalttıkları kabul edilmektedir. Tiazid grubu, potasyum koruyucu, loop diüretikleri ve karbonik anhidraz inhibitörleri tedavide kullanılmaktadır. Tiazid grubundan hidroklorotiazid sıklıkla kullanılmaktadır; renal Na/Cl absorpsiyonunu bozar, metabolik asidoz, hipokalemi ve hipokloremi gibi yan etkileri bulunur (113). Diüretik ve tuz kısıtlaması ile yapılan bir çalışmada tam vertigo kontrolü %79, kısıtlı iyileşme %19 ve kötüleşme %4 hastada bildirilmiştir (114).

3- Vazodilatörler: 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 kapillerlerde vazodilatasyona ve vestibüler nükleuslarda bulunan polisinaptik nöronlarda inhibisyona yol açmaktadır.

4- Kortikosteroidler ve immünsupresifler: 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 azaltır. Sodyum transportunu olumlu yönde etkiler. İmmunosupressif tedavi tek işiten ve klasik tedaviye yanıt vermeyen kulaklarda düşünülebilir. Metotreksat ve etanercept tedavide kullanılabilir (115).

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 piglerde intratimpanik hidrokortizon,

deksametazon, metil prednizolon yuvarlak pencere yoluyla verildiğinde, iç kulakta yüksek konsantrasyonlara ulaştıkları görülmüştür (116). 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 (117). Gentamisinin transtimpanik yolla yuvarlak pencere perfüzyonu %85-90 oranında baş dönmesini kontrol ederken, işitme kaybı %5 ile 15 arasında değişmektedir (118). Ventilasyon tüpü ve mikrokater yerleştirilerek de uygulanabilmektedir (119). Gentamisin ve deksametazonlu gruplar arasında yapılan bir çalışmada gentamisinli grupta, vertigo kontrolü %92, işitmede kötüleşme %8; deksametazonlu grupta, vertigo kontrolü %67, işitmede iyileşme %5 oranında sağlanmıştır (120).

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 (121).

Cerrahi Tedavi: Konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalar tüm hastaların yaklaşık %20'sini oluşturmakta, 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. 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 (122). 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 (123).

Vestibüler nörektomi: Konvansiyonel tedavi yöntemleri yetersiz kaldığında işitmenin korunması esaslı ile vestibüler sinir cerrahisi endikasyonu doğmaktadır. Vertigo kontrolü %85, işitme koruma oranı %80 civarındadır (124). 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 anket çalışmasında en çok vestibüler sinire ulaşım yolu %77 ile retrosigmoid olurken, orta fossa ile %14, retrolabirentin ise %9 ile en az tercih edilendir (125).

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 (126). Kanal oklüzyonu; Basit ve güvenilir bir yöntem olan kanal oklüzyonunun avantajları, işitmenin korunması, vestibüler organın kısmen korunması, yanı sıra semisirküler kanallardaki kupulanın bloke edilmesi olarak belirtilmiştir (127).

2.3.3. Vestibüler nörit

Tarihçe ve epidemiyoloji: Vestibüler nörit (VN), benign paroksizmal pozisyonel vertigodan sonra en sık görülen periferik vestibüler sistem hastalığıdır. İlk olarak Rutin tarafından 1909 yılında, daha sonra Nylen tarafından 1924 yılında tanımlanmıştır. Hallpike 1949 yılında bu hastalık için vestibüler nöronit terimini kullanmıştır. Vestibüler sinirin akut enflamasyonu sonucunda ortaya çıkan vestibüler nörit ani başlangıçlı epizodik vertigo atakları ile karakterizedir. Baş dönmesi çok şiddetlidir ve genellikle 24 saatten uzun sürer. Çınlama ve işitme azlığı gibi eşlik eden semptomlar yoktur. VN'nin başlangıç yaşı genellikle 30-60 yaşlar arasındadır (128, 129). Hastaların %50'sinde, yakın zamanda geçirilmiş veya geçirilmekte olan üst solunum yolu enfeksiyonu bulunmaktadır. Vertigo şiddetli olup genellikle birkaç gün sürer, bazen haftalar hatta aylarca aynı şiddette seyredebilir. Yavaş bir

iyileşme süreci gösterir, bazı hastalarda 18 aya kadar varan dengesizlik devam edebilir (130-132).

Etiyoloji: Etiyolojisinde en önemli faktör viral enfeksiyonlardır. Genellikle, küçük epidemiler halinde görülür ve aynı aile bireylerini etkileyebilir. Ancak şu ana kadar hiçbir virüs VN'nin sebebi olarak kanıtlanamamıştır. Histopatolojik incelemelerde, vestibüler sinir, Scarpa ganglionda ve vestibüler nöroepitelyumda kalıcı dejeneratif değişiklikler elde edilmiştir (133, 134). Diğer olası etiyolojik faktörler arasında; vasküler hastalıklar, mikrosirkülasyonun bozulması, otoimmün hastalıklar, metabolik hastalıklar, inorganik toksinler ve granüloamatöz hastalıklar yer almaktadır (135).

Klinik: Hastalar aniden başlayan şiddetli etraf döner tarzda baş dönmesinden şikayet ederler. Genelde buna bulantı ve kusma eşlik eder. Çınlama, işitme azlığı gibi şikayetler olmaz. Spesifik tanı koydurucu testi yoktur. Tanı hastanın öyküsü, fizik muayene, vestibüler ve odyolojik testler ve görüntüleme yöntemleri ile konulur. Hastada her zaman videonistagmografide spontan horizonto-rotatuar nistagmus mevcuttur. Bu nistagmusun hızlı fazının yönü genellikle ilk 24 saatte etkilenen kulak yönünde olur. Bu erken dönemde etkilenen kulakta ortaya çıkan eksitasyon ile izah edilir. 24 saatten sonra ise hızlı fazı karşı yöne vuran nistagmus görülmektedir. Etkilenen kulakta kalorik yanıtta azalma görülebilir. Odyolojik tetkikte işitme kaybı saptanmaz. İnferior vestibüler sinir etkilenmişse cVEMP'te uzama veya yanıtın alınamaması söz konusudur. HIT'te etkilenen kulakta vestibülooküler refleks kazancında azalma ve yakalayıcı sakkadlar ortaya çıkar. Son dönemlerde kullanılmaya başlayan vHIT tüm kanalları test edebildiğinden lezyonun lokalizasyonu belirlemede yardımcı olabileceğine inanılmaktadır. MR'da etkilenen vestibüler sinirde kontrast tutulumu görülebilir.

Tedavi: Akut fazda tedavinin temelini semptomatik ve destekleyici tedavi oluşturur. Bu amaçla vestibüler süpresanlar, antiemetikler kullanılabilir. Vertigo atağı ve kusma günler içinde şiddetini azaltarak geçer ve genelde sekelsiz iyileşir. Ayrıca vestibüler nörit tedavisinde steroid ve antiviral kullanımı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmaların çoğu, kortikosteroid tedavisinin daha kısa sürede iyileşme sağladığı ve uzun dönem periferik vestibüler fonksiyonları olumlu yönde etkilediğini desteklemektedir (136, 137). Kortikosteroid tedavisiyle birlikte ya da tek başına antiviral tedavinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada antiviral tedavi ile karşılaştırıldığında tek başına kortikosteroid

(metilprednizolon) kullanımının uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (138). İyileşme süreci vestibüler rehabilitasyon programı ile hızlandırılabilir ve vestibüler kompensasyonu sağlayabilir (139).

2.3.4. Vestibüler migren

Migren ve vertigo arasındaki bağlantı daha 19. yüzyılda bazı nörologlar tarafından bildirilmiştir. Fakat bu konuda olan sistematik çalışmalar bu fikir ortaya konulduktan 100 yıl sonra başlamıştır (140, 141). Bu hastalık için daha önce ‘migrene bağlı vertigo’(migraine-associated vertigo/dizziness), ‘migren ilişkili vestibülopati’ (migraine-related vestibulopathy), migrenöz vertigo (migrainous vertigo) gibi terimler kullanılmıştır. Son zamanlarda vestibüler migren terimi kullanılmaktadır. Genel nüfusun %1’inde görülebilen vestibüler migren bir tanısal hastalık gibi şekillenmeye başlamıştır (142). 2012 yılında Barany Derneği ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği birlikte vestibüler migrenin (VM) tanı kriterlerini yayınlamıştır (143). (Tablo 3)

Tablo 3. Barany Derneği ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'ne göre vestibüler migren tanı kriterleri.

1. Vestibüler migren A. 5 dakika ile 72 saat devam eden orta veya şiddetli vestibüler semptomlarla giden en az 5 atak B. Uluslararası Baş ağrısı Hastalıkları Sınıflamasına (ICHD) göre auralı ve aurasız migreni ve geçmişte migren öyküsü olan C. Vestibüler atakların en az %50'sinde bir veya birden fazla migren özelliklerinin olması. - Sıralanan özelliklerin en az ikisini içeren baş ağrısı: tek taraflı olması, zonklayıcı özellikte, orta şiddette veya şiddetli ağrı, rutin fiziksel aktivite ile alevlenmesi - Fotofobia ve fonofobia - Vizüel aura D. Başka vestibüler hastalık ve Uluslararası Baş ağrısı Hastalıkları Sınıflaması tanılarına uymaması
2. Olası vestibüler migren A. 5 dakika ile 72 saat devam eden orta veya şiddetli vestibüler semptomlarla giden en az 5 atak B. B ve C kriterlerinden sadece birinin olması (migren öyküsü veya atak sırasında migren özelliklerinin olması) C. Başka vestibüler ve Uluslararası Baş ağrısı Hastalıkları Sınıflaması tanılarına uymaması

Vestibüler migrende görülen klinik belirtiler genellikle baş dönmesi, dizziness, dengesizlik ve mekansal oryantasyon bozukluğudur. Sersemlik, yüzme hissi, karıncalanma, sallanma hissi ve taşıt tutması gibi bir çok başka belirtiler de görülebilmektedir (144).

Vestibüler migren yaygın görülen bir hastalıktır ve oluşumunda genetik, epigenetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. VM patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar VM'deki nörofizyolojik yolları anlamaya katkıda bulunmaktadır. Son hipotezler migrenin kendi patofizyolojik bilgilerine dayanmaktadır. Labirent damarlarında trigeminal innervasyonun ve trigeminal sinir liflerinin perivasküler

afferent uçlarında vazoaktif nöropeptidlerin olduğunun gösterilmesi trigemino-vasküler tutulumu desteklemektedir (145). Espinosa-Sanchez ve arkadaşları (145) son olarak VM'nin multimodal duyuşal entegrasyonun demodülasyonuna ve vestibulo-talamo-kortikal düzeyde işlenmesine neden olan anormal beyin hassasiyetine cevap olarak oluştuğu hipotezini ileri sürmüşlerdir.

Hastalığın ayırıcı tanısında BPPV, geçici iskemik ataklar, vestibüler paroksizmi, psikiyatrik baş dönmesi gibi hastalıklar düşünölmelidir.(145)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Metodu

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Ana Bilim Dalı Nörootoloji Kliniği'nde prospektif kesitsel çalışma olarak yürütüldü. 2015 – 2016 yılları arasında nörootoloji kliniğine baş dönmesi şikayeti ile başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı. Katılımcılara detaylı kulak burun boğaz muayenesinden sonra vHIT, odyolojik tetkik, elektrokokeografi, cVEMP, VNG testleri yapıldı. Periferik vestibüler sistem hastalıklarından BPPV, Meniere hastalığı, vestibüler nörit, vestibüler migren, vestibüler schwannom, kronik vestibülopati tanısı alan unilateral vestibüler yetmezliği olan hastaların verileri değerlendirildi. Semisirküler kanal dehissansı, labirentit, bilateral vestibüler hastalık, santral patoloji, kronik otit tanısı alan, iletim tip işitme kaybı olan veya çeşitli nedenlerden dolayı (boyun problemi, göz problemi) sağlıklı vHIT testi uygulanamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Meniere hastalığı tanısı Amerikan Otolaringoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi Meniere hastalığı tanı kriterleri, BPPV tanısı Amerikan Otolaringoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi BPPV için belirlenen tanı kriterleri, vestibüler migren tanısı ise Barany Derneği ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği vestibüler migren tanı kriterleri esas alınarak konuldu. Vestibüler nörit tanısı hastanın öyküsü ve laboratuvar test sonuçlarına dayanarak ve diğer tanılar dışlanarak konuldu. Vestibüler schwannom tanısı ise laboratuvar test sonuçlarını takiben çekilen MR ile konuldu.

3.2. Laboratuvar Test Teknikleri

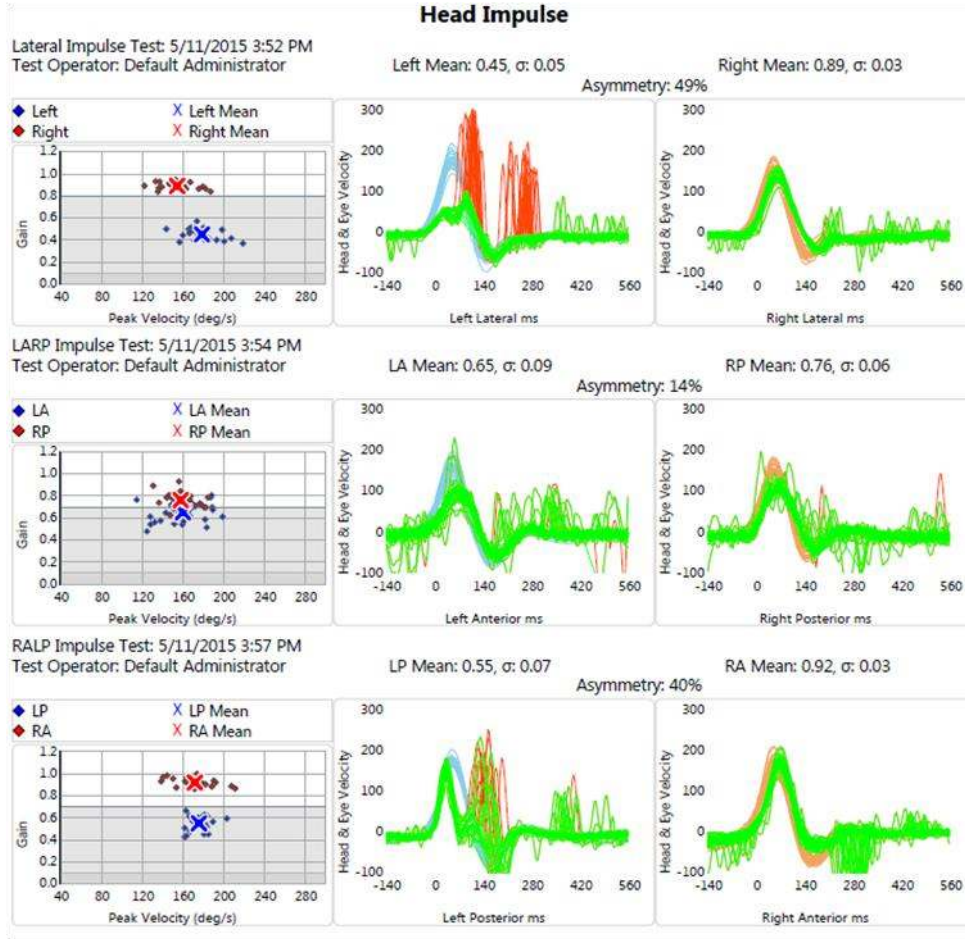
Çalışmada incelemelere dahil edilen hastaların tümüne sırasıyla vHIT, odyolojik tetkik, cVEMP, spontan nistagmus, post-head shaking nistagmus ve kalorik test uygulandı. Tüm odyo-vestibüler testler iki deneyimli odyometrist tarafından uygulandı. Testlerin değerlendirilmesi ise 2 deneyimli nörootoloji uzmanı tarafından hastalara kör olarak yapıldı.

3.2.1. Video Baş İtme Testi (vHIT)

Video baş itme testi, OTOsuite Vestibular (Software Version: 3.00 Build 1007, Otometrics) bilgisayar programı ve videokamera monte edilmiş özel gözlük (Type-1085 ICS impulse) kullanılarak yapıldı.

Test tekniği: Hasta karşısındaki hedef noktasına 1.5 m mesafede sandalyede oturtuldu. Goggle takılmadan önce aynasının temiz olduğuna, üzerinde parmak izi ve diğer izlerin olmamasına dikkat edildi. Goggle bandının baş savurma sırasında hareket etmemesi için iyi oturtulmasına dikkat edildi Hastadan karşısındaki hedef noktaya bakması istendi ve bu sırada pupil video ekranın merkezinde kalacak şekilde ilgili bölge (ROI-region of interest) ayarlandı. Hastanın göz makyajı varsa artefaktı önlemek için ROI alanı hafifce küçültüldü. Hastanın pupili çok genişse ortam ışığı artırılarak pupilin küçültülmesi sağlandı. Pupil lokasyon modu seçildi ve etrafta başka beyaz alanlar kaybolana kadar eşikleri ayarlandı. Kalibrasyon yapmak için hastadan karşısındaki hedef noktaya bakması istendi, daha sonra lazer ışıkları açıldı. Fiksasyon noktası lazer noktalarının merkezinde olacak şekilde baş pozisyonu ayarlandı. Kalibrasyona başlandı ve hastadan başını sabit tutarak sıra ile yanan lazer ışıklarını takip etmesi istendi. Kalibrasyon bittikten sonra lateral teste başlandı. Bunun için hastanın arkasında duruldu, hastanın başı iki elle gözlüğe ve bandına dokunmadan tutuldu. Daha sonra hastanın başı 20 derece aşağıya eğildi. Baş beklenmedik bir şekilde küçük amplitüd ve yüksek hızla (lateral test için baş itme hızı ~100-250°/saniye) sağa veya sola itildi. LARP/RALP (left anterior right posterior/right anterior left posterior) testte hastadan düz karşıya bakması istendi ve "Center" tuşuna basıldı. Daha sonra baş sağa (LARP için) veya sola (RALP için) yaklaşık 35-45° çevrildi. ROI alanı yeniden ayarlandı. LARP/RALP için vertikal impulslar sagittal planda verildi (baş itme hızı ~50-250°/saniye). Optimal test için doğru uygulanan 20 impulse değerlendirmeye alındı (her kanal için). vHIT testinde "overt" ve "covert" sakkadlar, ortalama VOR kazancı, lateral SSK asimetrisi, anterior SSK asimetrisi, posterior SSK asimetrisi, LARP asimetrisi ve RALP asimetrisi 2D ve 3D analiz ile değerlendirildi. Baş itme sırasında ortaya çıkan sakkadlar "covert", baş itme hareketi bittikten sonra ortaya çıkan sakkadlar ise "overt" sakkad olarak kabul edildi. VOR kazancı (VOR gain) normal aralıkları lateral kanal için 0.8-1.2, LARP/RALP için ise 0.7-1.2 olarak kabul edildi. Amplitüdü (hızı) pik baş hızından (peak head velocity) düşük olan sakkadlar genellikle patolojik sakkad olarak kabul edilmedi. Ancak sakkad amplitüdü ve ortalama gain değerleri patolojik sınıra yakın olan vHIT sonuçları, aynı zamanda kalorik test, post-head shaking nistagmus ve odyolojik test

sonuçlarının aynı kulakta patolojiyi desteklediği olgularda patolojik olarak kabul edildi (Şekil 9).



Şekil 9. Video Head Impulse testinde sol taraf vestibüler hipofonksiyonu olan hastanın sakkad görüntüsü ve VOR kazanç değerleri. Sol lateral vHIT’de patolojik overt ve covert sakkad, ayrıca, sol posterior vHIT testinde patolojik covert sakkad gözlenmektedir.

3.2.2. Bitermal Kalorik Test

Kalorik test, ‘Micromedical Spectrum ENG’, (Micromedical Technologies, AQSTM2-0086, Amerika Birleşik Devletleri) cihazı kullanılarak uygulandı. Kalorik test uygulanacak hasta yatar pozisyonda iken başı horizontal semisürkülü kanalı vertikal düzleme getirebilmek için 30° eleve edildi. Soğuk uyaran 30°C su ile, sıcak uyaran ise 44°C su ile dış kulak yolunun 30 saniye süre irrigasyonu ile yapıldı. Uyaran verildikten sonraki yaklaşık 2 dakika içinde oluşan yavaş faz nistagmus hızının en yüksek değeri yukarıda belirtilen kompüterize sistem tarafından hesaplandı. Kanal parazisi ve yön hakimiyeti, Jonkees formülü ($UW = ((RW + RC)$

- $(LW + LC)/(RW + LW + RC + LC) \times 100$ ile hesaplandı. %20'nin üzerindeki değerler kanal parezisi olarak kabul edildi.

3.2.3. Servikal Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (cVEMP)

EMG kaydı 'EP 25' (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) ile kaydedildi. Ag/AgCl elektrotlar kullanıldı. Kayıt hasta dik oturur vaziyette boynunu 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 earphone kulaklıkla uyarım verilerek ipsilateral SKM cevapları kaydedildi. EMG sinyalleri 10 Hz altında ve 3000 Hz üzerinde filtre edildi. Çalışmada 500 Hz tone burst uyarın kullanıldı. Uyarın hızı 5 Hz, iniş çıkış süresi 1 msn. idi. 100 dB uyarın şiddeti ile başlanarak, uyarın şiddeti 5 dB azaltılıp cVEMP cevabının kaybolduğu eşik değeri belirlendi. Analiz süresi 50 msn. idi. Cevaplar 128 stimülüsün ortalaması alınarak elde edildi. cVEMP'lerin ilk pozitif (p13) ve onu takip eden negatif dalgasının (n23) latansları ve bu iki dalga'nın tepe noktaları arasında kalan p13- n23 amplitüdlere (interpik amplitüd) analiz edildi. Latans değerlerinde uzaması olan ve cVEMP dalgası alınamayan testler patolojik servikal cVEMP kabul edildi.

3.2.4. Spontan Nistagmus ve Post-Head Shaking Nistagmus

Spontan nistagmus ve post-head shaking nistagmus traseleri Goggle yardımıyla bilgisayar programı (VisualEyes 4 channel, Micromedical Technologies) kullanılarak kaydedildi. Spontan nistagmus testinde gözleri fiske etmek için hastadan karşıya bakması istendi ve 30 saniye göz hareketleri kaydedildi. Fiksasyon kaldırıldıktan sonra 30 saniye daha göz hareketleri kaydedildi. Head shaking testinde ise lateral SSK'ları horizontal düzleme getirmek için oturur pozisyonda hastanın başı 30 derece öne doğru eğildi. Daha sonra baş, testi uygulayan kişi tarafından iki elle 20 saniye boyunca aralıksız sağa ve sola sallandı. Sonra ise hastanın göz hareketleri spontan nistagmusda olduğu gibi kaydedildi. 5 saniyeden uzun süren nistagmuslar patolojik nistagmuslar olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde; sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca, minimum, maksimum değerleri ile sunuldu. Etkilenen kulak ve diğer kulakta vHIT testi sonuçlarının karşılaştırılmasında Ki-kare analizi; vHIT testi ile kalorik test, cVEMP, spontan nistagmus, post-head shaking nistagmus test sonuçları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon kat sayılarına göre ilişkinin gücü şu şekilde belirlendi:

0.00 – 0.25	Çok Zayıf
0.26 – 0.49	Zayıf
0.50 – 0.69	Orta
0.70 – 0.89	Yüksek
0.90 – 1.00	Çok Yüksek

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Horizontal vHIT ve post-head shaking testlerinin sensitivitesi ve spesifitesi ile pozitif ve negatif prediktif değerlerinin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı:

$$\text{Sensitivite} = (GP / (GP + YN)) \times 100$$

$$\text{Spesifite} = (GN / (YP + GN)) \times 100$$

$$\text{Pozitif Prediktif Değer} = (GP / (GP + YP)) \times 100$$

$$\text{Negatif Prediktif Değer} = (GN / (YN + GP)) \times 100$$

4. BULGULAR

Toplamda 88 hastanın sonuçları incelendi. Hastaların 39'u (%44.3) erkek, 49'u (%55.7) kadın idi. Ortanca yaş 50 (aralık, 13-85 yaş) idi. 88 hastanın aldıkları tanılara göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların tanılara göre dağılımı

Tanı	Sıklığı	%
BPPV	8	9,1
VN	25	28,4
MH	31	35,2
VM	11	12,5
VŞ	2	2,3
KV	11	12,5
Toplam	88	100

BPPV: Benign paroksizmal pozisyonel vertigo, VN: Vestibüler nörit, MH: Meniere hastalığı, VM: Vestibüler migren, VŞ: Vestibüler schwannom, KV: Kronik vestibülopati

Hastalık ayırımı yapılmadan patolojik vHİT hastaların %81.8'inde, kanal parezisi %54.5'inde, patolojik servikal VEMP %60.2'sinde, spontan nistagmus %23.9'unda, post-head shaking nistagmus %72.7'sinde saptandı. Meniere grubunda patolojik vHİT hastaların %93.5'inde , kanal parezisi %77.4'ünde, patolojik servikal VEMP %64.5'inde, spontan nistagmus %19.3'ünde, post-head shaking nistagmus %71'inde; BPPV grubunda patolojik vHİT hastaların %100'ünde, kanal parezisi %50'sinde, patolojik servikal VEMP %50'sinde, spontan nistagmus %25'inde, post-head shaking nistagmus %87.5'inde; Vestibüler nörit grubunda patolojik vHİT hastaların %72'sinde, kanal parezisi %40'ında, patolojik servikal VEMP %64'ünde, spontan nistagmus %16'sında, post-head shaking nistagmus %84'ünde; Vestibüler migren grubunda patolojik vHİT hastaların %36.4'ünde, kanal parezisi %54.5'inde, patolojik servikal VEMP %72.7'sinde, spontan nistagmus %45.4'ünde, post-head shaking nistagmus %45.4'ünde; Kronik vestibülopati grubunda patolojik vHİT hastaların %100'ünde, kanal parezisi %36.4'ünde, patolojik servikal VEMP %36.4'ünde, spontan nistagmus %18.2'sinde, post-head shaking nistagmus %72.7'sinde saptandı. 2

vestibüler şvannom hastasının her ikisinde patolojik vHIT ve spontan nistagmus varken, birinde patolojik servikal VEMP ve post head shaking nistagmus vardı. Heriki hastada kanal parezisi tespit edilmedi (tablo 5).

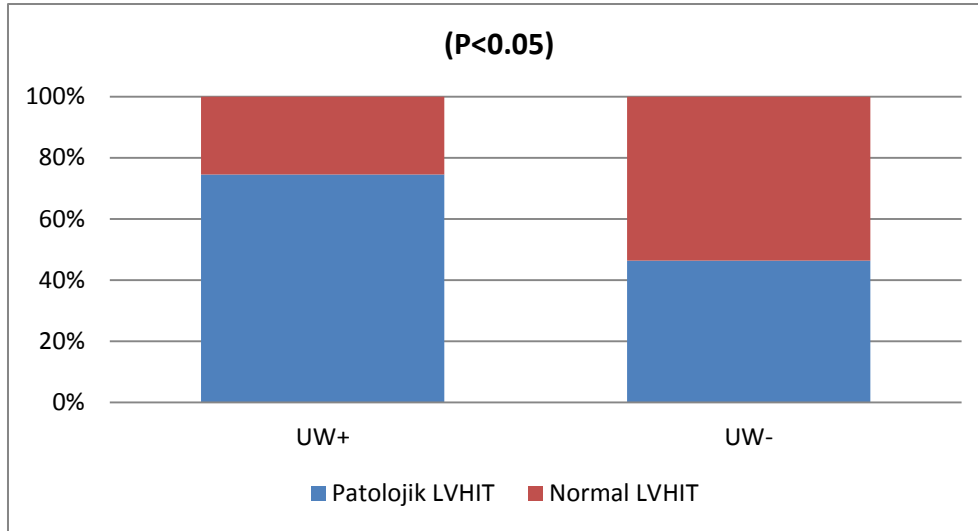
Tablo 5. Meniyer, BPPV, vestibüler nörit, vestibüler migren, vestibüler şvannom ve kronik vestibülopati hastalıklarında vestibüler testlerin sonuçları.

	vHIT	Kalorik test	sVEMP	SN	PHS
MH	%93.5 (29/31)	%77.4 (24/31)	%64.5 (20/31)	%19.3 (6/31)	%71 (22/31)
BPPV	%100 (8/8)*	%50 (4/8)	%50 (4/8)	%25 (2/8)	%87.5 (7/8)
VN	%72 (18/25)	%40 (10/25)	%64 (16/25)	%16 (4/25)	%84 (21/25)
VM	%36.4 (4/11)	%54.5 (6/11)	%72.7 (8/11)	%45.4 (5/11)	%45.4 (5/11)
VŞ	%100 (2/2)	%0 (0/2)	%50 (1/2)	%100 (2/2)	%50 (1/2)
KV	%100 (11/11)	%36.4 (4/11)	%36.4 (4/11)	%18.2 (2/11)	%72.7 (8/11)
Toplam	%81.8 (72/88)	%54.5 (48/88)	%60.2 (53/88)	%23.9 (21/88)	%72.7 (64/88)

*Çalışmaya dahil eden 8 BPPV hastasının tümünde etkilenen kanalda patolojik sakkad tespit edildi. Bu hastaların bir kısmında kalorik test, servikal VEMP, spontan nistagmus, post-head shaking testinde de patoloji mevcuttu. Bu bulgulara göre, BPPV hastalarını sadece idyopatik BPPV olarak kabul etmek doğru değildir. BPPV'ye neden olan altta yatan bir hastalık da her zaman akılda bulundurulmalıdır.

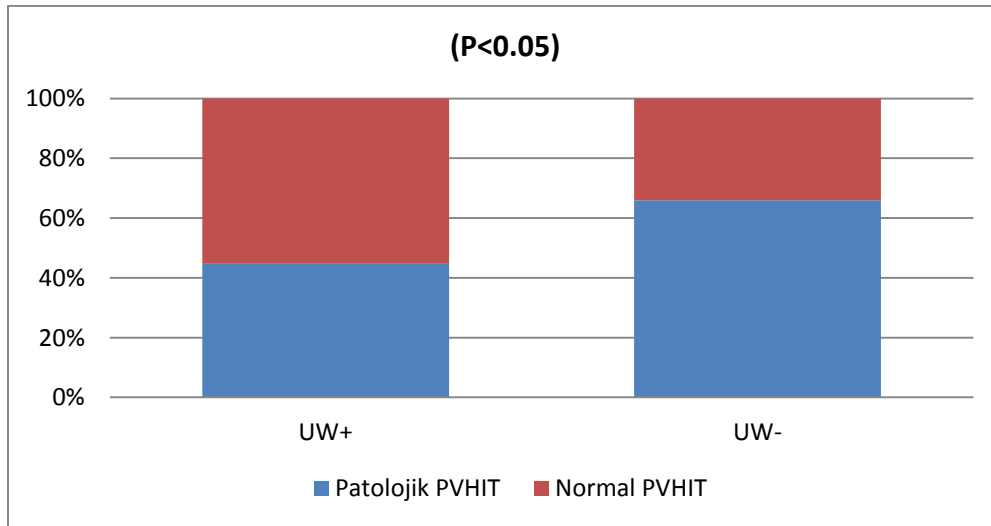
4.1. vHIT-Kalorik Test

Etkilenen kulak kalorik test sonuçları ile etkilenen kulak lateral vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; kalorik testte kanal parezisi olanların %74.5'inde, kanal parezisi olmayanların ise %46.3'ünde patolojik lateral vHIT testi mevcuttu ($p<0.05$).



Şekil 10. Lateral VHIT ve kalorik test karşılaştırma sonuçları. LVHIT: lateral video head impulse test, UW: kanal parezisi (unilateral weakness).

Etkilenen kulak kalorik test sonuçları ile etkilenen kulak posterior vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; kalorik testte kanal parezisi olanların %44.7'sinde, kanal parezisi olmayanların ise %65.9'unda patolojik posterior vHIT mevcuttu ($p<0.05$).



Şekil 11. Posterior VHIT ve kalorik test karşılaştırma sonuçları. LVHIT: posterior video head impulse test, UW: kanal parezisi (unilateral weakness).

Etkilenen kulak kalorik test sonuçları ile etkilenen kulak anterior vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; kalorik testte kanal parezisi olanların %8.5'inde, kanal parezisi

olmayanların ise %2.4'ünde etkilenen kulakta patolojik anterior vHIT testi mevcuttu ($p>0.05$) (tablo 6).

4.2. vHIT-Spontani Nistagmus

Hastalık ayırımı yapılmadan tüm hastalarda spontan nistagmus test sonuçları ile etkilenen kulak lateral vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; spontan nistagmusu olanların %42.9'unda, olmayanların ise %67.2'sinde etkilenen kulakta patolojik lateral vHIT testi mevcuttu ($p=0.046$).

Hastalık ayırımı yapılmadan tüm hastalarda spontan nistagmus test sonuçları ile etkilenen kulak posterior vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; spontan nistagmusu olanların %61.9'unda, olmayanların ise %52.2'sinde etkilenen kulakta patolojik posterior kanal vHIT testi tespit edildi ($p>0.05$).

Hastalık ayırımı yapılmadan tüm hastalarda spontan nistagmus test sonuçları ile etkilenen kulak anterior kanal vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; spontan nistagmusu olanların %4.8'inde, olmayanların ise %6'sında etkilenen kulakta patolojik anterior kanal vHIT testi mevcuttu ($p>0.05$) (tablo 6).

4.3. vHIT-Post-Head Shaking Nistagmus

Hastalık ayırımı yapılmadan tüm hastalarda post-head shaking nistagmus test sonuçları ile etkilenen kulak lateral vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; post-head shaking nistagmus testi patolojik olanların %64.1'inde, olmayanların ise %54.2'sinde etkilenen kulakta patolojik lateral vHIT testi mevcuttu ($p>0.05$).

Hastalık ayırımı yapılmadan tüm hastalarda post-head shaking nistagmus test sonuçları ile etkilenen kulak posterior vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; post-head shaking nistagmus testi patolojik olanların %59.4'ünde, olmayanların ise %41.7'sinde etkilenen kulakta patolojik posterior kanal vHIT testi vardı ($p>0.05$).

Hastalık ayırımı yapılmadan tüm hastalarda post-head shaking nistagmus test sonuçları ile etkilenen kulak anterior kanal vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; post-head shaking nistagmus testi patolojik olanların %7.8'inde, olmayanların ise %0'ında etkilenen kulakta patolojik anterior kanal vHIT testi mevcuttu ($p>0.05$) (tablo 6).

4.4. vHIT- cVEMP

Hastalık ayırımı yapılmadan tüm hastalarda etkilenen kulakta cVEMP test sonuçları ile etkilenen kulakta lateral vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; cVEMP testinde patoloji olanların %67.9'unda, olmayanların ise %51.4'ünde etkilenen kulakta patolojik lateral vHIT testi mevcuttu ($p>0,05$).

Hastalık ayırımı yapılmadan tüm hastalarda etkilenen kulakta cVEMP test sonuçları ile etkilenen kulakta posterior vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; patolojik cVEMP olanların %49.1'inde, olmayanların ise %62.9'unda patolojik posterior kanal vHIT vardı ($p>0,05$).

Hastalık ayırımı yapılmadan tüm hastalarda etkilenen kulakta cVEMP test sonuçları ile etkilenen kulak anterior kanal vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; cVEMP testinde patoloji tespit edilenlerin %5.7'sinde, olmayanların ise %5.7'sinde patolojik anterior kanal vHIT testi mevcuttu ($p>0,05$) (tablo 6).

Tablo 6. vHIT testi ile kalorik test, post head shaking test, spontan nistagmus ve servikal cVEMP'in karşılaştırma sonuçları.

	Kanal parezisi		P değeri	PHS nistagmus		P değeri	Spontan nistagmus		P değeri	Patolojik cVEMP		P değeri
	+	-		+	-		+	-		+	-	
Patolojik LvHIT (%)	74.5	46.3	<u>0.007</u>	64.1	54.2	0.396	42.9	67.2	<u>0.046</u>	67.9	51.4	0.120
Patolojik PvHIT (%)	44.7	65.9	<u>0.047</u>	59.4	41.7	0.137	61.9	52.2	0.438	49.1	62.9	0.203
Patolojik AvHIT (%)	8.5	2.4	0.220	7.8	0.0	0.159	4.8	6.0	0.835	5.7	5.7	0.991

LvHIT: lateral video head impulse test, PvHIT: posterior video head impulse test, AvHIT: anterior video head impulse test, cVEMP: servikal VEMP, PHS: post head shaking

4.5. Sensitivite ve Spesifite

Hastalık ayırımı yapılmaksızın 88 hastada yapılan incelemeler sonucunda lateral vHIT'in sensitivitesi %74.6, spesifitesi %53.65, pozitif prediktif değeri %64.8, negatif prediktif değeri %46.8, testin genel gücü (test geçerliliği) ise %64.8 olarak elde edildi (tablo 6).

Meniere grubunda 31 hastada yapılan incelemeler sonucunda lateral vHIT'in sensitivitesi %87.5, spesifitesi %42.85, pozitif prediktif değeri %84.0, negatif prediktif değeri %12.5, testin genel gücü ise %77.4 olarak elde edildi.

Vestibüler nörin grubunda 25 hastada yapılan incelemeler sonucunda lateral vHIT'in sensitivitesi %60, spesifitesi %53.3, pozitif prediktif değeri %46.5, negatif prediktif değeri %80 ve testin genel gücü %56 olarak elde edildi.

Hastalık ayırımı yapılmaksızın 88 hastada yapılan incelemeler sonucunda post-head shaking nistagmus testinin sensitivitesi %76.6, spesifitesi %31.7, pozitif prediktif değeri %56.25, negatif prediktif değeri %27.65, testin genel gücü ise %55.7 olarak elde edildi.

Meniere grubunda 31 hastada yapılan incelemeler sonucunda post-head shaking nistagmus testinin sensitivitesi %79.2, spesifitesi %57.1, pozitif prediktif değeri %86.4, negatif prediktif değeri %16.7, testin genel gücü ise %74.2 olarak elde edildi.

Vestibüler nörin grubunda 25 hastada yapılan incelemeler sonucunda post-head shaking nistagmus testinin sensitivitesi %80, spesifitesi %66.7, pozitif prediktif değeri %61.5, negatif prediktif değeri %90 ve testin genel gücü %68 olarak elde edildi.

Tablo 7. vHIT ve Post-Head Shaking Nistagmus Testlerinin sensitivite ve spesifiteleri.

	vHIT			Post head shaking nistagmus		
	Tüm periferik vestibüler hastalıklar için	Vestibüler Nörin hastalığı için	Meniere hastalığı için	Tüm periferik vestibüler hastalıklar için	Vestibüler Nörin hastalığı için	Meniere hastalığı için
Sensitivite (%)	74,6	60	87,5	76,6	80	79,2
Spesifite (%)	53,65	53,3	42,85	31,7	66,7	57,1
PPD (%)	64,8	46,15	84,0	56,25	61,5	86,4
NPD (%)	46,8	80	12,5	27,65	90	16,7
Testin genel gücü (%)	64,8	56	77,4	55,7	68	74,2

VHIT: Video head impulse test
PPD: Pozitif prediktif değer
NPD: Negatif prediktif değer

5. TARTIŞMA

Horizontal vHIT ve kalorik test vestibüler aparatın aynı bölümünü (lateral SSK) test etse de vHIT yüksek frekans (2.5-5 Hz), kalorik test ise düşük frekans (0.006 Hz) bir testtir. Bu yönde yapılan araştırmaların çoğunda vHIT' in kalorik teste bir alternatif test olmadığı, bu iki testin birbirini tamamlayıcı test olduğu bildirilmiştir (146-147, 157). Holger (148) ise vestibüler nörit hastalarında vHIT'in yeterli olduğunu, kalorik teste gerek olmadığını savunmuştur. Ancak vHIT'te bir belirsizliğin olması durumunda kalorik testin yapılması gerektiğini önermiştir. Fakat Meniere ve vestibüler migrende ise ilk kalorik testin yapılmasının daha etkili olabileceğini vurgulamış, hastalığa spesifik yaklaşımın zaman kazanmak açısından faydalı olabileceğini bildirmiştir. Rohrmeier ve arkadaşları spontan nistamus, post-head shaking ve vHIT üçlüsünün vestibüler hipofonksiyonu veya kanal parezisini ortaya çıkarmada yeterli olduğu ve kalorik testteki kanal parezisini büyük ölçüde öngörebildiğini vurgulamışlardır (149). Çalışmamızda horizontal ve posterior vHIT ile kalorik test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmıştır. Şöyle ki, etkilenen kulakta kalorik testte kanal parezisi olanların %74.5'inde, kanal parezisi olmayanların ise %46.3'ünde etkilenen kulakta patolojik horizontal vHIT testi mevcuttu ($p=0,007$). Posterior kanal vHIT testi için ise etkilenen kulakta kanal parezisi olan hastaların %44.7'sinde, etkilenen kulakta kanal parezisi olmayanların %65.9'unda patolojik posterior kanal vHIT tespit edildi. Bu bulgulara göre, horizontal vHIT daha çok kalorik testte kanal parezisi olan hastalarda, posterior vHIT ise daha çok kalorik testte kanal parezisi olmayan hastalarda patolojik bulgu vermektedir. Bunun nedeni, kalorik test ve horizontal vHIT'in süperior vestibüler sinirdeki patolojiyi, posterior vHIT'in ise inferior vestibüler sinirdeki patolojiyi göstermiş olması ile izah edilebilir. İzole inferior vestibüler sinir etkilenmelerinde posterior vHIT'te patoloji beklenir, kalorik testte ise patoloji beklenmez. Çalışmamızda olan iki erken evre vestibüler schwannom hastasında horizontal vHIT ve kalorik testte patoloji bulunmazken, her iki hastada etkilenen yönde posterior vHIT testinde covert sakkadların tespit edilmesi de bu fikri desteklemektedir. Sonuç olarak, vHIT, alt ve üst vestibüler sinire yönelik spesifik bulgu verebiliyor. Bu özelliğine göre vHIT'in kalorik teste göre daha avantajlı olduğu söylenebilir.

Servikal VEMP ve posterior kanal vHIT testi vestibüler aparatın yaklaşık aynı bölümünü (inferior vestibüler sinir) test eden araçlardır. Fakat patolojik posterior kanal vHIT testi olan hastaların %54,2'sinde (26/48) aynı tarafta patolojik cVEMP tespit edilse de,

%45,8'inde (22/48) normal cVEMP dalgası elde edildi. cVEMP ile posterior kanal vHIT sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç çıkmadı ($p>005$). Bunun nedeni cVEMP'in sakkülden çıkan vestibülo-kolik refleks arkını, posterior vHIT'in ise posterior semisirküler kanal ampullasından çıkan VOR arkını test değerlendirmesi olabilir.

Literatürde klinik HIT'in sensitivitesi ve spesifitesi ile ilgili bir çok çalışma bulunsa da, vHIT'in sensitivite ve spesifitesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Kalorik test referans alınarak yapılan çalışmalarda klinik HIT'in sensitivitesi düşük (%35-45), spesifitesi ise yüksek olarak (%90) olarak bildirilmiştir. Kalorik testte kanal parezi değerinin %42.5'in üzerine çıktığı durumlarda anormal HIT görüldüğü de vurgulanmıştır (150, 151). Kalorik test ile klinik HIT'in kıyaslandığı başka bir çalışmada tek taraflı vestibüler hipofonksiyonu olan 79 hasta incelenmiş ve klinik HIT'in sensitivitesi %71 rapor edilmiştir (152). Klinik HIT testinde sadece overt sakkadlar görülebildiği için vHIT ile yapılan çalışmalarda daha iyi sonuçlar beklenebilir. Holger (148) vHIT'in sensitivitesini %91, spesifitesini ise %36 olarak rapor etmiştir. Çalışmamızda ise hastalık ayırımı yapılmadan unilateral vestibüler patolojilerde vHIT'in sensitivitesi %74.6, spesifitesi %53.65 bulundu. Hastalığa spesifik yapılan sensitivite çalışmasında vHIT'in sensitivitesi Meniere hastalığında %87.5, vestibüler nöritte ise %60 olarak tespit edildi.

Meniere hastalarında yapılan vHIT çalışmalarında, horizontal VOR'u değerlendirmede kalorik testin vHIT'e göre daha üstün olduğu, bazı çalışmalarda ise Meniere hastalığında bu iki test arasında uyumsuzluk olduğu bildirilmiştir (153-156). Chen ve arkadaşları (153) hafif kanal parezisi olan hastalarda normal vHIT bulguları olduğunu, fakat kanal parezisi arttıkça yüksek frekans fonksiyonlarda da bozulma ortaya çıktığını göstermiştir. Başka bir makalede ise ciddi kanal parezisi olan hastalarda da normal vHIT görülebildiği bildirilmiştir (154). McGarvie ve arkadaşları (155) Meniere hastalığında vHIT ile kalorik test arasındaki uyumsuzluğu, Gentine ve arkadaşlarının (156) Meniere hastalığında kalorik test için tarif ettiği modele dayanarak izah etmişlerdir. Bu modelde, normal horizontal kanalda hem vHIT, hem de kalorik testte linear endolenf hareketi oluşmaktadır. Bu hareket kupulada defleksiyona ve reseptör hücrelerin uyarılmasına neden olur. Hidropik horizontal membranöz kanalda ise vHIT testinde kafa savurma sırasında kupulaya doğru linear endolenf hareketi oluşsa da, kalorik testte horizontal kanalın iki bacağı arasında linear endolenf hareketi oluşmaz. Kalorik testte endolenfin hidropik kanal içinde sirküler hareketi söz konusudur. Bu sirküler hareket, sinirsel bir parezi olmasa bile kalorik testte UW değerlerinde yükselmeye neden olur. Bu model, kanal parezisinin olduğu Meniere hastalarında neden normal vHIT bulgularının

görülebildiğini ve ataklar arası dönemde kalorik testin neden normale döndüğünü izah edebilir. Sonuç olarak, kalorik testte kanal parezisi sadece sinirsel zayıflığı değil, aynı zamanda hidropik kanallarda endolenf akımında oluşan bozukluğu göstermektedir. Çalışmamızda, hastalık ayırımı yapılmaksızın periferik vestibüler sistem hastalıklarında horizontal vHIT ile kalorik test sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç çıksa da, Meniere grubunda istatistiksel açıdan anlamlı sonuç çıkmadı. Çalışmamızın sonuçları, bazı yazarların savunduğu Meniere hastalığında vHIT ile kalorik test arasında uyumsuzluk olduğu fikrini desteklemektedir. Blödown, benzer semptomlara neden olan Meniere ve vestibüler migren hastalarını incelemiş, kalorik test ve vHIT testinin Meniere hastalığında vestibüler migren hastalığına kıyasla daha çok patolojik sonuç verdiğini göstermiştir (157). Çalışmamızda da Meniere hastalığı vHIT'in en yüksek sensitiviteye (%87.5) sahip olduğu gruptu.

vHIT'in BPPV'nin teşhisindeki yeri bilinmemektedir. Literatürde de bununla ilgili bir çalışmaya rastlamadık. BPPV en sık periferik vertigo nedeni olsada çalışmada 22 BPPV hastası vardı. 14 BPPV hastasına, vHIT normal olduğu için kalorik test yapılmadı ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm vestibüler testlerin uygulandığı sadece 8 BPPV hastası incelemelere alındı. Toplam hastalar içinde BPPV'nin az olmasının nedeni, BPPV hastalığının artık tüm kliniklerde tedavi edilebilir bir hastalık olması, nörotoloji kliniğimize daha çok tedaviye dirençli, tekrarlanan BPPV gibi zor BPPV vakalarının gelmesidir. Ayrıca, BPPV teşhisi konulduktan sonra hastaların kalorik testi yaptırmak istememesi de, çalışmada BPPV sayısının az olmasında rol oynayan faktörlerden biriydi. Fakat vHIT, post-head shaking nistagmus ve cVEMP'te patoloji tespit ettiğimiz BPPV hastalarına kalorik test de uygulandı ve bu hastalar (8 hasta) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 8 BPPV hastasının tümünde (8/8) etkilenen kanalda patolojik sakkad mevcuttu. Aynı zamanda, 7 hastada (7/8) post-head shaking nistagmus, 4 hastada (4/8) kanal parezisi, 4 hastada (4/8) patolojik servikal cVEMP bulgusu vardı. Bu bulgular BPPV etyolojisinde altta yatan bir dejeneratif hastalık olması tezini desteklemektedir. Bu yönde yapılan bir çalışmada 36 Meniere'li BPPV hastası idiopatik BPPV ile kıyaslanmış, klinik özellikleri, tedaviye cevap ve rekürrens açısından idiopatik BPPV'den farklı olduğu gösterilmiştir (158). Başka bir çalışmada da SNİK ve kanal parezisinin eşlik ettiği BPPV'nin tedavisinde daha fazla tedavi edici manevraların gerektiği gösterilmiştir (159). BPPV hastalığında vHIT'in tedavi başarısını ve altta yatan bir hastalığı öngörmede iyi bir araç olabileceği düşüncesindeyiz.

Video HIT'in vestibüler schwannom hastalığında tanısal değeri tam olarak bilinmemekle beraber, literatürde az da olsa bu yönde yapılan çalışmalar mevcuttur. 46

vestibüler schwannom hastasının incelendiği bir çalışmada, kalorik testin vHIT testine göre sensitivitesinin daha yüksek olduğu (%72 - %41), başka bir çalışmada ise 30 vestibüler schwannom hastasının 20'sinde kalorik testte kanal parezisi olurken, sadece 10 hastada patolojik vHIT olduğu tespit edilmiştir (160, 161). Her iki çalışmada vestibüler schwannom hastalarında kalorik testin vHIT testine üstünlüğü görülmektedir. Fakat bu çalışmalarda horizontal vHIT testi uygulanmıştır. Aslında, vestibüler schwannomların bir kısmının alt vestibüler sinirden köken aldığını düşünürsek, hastaların sadece horizontal vHIT testi ile test edilmesi yeterli değildir. Bu hastalarda daha çok posterior kanal vHIT testinde patoloji beklenmektedir. Çalışmamızda hastalar arasında sadece 2 vestibüler schwannom hastası vardı. Bu hastalarda kalorik test ve horizontal vHIT testi normal sınırlardayken, her iki hastada etkilenen kulakta posterior kanal vHIT testinde sakkad tespit edildi. Bu bulgu posterior kanal testinin de yapılmasının önemli olduğunu göstermektedir. vHIT'in vestibüler schwannomda erken teşhis için faydalı olabileceğine inanmaktayız. Vestibüler schwannom için vertikal testlerin (LARP, RALP) de uygulandığı geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

Video HIT'in periferik vertigoların akut döneminde patolojiyi subakut döneme göre daha iyi gösterdiği yapılan bir çalışmada vurgulanmıştır (162). Kanal parezisi olan 172 hastanın incelendiği bu çalışmada akut grupta hastaların %63'ünde, subakut grupta ise %33'ünde vHIT'de patoloji saptanmıştır. Spontan nistagmus varlığı hastalığın aktif dönemde olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, spontan nistagmuslu aktif dönemde olan hastaların %42.9'unda, olmayanların %67.2'sinde patolojik lateral vHIT tespit edildi. Aynı zamanda patolojik lateral vHIT testi bulunan hastaların ise sadece %16.7'sinde spontan nistagmus vardı. Bu çalışmada hastalığın akut dönemi ile vHIT testi arasında uyumsuzluk vardı. Bu durum Mahringer ve arkadaşlarının rapor ettiği durumla çelişki teşkil etmektedir.

Bu çalışmada horizontal VOR'u test eden post-head shaking testinin de sensitivite ve spesifitesine bakıldı ve horizontal vHIT'e yakın değerler elde edildi. Hastalık ayırımı yapılmaksızın post-head shaking testinin sensitivitesi %76.6, vHIT'in ise %74.6 idi. Bu bulgulara göre unilateral vestibüler hipofonksiyonu tespit etmede bu iki testin benzer güce sahip olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. 88 hastada yapılan araştırma sonucunda hastalık ayırımı yapılmaksızın horizontal vHIT testinin periferik vestibüler hastalıklarda sensitivitesi %74.6, spesifitesi %53.6'dır.
2. 31 Meniere hastalığında yapılan incelemeler sonucunda horizontal vHIT'in Meniere hastalığında sensitivitesi %87.5, spesifitesi %42.85'dir.
3. 25 vestibüler nörit hastalığında yapılan incelemeler sonucunda horizontal vHIT'in sensitivitesi %60, spesifitesi %53.3'dür.
4. 88 hastada yapılan araştırma sonucunda hastalık ayırımı yapılmaksızın post-head shaking testinin periferik vestibüler hastalıklarda sensitivitesi %76.6, spesifitesi %31.7'dir.
5. 31 Meniere hastalığında yapılan araştırma sonucunda post-head shaking testinin sensitivitesi %79.2, spesifitesi %57.1'dir.
6. 25 vestibüler nörit hastalığında yapılan araştırma sonucunda post-head shaking testinin sensitivitesi %80, spesifitesi %67.7'dir
7. Etkilenen kulak kalorik test sonuçları ile etkilenen kulak lateral vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; kalorik testte kanal parezisi olanların %74.5'inde, kanal parezisi olmayanların ise %46.3'ünde patolojik lateral vHIT testi mevcuttu ($p<0.05$).
8. Etkilenen kulak kalorik test sonuçları ile etkilenen kulak posterior vHIT sonuçları karşılaştırıldığında; kalorik testte kanal parezisi olanların %44.7'sinde, kanal parezisi olmayanların ise %65.9'unda patolojik posterior vHIT mevcuttu ($p<0.05$).
9. Çalışmada elde edilen sonuçlar, vHIT'in tektarafli vestibüler zayıflığı yüksek oranda tespit ettiğini gösterdi. Bu nedenle, patolojik lateral vHIT tespit edildiği ve bu bulguların diğer odyo-vestibüler testlerle de uyumlu olduğu durumlarda kalorik test yapılmayabilir. Ancak vHIT'in normal olduğu veya diğer odyo-vestibüler testler ve öykü ile uyumlu olmadığı durumlarda kalorik test yapılmalıdır.
10. vHIT, her üç semisirküler kanalı uyarak vestibüler organın tümü hakkında bilgi verebilmekte ve patolojinin yeri ile ilgili fikir yürütmemize olanak sağlamaktadır. Bu özelliğine göre kalorik teste göre daha avantajlı olduğu söylenebilir.

11. vHİT ile kalorik test, spontan nistagmus, post-head shaking test, servikal VEMP arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).
12. Çalışmaya dahil edilen 2 vestibüler schwannom hastasının herikisinde posterior kanal vHİT testinde sakkad tespit edilsede, horizontal VHİT ve kalorik test normal sınırlardaydı. Vestibüler schwannom hastalığının bir kısmının alt vestibüler sinirden köken aldığını düşünürsek vertikal vHİT erken teşhiste önemli rol oynayabilir.
13. Çalışmaya dahil edilen 8 BPPV hastasının tümünde (8/8) etkilenen kanalda vHİT'te patolojik sakkad mevcuttu. Gerek tekrar etmesi ve tedaviye dirençli olması, gerekse de diğer vestibüler testlerde de patolojik bulgu olması nedeniyle, bu hastalarda BPPV' nin altta yatan bir vestibüler hastalık zemininde geliştiğini gösteriyor ve BPPV hastalığında, VHİT tedavi başarısını ve altta yatan bir hastalığı öngörmeye iyi bir araç olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Lee, K.J. (1989).Anatomy of the ear. In: Lee KJ, editor. Otolaryngology and Head and Neck Surgery, 8th edition. New York: McGraw-Hill Publication, Chapter 1
2. Baloh, R.W., Honrubia, V. (1998).Vestibular Physiology. In Cummings CW et al, editor. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 3rd edition. St Louis: Mosby–Years Book Inc., p:2584-622
3. Ballenger, J.J., Snow, J.B (2000). Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, 15. Baskı. Şenocak D, çeviri editörü. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi
4. Akyıldız, A.N (1998). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, syf 103-116
5. Hoffman, R., Strunk, C (1992). Vestibular Anatomy and Physiology. Department of Otolaryngology Grand Rounds University of Texas Medical Branch December 9 Erişim: www.utmb.edu/oto
6. Shepard, N.T., Solomon, D (2000). Functional operation of the balance system in daily activities. Otolaryngologic Clinics of North America. 33:455-468
7. Hızal E. Vestibüler sistemin anatomi ve fizyolojisi. In: Belgin E, editor. Temel Odyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 57-69.
8. Gacek RR. Anatomy of the central vestibular system. In: Jackler RK, Brackmann DE, editors. Neurotology. Philadelphia, USA: Elsevier Mosby; 2005. p. 75-90.
9. Schwarz DWF, Tomlinson RD. Physiology of the vestibular system. In: Jackler RK, Brackmann DE, editors. Neurotology. Philadelphia, USA: Elsevier Mosby; 2005. p. 91-121.
10. Fife TD. Overview of anatomy and physiology of the vestibular system. In: Eggers SDZ, Zee DS, editors. Vertigo and imbalance: Clinical neurophysiology of the vestibular system. Handbook of clinical neurophysiology. 9. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 5-17.
11. Lee KJ. Anatomy of the ear. In: Lee KJ, editor. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 8th edition ed. New York, A.B.D.: McGraw Hill; 1989.

12. Toth M, Csillag A. The organ of hearing and equilibrium. In: Csillag A, editor. Atlas of the sensory organs Functional and clinical anatomy. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. p. 1-85.
13. Van De Graaff KM. Senses of hearing and balance. In: Van De Graaff KM, editor. Human Anatomy. Sixth ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2001. p. 516-30.
14. Guyton AC, Hall JE. Cortical and brain stem control of motor function In: Guyton AC, Hall JE, editors. Textbook of Medical Physiology. Eleventh ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2006. p. 685-97.
15. Baloh RW, Honrubia V. Vestibular physiology. In: Cummings CWea, editor. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd edition ed. St Louis, A.B.D.: Mosby Years Book; 1998. p. 2584-622.
16. Assad JA, Shepherd GM, Corey DP. Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells. Neuron. 1991;7(6):985-94.
17. Erbek HS. Sağlıklı erişkin bireylerde oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (oVEMP) normal değerleri. Ankara: Baskent Üniversitesi; 2012.
18. Mazzoni A. The vascular anatomy of the vestibular labyrinth in man. Acta otolaryngologica Supplementum. 1990;472:1-83.
19. Piker EG, Garrison DB. Clinical neurophysiology of the vestibular system. In: Katz J, editor. Handbook of Clinical Audiology. 7th edition ed. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer; 2015. p. 381-97.
20. Cohen HS. Disability and rehabilitation in the dizzy patient. Current Opinion in Neurology, 19:49–54, 2006
21. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi cilt 2 :84-140. 2002.
22. Akkuzu G, Akkuzu B, Ozluoglu LN. Vestibular evoked myogenic potentials in benign paroxysmal positional vertigo and Meniere's disease. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006;263:510-7.
23. Aydin E, Akman K, Yerli H, et al. Benign paroxysmal positional vertigo after radiologic scanning: a case series. J Med Case Reports 2008;2:92.
24. Özlüoğlu LN, Akkuzu B, Dal T, et al. Etiological factors in benign paroxysmal positional vertigo and effects on results of canalith repositioning manoeuvre. Politzer Society-International Society for Otological Surgery XXI. Annual Meeting, 1998, Antalya.
25. Talaat HS, Abuhadied G, Talaat AS, Abdelaal MS. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Sep;272(9):2249-53
26. Schuknecht HF. Cupulolithiasis. Arch Otolaryngol;90:765-78. 1969

27. White J, Savvides P, Cherian L, John ON . Canalith Repositioning for Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otol Neurotol* 26(4):704–710. 2005.
28. Parnes LS, Agrawal SK, Jason A. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo. *CMAJ*, 169 (7) :681-693.2003.
29. Jason AT, Parne LS. Benign paroxysmal positional vertigo: mechanism and management. *Otology and neurotology* volume 9(5): 284-289.2001
30. Bhattacharyya N et al. Clinical practice guideline: Benignparoxysmalpositional vertigo. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2008) 139, S47-S81.
31. Smouha EE. Time course of recovery after Epley manoeuvres for benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 1997;107:187-91.
32. Dal T, Ozluoglu LN, Ergin NT. The canalith repositioning maneuver in patients with benign positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:133-6.
33. Nunez RA, Cass SP, Furman JM. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122: 647- 52.
34. Helminski JO, Janssen I, Kotaspouikis D, et al. Strategies to prevent recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:344-8.
35. Lopez-Escamez JA, Gamiz MJ, Fernandez-Perez A, et al. Longterm outcome and health-related quality of life in benign paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:507-11.
36. Rashad UM. Long-term follow up after Epley’s maneuvers in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *J Laryngol Otol* 2009;123:69-74.
37. Sakaida M, Takeuchi K, Ishinaga H, et al. Long-term outcome of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 2003;60:1532-4.
38. Brandt T, Huppert D, Hecht J, et al. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6-17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol* 2006;126:160-3.
39. Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 1988;42:290-3.
40. Steven A, Harvay MD, Timoty C ve ark. Modified Liberatory : Effective treatment for benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope*, 104:1206- 1211, October 1994.

41. Gacek RR. Further observations on posterior ampullary nerve transection for positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* May-Jun, 87(3 pt 1):300-305. 1978.
42. Parnes LS, Mc Clure JA. Posterior semicircular canal occlusion for intractable benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* May(99):330-334. 1990
43. Califano L, Salafia F, Mazzone S, Melillo MG, Califano M. Anterior canal BPPV and apogeotropic posterior canal BPPV: two rare forms of vertical canalolithiasis. *ACTA otorhinolaryngologica italica* 2014;34:189-197.
44. Imai T, Ito M, Takeda N, et al. Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 2005;64:920 –1.
45. Steenerson RL, Cronin GW, Marbach PM. Effectiveness of treatment techniques in 923 cases of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 2005;115:226–31.
46. Moon SY, Kim JS, Kim BK, et al. Clinical characteristics of benign paroxysmal positional vertigo in Korea: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2006;21:539–43.
47. White JA, Coale KD, Catalano PJ, et al. Diagnosis and management of lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:278–84.
48. Cakir BO, Ercan I, Cakir ZA, et al. What is the true incidence of horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:451–4.
49. Nuti D, Agus G, Barbieri MT, et al. The management of horizontal canal paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 1998;118: 455–60.
50. Han BI, Oh HJ, Kim JS. Nystagmus while recumbent in horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 2006;66:706 10.
51. Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Horizontal semicircular canal variant of benign positional vertigo. *Neurology* 1993;43:2542–9.
52. Fife TD. Recognition and management of horizontal canal benign positional vertigo. *Am J Otol* 1998;19:345–51.
53. Lempert T, Tiel-Wilck K. A positional maneuver for treatment of horizontal-canal benign positional vertigo. *Laryngoscope* 1996;106: 476–8.

54. Appiani GC, Gagliardi G, Magliulo G. Physical treatment of horizontal canal benign positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254:326–8.
55. Asprella Libonati G. Diagnostic and treatment strategy of lateral semicircular canal canalolithiasis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25:277– 83.
56. Chiou WY, Lee HL, Tsai SC, et al. A single therapy for all subtypes of horizontal canal positional vertigo. *Laryngoscope* 2005;115:1432–5.
57. Vannucchi P, Giannoni B, Pagnini P. Treatment of horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res* 1997;7:1– 6.
58. Gufoni M, Mastro Simone L, Di Nasso F. [Repositioning maneuver in benign paroxysmal vertigo of horizontal semicircular canal]. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1998;18:363–7.
59. Appiani GC, Catania G, Gagliardi M, et al. Repositioning maneuver for the treatment of the apogeotropic variant of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2005;26:257–60.
60. Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA, Rudge P, Thilo KV. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalolithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:366-372.
61. Anagnostou E, Mandellos D, Limbitaki G, Papadimitriou A, Anastasopoulos D. Positional nystagmus and vertigo due to a solitary brachium conjunctivum plaque. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 790-792.
62. Anagnostou E, Varaki K, Anastasopoulos D. A minute demyelinating lesion causing acute positional vertigo. *J Neurol Sci* 2008;266:187-189.
63. Aw ST, Todd MJ, Aw GE, McGarvie LA, Halmagyi GM. Benign positional nystagmus: a study of its three-dimensional spatio-temporal characteristics. *Neurology* 2005;64:1897-1905.
64. Ménière P. Maladies de l'oreille interne offrant des symptômes de la congestion cerebral apoplectiforme. *Gaz Med de Paris* 1961;16:88.
65. Knapp H. A clinical analysis of the inflammatory affection of the inner ear. *Arch Ophthalmol Otolaryngol* 1871;4:204–83.
66. Stahle J, Stahle C, Arenberg IK. Incidence of Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 1978;104:99–102.

67. Nakae K, Komatuzaki K. Epidemiological study of Meniere's disease. *Pract Otol (Kyoto)* 1984;69:1783–8.
68. Tokumasu K, Tashiro N, Goto K. Incidence and prevalence of Meniere's disease in Asgamihara City, Kanagawa-ken. *Pract Otol (Kyoto)* 1983;1(Suppl. 3):1165–75.
69. Kotimaki J, Sorri M, Aantaa E, Nuutinen J. Prevalence of Meniere's disease in Finland. *Laryngoscope* 1999;109:748–53.
70. 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.
71. Bernstein J. Occurrence of episodic vertigo and hearing loss in families. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1965;74:101–11.
72. Da Costa SS. Central causes of vertigo. Meniere's disease: Overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin N Am* 2002; 35:455-95.
73. Conlon BJ, Gibson WBR. Meniere's disease: the incidence of hydrops in the contralateral asymptomatic ear. *Laryngoscope* 1999;109:1800-2.
74. Rosenberg S, Silverstein H, Flazer J, Wanamaker H. Bilateral Meniere disease in surgical versus nonsurgical patients. *Am J Otol* 1991; 12: 336-40.
75. Paparella MM. Pathogenesis and pathophysiology of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1991;485:26-35.
76. Dohlmann GF. On the mechanism of the Meniere attack. *Arch Otorhinolaryngol* 1976;212:301Y7.
77. Gibson W, Arenberg IK. The circulation of endolymph and new theory of the attacks occurring in Me'nie're's disease. In: Arenberg IK, ed. *Surgery of the Inner Ear*. 1991:17Y23
78. Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and its relation to Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010
79. Keles E, Gödekmerdan A, Kalidağ T, Kaygusuz I, Yalçın S, Cengiz Alpay H, Aral M. Meniere's disease and allergy: allergens and cytokines. *J Laryngol Otol*. 2004.
80. Yoo TJ, Yazawa Y, Tomoda K, Floyd R. Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science* 1983;113:65–7.

81. Yoo TJ. Etiopathogenesis of Ménière's disease: a hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;113:6–12
82. Brookes G. Circulating immune complexes in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:536–40
83. Cotter CS, Singleton GT, Corman LC. Immune-mediated inner ear disease and parvovirus B19. *Laryngoscope* 1994;104:1235–9.
84. Williams LL, Lowery HW, Shannon BT. Evidence of persistent viral infection in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:397–400.
85. Davis LE, Johnson RT. Experimental viral infection of the inner ear. *Lab Invest* 1976;34:349–56.
86. Arnold W, Niedermeyer HP. Herpes simplex virus antibodies in the perilymph of patients with Meniere's disease. *Arch Otolaryngol HNS* 1997;123:53–66.
87. Welling BD, Daniels RL, Brainard J, Western LM, Prior TW. Detection of viral DNA in endolymphatic sac tissue from Meniere's disease patients. *AmJ Otol* 1994;5:639–43
88. Segal S, Eviatar E, Berenholz L, Kessler A, Shlamkovitch N. Is there a relation between acoustic trauma or noise-induced hearing loss and a subsequent appearance of Ménière's Disease? An epidemiologic study of 17245 cases and a review of the literature. *Otol Neurotol*. 2003 May;24(3):387-91.
89. Yamane et al, Assessment of Meniere's disease from a radiological aspect – saccular botoconia as a cause of Meniere's disease? 2010; 2014 (3D BT).
90. Federica Di Berardino, Dario Carlo Alpini, Pietro Maria Bavera, Piero Cecconi, Mario Farabola, Valentina Mattei, Umberto Ambrosetti and Antonio Cesarani. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in Me'nie're disease. *Phlebology* 2015.
91. Teresa Requena. Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Meniere's disease. *Human Molecular Genetics*, 2014.
92. Fransen E, Verstreken M, Verhagen 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.

93. 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.
94. Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, Pathophysiology of Symptoms, and Pathogenesis of Meniere's Disease. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2002;35 (3):529-545.
95. 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.
96. Conlon BJ, Gibson WBR. Meniere's disease: the incidence of hydrops in the contralateral asymptomatic ear. *Laryngoscope* 1999;109:1800-2.
97. 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.
98. 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;76:466-487.
99. Savastano M, Gurrieri V, Marioni G. Evolution of audiometric pattern in Meniere's disease: Long term survey of 380 cases evaluated according to the N 1995 guidelines of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *J Otolaryngol*. 2006;35 (1):26-9
100. 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.
101. Klockhoff I, Lindblom U. Meniere's disease and Hydrochlorothiazide- a critical analysis of symptoms and therapeutic effects. *Acta Otolaryngol* 1967;63 (4):347-365.
102. Antonia SM, Friedman R. Meniere's Disease In Jagler RK, Brackman DE, eds. *Neurotology*. Philadelphia: Elsevier; 2005: 621-638.
103. 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.

104. 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.
105. Dobie RA, Synder JM, Donaldson JA. ENG and audiologic finding in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1982;94:19-27.
106. Leigh A. McGarvie, Ian S. Curthoys, Hamish G. MacDougall, and G. Michael Halmagyi. What does the head impulse test versus caloric dissociation reveal about vestibular dysfunction in Meniere's disease? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* xxxx (2015) 1-5
107. Kuo SW, Yang TH, Young YH. Changes in vestibular evoked myogenic potentials after Meniere attacks. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114 (9):717- 21.
108. Wu CL, Young Y-H. Vestibular evoked myogenic potentials in acute low-tone sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2004;114 (12):2172.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Meniere's Syndrome: are symptomes caused by endolymphatic hydrops. *Otol Neurol* 2005;26:74-81.
113. Klockhoff I, Lindblom U. Meniere's disease and Hydrochlorothiazide- a critical analysis of symptoms and therapeutic effects. *Acta Otolaryngol* 1967;63 (4):347-365.
114. 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.
115. Barrs DM. Intratympanic corticosteroids for Meniere's disease and vertigo. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37: 955-972.

116. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109 (7):1-17.
117. Helling K, Schönfeld U, Clarke AH. Treatment of Meniere's disease by low dosage intratympanic gentamicin application- effect on otolytic function. *Laryngoscope* 2007;117:2244-2250.
118. Wu IC, Minor LB. Long term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamycin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2003;113:815-830.
119. Silverstein H, Thompson J, Rosenberg SI, Brown N, Light J. Silverstein microwick. *Otolaryngol Clin N Am* 2004;37:5:955-1114.
120. 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 Ihtis Derg* 2006;16 (5):193-9
121. Gates P. Hypothesis: Could Meniere's disease be a channelopathy? *Intern Med J* 2005;35:488-9.
122. Paparella MM, Sajjadi H. Surgical treatment of incapacitating peripheral vertigo: endolymphatic sac enhancement. *Otolaryngol Clin N Am* 1994; 27: 381–402.
123. Shah DK, Kartush JM. Endolymphatic sac surgery in Ménière's disease. *Otolaryngol Clin N Am* 1997; 30:1061–74.
124. Silverstein H, Jackson LE. Vestibular nerve section. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002; 35 (3):655-73.
125. 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.
126. 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.
127. Charpiot A, Rohmer D, Gentile A. Lateral semicircular canal plugging in severe Meniere's disease: A clinical prospective study about 28 patients. *Otol Neurotol* 2010; 31:237-240.

128. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, et al (eds). Meniere's disease and other peripheral vestibular disorders, in Schessel DA, Minor LB, Nedzelski J (ed): Otolaryngology Head and Neck Surgery (ed 3). MosbyYear Book, 1998, pp 2672-705.
129. Akyıldız N. Periferik denge bozuklukları: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi II. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002, pp 109- 50.
130. Tusa RJ. Vertigo. Neurologic Clinics 2001; 19(1): 23-55.
131. El-Kashlan HK, Telian SA. Diagnosis and initiating treatment for peipheral system disorders: imbalance and dizziness with normal hearing. Otolaryngol Clin of North Am 2000; 33(3): 563-78.
132. Derebery MJ. The diagnosis and treatment of dizziness. Med Clin of North Am 1999; 83(1):163-77.
133. Derebery MJ. The diagnosis and treatment of dizziness. Med Clin of North Am 1999; 83(1):163-77.
134. Baloh RW, Lopez I, Ishiyama A, et al. Vestibular neuritis: Clinical-pathologic correlation. Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 114(4): 586-92.
135. Özünlü A, Gülhan M. Vestibüler nöritis. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1998; 6(2): 104-8.
136. Ariyasu L, Byl FM, Sprague MS, et al. The beneficial effect of methylprednisolone in acute vestibular vertigo. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:700-3.
137. Ohbayashi S, Oda M, Yamamoto M, et al. Recovery of the vestibular function after vestibular neuronitis. Acta Otolaryngol Suppl 1993;503:31-4.
138. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. N Engl J Med 2004;351(4):354-61.
139. Strupp M, Arbusow V, Maag KP, et al. Vestibular exercises improve central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. Neurology 1998; 51(3): 838-44.
140. A. Kuritzky, D.K. Ziegler and R. Hassanein, Vertigo, motion sickness and migraine, *Headache* **21** (1981), 227–231

141. A. Kayan and J.D. Hood, Neuro-otological manifestations of migraine, *Brain* **107** (1984), 1123–1142.
142. H. Neuhauser, A. Radtke, M. von Brevern, M. Feldmann, F. Lezius, T. Ziese and T. Lempert, Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life, *Neurology* **67** (2006), 1028–1033.
143. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, Bisdorff A, Versino M, Evers S and Newman-Toker D. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *Journal of Vestibular Research* 22 (2012) 167–172
144. Furman JM, Balaban CD. Vestibular migraine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*(2015)
145. Espinosa-Sanchez J, Lopez-Escamez J. New insights into pathophysiology of vestibular migraine. *Frontiers in Neurology*. doi: 10.3389/fneur.2015.
146. Bell SL, Barker F, Heselton H, MacKenzie E, Dewhurst D, Sanderson A. A study of the relationship between the video head impulse test and air calorics. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2015) 272:1287–1294.
147. Bell SL, Barker F, Heselton H, MacKenzie E, Dewhurst D, Sanderson A. A study of the relationship between the video head impulse test and air calorics. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2015) 272:1287–1294
148. Holger A. Rambold. Economic management of vertigo/dizziness disease in a county hospital: video-head-impulse test vs. caloric irrigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2014)
149. Rohrmeier C, Richter O, Schneider M, Wirsching K, Fiedler I, Haubner F, Strutz J, Ku“hnel TS (2013) Triple test as predictive screen for unilateral weakness on caloric testing in routine practice. *Otol Neurotol.* 34(2):297–303
150. Perez N, Rama-Lopez J (2003) Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otol Neurotol* 24(6):913–917
151. Beynon GJ, Jani P, Baguley DM (1998) A clinical evaluation of head impulse testing. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 23(2):117–122
152. Schubert MC, Tusa RJ, Grine LE, Herdman SJ (2004) Optimizing the sensitivity of the head thrust test for identifying vestibular hypofunction. *Phys Ther* 84(2):151–158

153. Chen Y, Zhao Z, Zhuang J, Xie X, Jin Z, Li F. The features of high and low-frequency function of horizontal, semicircular canal in Meniere's disease. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015 May;29(10):882-4.
154. McCaslin DL, Rivas A, Jacobson GP, Bennett ML. The dissociation of video head impulse test (vHIT) and bithermal caloric test results provide topological localization of vestibular system impairment in patients with "definite" Ménière's disease. *Am J Audiol*. 2015 Mar;24(1):1-10
155. McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the dissociation between the results of video head impulse versus caloric testing reveal about the vestibular dysfunction in Ménière's disease? *Acta Oto-Laryngologica*. 2015; 135: 859–865
156. Gentine A, Eichhorn JL, Kopp C, Conraux C. Modelling the action of caloric stimulation of the vestibule. III. Caloric nystagmus induced by osmotic pressure variation. *Acta Otolaryngol* 1991;111:463–7.
157. Blödow A, Heinze M, Bloching MB, Brevern MV, Radtke A, Lempert T. Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. *Acta Oto-Laryngologica*. 2014; 134: 1239–1244
158. Guo X, Wang Q, Mei X, Zhang Z, Yang X, He P. Benign paroxysmal positional vertigo associated with Meniere's disease: analysis of 36 cases. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015 May;29(10):925-7.
159. Lee JB, Choi SJ. Canal Paresis in Benign Paroxysmal Positional Vertigo Secondary to Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otology & Neurotology* 36:1708–1713 2015.
160. Blödow A, Helbig R, Wichmann N, Wenzel A, Walther LE, Bloching MB. Video head impulse test or caloric irrigation?. Contemporary diagnostic tests for vestibular schwannoma. *HNO*. 2013 Sep;61(9):781-5.
161. Ranter-Entwistle I, Dawes P, Darlington CL, Smith PF, Cutfield N. Video head impulse in comparison to caloric testing in unilateral vestibular schwannoma. *Acta Otolaryngol*. 2016 Nov;136(11):1110-1114
162. Mahringer A, Rambold HA. Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Mar;271(3):463-72