



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BENİGN PAROKSİSMAL POZİSYONEL VERTİGODA
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMATUAR
MEDIATÖRLERİN ROLÜ**

**Dr. Mehmet Taylan Güçlütürk
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat ÜNAL**

MERSİN-2010



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BENİGN PAROKSİSMAL POZİSYONEL VERTİGODA
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMATUAR
MEDIATÖRLERİN ROLÜ**

**Dr. Mehmet Taylan Güçlütürk
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat ÜNAL**

**Bu tez, BAP-TF CTB(MTG) 2009-8 TU no'lu proje olarak Mersin
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir**

MERSİN-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım, sabır ve hoşgörülerini için değerli hocalarım, başta tez danışmanım Prof. Dr. Murat Ünal olmak üzere, Prof. Dr. Cengiz Özcan, Prof. Dr. Kemal Görür, Prof. Dr. Derya Ü. Talas, her türlü sıkıntımızda imdadımıza yetişen Yard. Doç. Dr. Yusuf Vayısoğlu'na ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım, kliniğimizden uzmanlığını almış olan Dr. Haktan E. Bağış, Dr. Nilgün Güner ve Dr. Onur İsmi'ye asistan arkadaşlarım Dr. Levent Sevük, Dr. Serkan Türkili, Dr. Savaş Körlü, Dr. Feyzi Meşe ve Dr. Övgü Çinpolat'a ve ayrıca kliniğimizin tüm hemşire ve personeline teşekkürü borç bilirim.

Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Burak Mehmet Yavuz Çimen, Arş. Gör. Nil Ünal ve Kimyager Cemil Gülüm'e tezin oluşturulmasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İstatistiksel analizleri yapan Mehmet Ali Sungur'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca benim için hiçbir fedakarlığı esirgemeyen canım eşime ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim için benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen aileme de sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Mehmet Taylan Güçlütürk

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	
BPPV Fیزیopatoloji	8
BPPV Etyoloji	12
BPPV semptomlar ve öykü	13
Fizik muayene	14
Laboratuvar	17
Ayırıcı tanı	17
Tedavi	19
Lateral kanal BPPV	27
Superior kanal BPPV	30
Oksidatif stres	32
İnflamatuvar mediatörler	34
GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
BULGULAR	40
TARTIŞMA	45
SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	51
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	61
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	62
TABLolar DİZİNİ	63

ÖZET

Baş dönmesi toplumda çok sık görülen bir yakınma olup hastaların yaşam kalitesini azatmakta ve bu hastalar genellikle vertigo tanısı almaktadır. Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), vertigonun en sık periferik nedenidir. BPPV, karakteristik paroksizmal pozisyonel nistagmus ile birlikte hızlı bir baş pozisyonu değişikliği ile oluşan geçici vertigo olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres, reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerinin yüksek üretimi veya azalmış endojen koruyucu antioksidan kapasiteden kaynaklanır. Sepsis, travma, ağır diyabet gibi tüm ciddi hastalık tiplerinde artmış oksidatif stres ya da azalmış antioksidan kapasitenin varlığı tanımlanmıştır. İnflamasyon; yaralanma, doku iskemisi, otoimmün yanıt veya enfeksiyöz ajanlara yanıt olarak başlıca konak savunma yanıtıdır. Bu çalışmanın amacı oksidatif stres ve inflamatuvar mediatörlerin BPPV patogenezinde rolü olup olmadığını araştırmaktır. Bu çalışmada 30 BPPV ve 30 kontrol hastasının periferik venöz serum örneklerinde total antioksidan kapasite, paraoksanaz, tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 6 ve interlökin 1 beta seviyeleri çalışıldı. Serum total antioksidan kapasite ve paraoksanaz düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı ve kemiluminesans immunoassay yöntemi de tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 6 ve interlökin 1 beta seviyelerini belirlemek için kullanıldı. Total antioksidan kapasite ve paraoksanaz düzeyleri BPPV grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük idi. Tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 6 ve interlökin 1 beta seviyeleri BPPV grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek idi. Çalışmamızın bulguları oksidatif stres ve inflamatuvar mediatörlerin BPPV patogenezinde katkıda bulunabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Benign paroksizmal pozisyonel vertigo, İnflamasyon, Oksidatif stres

ABSTRACT

The Role of Oksidative Stress And Inflammatory Mediators In Benign Paroxysmal Positional Vertigo

Dizziness, a common complaint in society, reduces the quality of life of patients and these patients usually diagnosed with vertigo. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is the most common peripheral cause of vertigo. It can be defined as transient vertigo induced by a rapid head position change, associated with a characteristic paroxysmal positional nystagmus. Oxidative stress is caused by a higher production of reactive oxygen and reactive nitrogen species or a decrease in endogenous protective antioxidative capacity. In all types of critical illness, such as sepsis, trauma, severe diabetes, the occurrence of increased oxidative stress or a reduced antioxidative status is described. Inflammation is a cardinal host defence response to injury, tissue ischaemia, autoimmune responses or infectious agents. The aim of this study was finding if oksidative stress and inflammatory mediators has a role in the pathogenesis of BPPV or not. In this study total antioxydant status, paraoxonase, tumor necrosis factor alfa, interleukin 6 and interleukin 1 beta levels were studied in peripheral venous serum samples of 30 BPPV and 30 control patients. Serum total antioxydant status and paraoxonase levels were studied by spectrophotometric method and chemiluminescence immunoassay method was used for finding tumor necrosis factor alfa, interleukin 6 and interleukin 1 beta levels. Total antioxydant status and paraoxonase levels were lesser in the BPPV group than control group. Tumor necrosis factor alfa, interleukin 6 and interleukin 1 beta levels were greater in the BPPV group than control group. Our findings suggested that inflammation and oxidative stress may contribute to pathogenesis of BPPV.

Key words: Benign paroxysmal positional vertigo, Inflammation, Oxidative stress

GİRİŞ VE AMAÇ

BPPV en sık görülen periferik vestibüler hastalıktır¹. Başın belirli pozisyonlarında ortaya çıkan bir anormal hareket duyumu ve buna eşlik eden düzeltici göz hareketleri olarak tanımlanabilir. BPPV adını bir süre sonunda kendiliğinden düzelebilmesi, kısa süreli ataklarla gelmesi, başın belirli pozisyonları ile ortaya çıkması gibi oldukça karakteristik olan özelliklerinden alır. BPPV'de nistagmusun yönünü ve karakterini tutulan semisirküler kanal ve altta yatan fizyopatolojik mekanizma belirler. Ani başlayan ve saniyeler süren şiddetli vertigo ile nistagmusa sıklıkla bulantı, kusma, çarpıntı, terleme gibi vagal semptomlar da eşlik eder.

BPPV bir klinik antite olarak ilk defa 1897 yılında Adler ve daha sonra 1921'de Barany tarafından tanımlanmış, 1952'de Dix ve Hallpike hastalığın tanısındaki pozisyonel testi ortaya koymuşlardır². Epley'in 1980 yılında başlattığı çalışmalar ile hastalığın fizyopatolojisi ve tedavisi konusunda önemli ilerlemeler elde edilmiş, bunu izleyen yıllarda farklı BPPV tipleri tanımlanarak hastalık daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Son yıllarda vertigo ile ilgili en dikkat çekici gelişme, BPPV nedenlerinin ve mekanizmalarının tam olarak anlaşılması ve bunun sonucunda tedavisi için basit ve etkin yöntemlerin geliştirilmesidir.

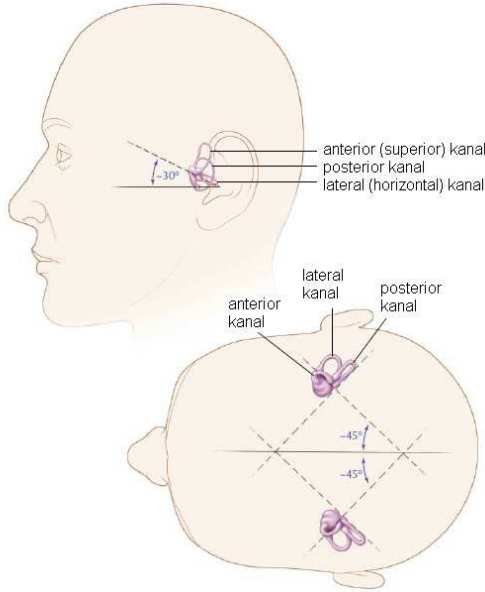
BPPV vertigonun en sık nedenidir. Tüm olguların yaklaşık olarak % 20'sinden, ileri yaş gruplarında ise % 50'sinden sorumludur³. Bizim de bu çalışmadaki amacımız benign paroksizmal pozisyonel vertigolu hastaların serum örneklerinde total antioksidan kapasite (TAK), paraoksonaz (PON), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- alfa), interlökin 1 beta (IL- 1 beta) ve interlökin 6 (IL- 6) seviyesini kontrol grubuyla kıyaslayarak benign paroksizmal pozisyonel vertigoda oksidatif stres ve inflamatuvar mediatörlerin rolünü araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Benign paroksizmal pozisyonel vertigo, vestibüler rahatsızlıklardan en sık görülenidir. Belli baş hareketlerinde ortaya çıkan şiddetli ve kısa süreli vertigo, bulantı, kusma ve nistagmus ile karakterizedir. Hastalık utriküler ve sakküler otokonilerden kaynaklanan kalsiyum karbonat kristallerinin posterior semisirküler kanalın en sık olmak kaydıyla semisirküler kanal kupulasını irrite etmesi sonucu oluşur.

BPPV Fizyopatolojisi

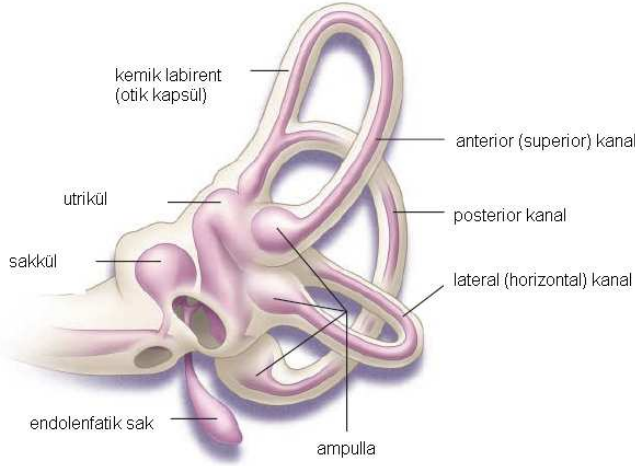
İç kulakta birbirleri ile dik olacak şekilde her üç ekseninde konumlanarak başın açısal hareketlerini algılayan 3 tane semisirküler kanal bulunur (Şekil 1).



Şekil 1: Semisirküler kanalların uzaysal oryantasyonu.

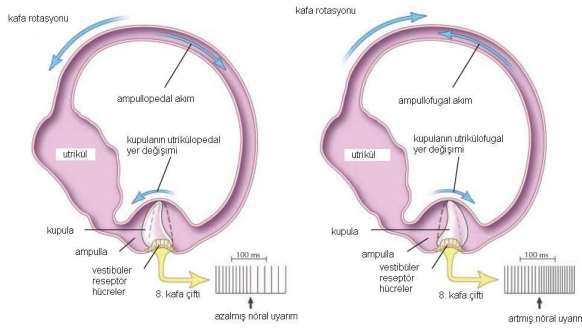
Posterior, lateral (horizontal) ve superior (anterior) kanal kruslarının utrikulus ile bağlantılı olan genişlemiş birer ampuller uçları vardır (Şekil 2).

Ampulla tabanında krista adı verilen tümseğin üzerinde vestibüler reseptör hücreler yer alır. Ampulla tavanında ise yelken benzeri jelatinöz bir yapı olan kupula vardır ve vestibüler reseptör hücrelerin stereosilyaları ile temas halindedir. Kupula ampulla lümenini tam olarak kapatır, bu nedenle kanallar içine partiküller sadece nonampuller uçlarından girip çıkabilir.



Şekil 2: Semisirküler kanalların ampuller uçları.

Ampullaya doğru olan endolenf akımı "ampullopedal", ters yöne olan akım ise "ampullofugal" olarak adlandırılır. Endolenf hareket edince onunla aynı dansitedeki kupula da hareket eder ve bu stereosilyaların endolenf akım yönüne doğru bükülmelerine neden olur. Kinosilyaya doğru olan bükülme eksitasyon, tersi yöne olan bükülme ise inhibisyon yaratır. Lateral kanalda kinosilyalar ampullaya doğru dizildiklerinden ampullopetal akımla vestibüler stimülasyon ortaya çıkar. Posterior ve superior kanallarda ise kinosilyalar ampullanın aksi yönüne doğru dizildiklerinden, bu kanallarda ampullofugal akım eksitasyon, ampullopedal akım ise inhibisyon yaratır (Şekil 3).

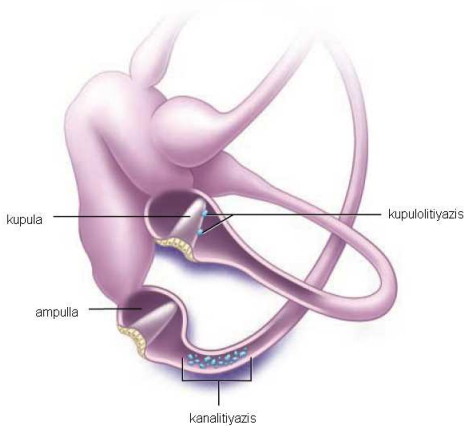


Şekil 3: Posterior kanal içindeki endolenf akımının şematizasyonu.

Otolitik organlar olarak da bilinen utrikulus ve sakkulusta bulunan makulaların üzerindeki otokonial tabaka içinde otokonial adı verilen kalsiyum

karbonat kristalleri bulunur. Normalde otokoniaların yavaş bir dönüşümü vardır ve bunda olasılıkla endolenfatik sıvı içinde çözünmenin yanı sıra, utrikulus ve kristalar yakınında bulunan koyu hücrelerce aktif reabsorpsiyon da rol oynamaktadır^{4,5}. Sakkulustaki otokonialar semisirküler kanal sistemi içine geçemez; buna karşın her üç semisirküler kanalın direkt olarak ilişkili olduğu utrikulus makulasından değişik nedenlerle ayrılan otokonialar posterior, lateral veya superior semisirküler kanal içine geçebilirler. Utrikulus makulasından ayrılan otolitler yer çekimi nedeniyle en sıklıkla vestibüler labirentin en derin yeri olan posterior kanal ampullasına giderler. Ampullada biriken otolitler baş hareketleri ile kupulayı deplase ederek vestibüler stimülasyon yaratır ve böylece vertigo ve tutulan kanalın düzleminde nistagmus ile karakterize olan BPPV tablosu ortaya çıkar.

Otolitlerin kupulaya yapışıp onun ağırlığını arttırarak mı etkili olduğu ya da kanal içinde serbest olarak mı dolaştığı konusunda iki ayrı teori vardır. Kupulolitiyazis teorisine göre, kupulaya yapışan partiküllerin ağırlığı onu yerçekimine karşı daha hassas hale getirir. Kanalitiyazis teorisine göre ise kupula, kanal içinde serbestçe hareket eden partiküllerin oluşturduğu hidrodinamik çekim etkisiyle yer değiştirir (Şekil 4). Günümüzde her ikisinin de geçerli olup farklı BPPV tiplerine yol açtığı kabul edilmektedir.



Şekil 4: Kupulolitiyazis ve kanalitiyazis.

Kupulolitiyazis teorisi

Schuknecht BPPV'li olguların postmortem incelemelerinde kupulaya yapışık bazofilik partiküller olduğunu saptayarak kupulolitiyazis teorisini ortaya

koymuştur⁶. Buna göre kupulaya yapışan otolitler onun ağırlığını arttırıp stabilitesini azaltırlar; böylelikle baş hareketleri ile daha kolay deplase olan kupula, artan ağırlığı nedeniyle istirahat halindeki pozisyonuna geri dönemez ve başın yeni pozisyonu süresince vestibüler stimülasyon devam eder. Temporal kemik incelemelerinde kanal duvarlarında ve kupula üzerinde bazofilik depozitlerin bulunduğu gösterilmesi kupulolityazis teorisini destekleyen bir bulgu olarak kabul edilmiş, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda kupuler depositlerin normal kişilerde de bulunabildiği ve BPPV olgularının incelemelerinde saptanmayabildiği ortaya konmuştur^{7, 8, 9}. Schuknecht, daha sonraki yıllarda öne sürdüğü teoriyi yeniden inceleyerek; kupulolityazisin sürekli bir vertigo ve nistagmus oluşturması gerektiğini, BPPV'nin tipik özellikleri olan nistagmus latansı ve hastalık remisyonlarının bu teori ile açıklanamayacağını belirtmiştir¹⁰.

Kanalitiyazis teorisi

İlk olarak 1979 yılında Hall tarafından tanımlanmış, 1980 yılında Epley tarafından ayrıntılı olarak ortaya konmuştur^{11, 12}. Buna göre otolitler ampullada kupulaya yapışık olarak değil, kanal içinde bulunurlar. Endolenften daha ağır olan otolitik partiküller kanal içinde serbestçe hareket edebilirler. Başın hareket etmesi sonucu endolenf ile birlikte kanal içinde baş hareketinin ters yönüne doğru akan otolitler, atalet nedeniyle oluşan bir latent periodun ardından yerçekimi etkisi ile tekrar eski yerlerine dönerler. Bu sırada oluşan endolenf akımı kupular defleksiyona ve nistagmus ile vertigoya neden olur. En sıklıkla tutulan posterior kanal kanalitiyazis modelinde, ayakta iken yerçekimi etkisiyle partiküller posterior kanalın en dip kısmında birikir; yatınca başın supin pozisyona gelmesiyle birlikte otolitler ampullaya doğru ters yönde 90°lik bir seyir gösterirler. Partiküllerin ataleti ve endolenf direncinin aşılabilmesi için geçen kısa bir latent periodun ardından, yerçekimi etkisiyle ampulladan aşağı doğru hareket eden otolitler arnullofugal yönde bir endolenf akımı yaratarak kupula defleksiyonuna neden olur ve böylece vestibüler stimülasyon ortaya çıkar.

Kanalitiyazis ile klasik BPPV mekanizması daha iyi açıklanabilmektedir, kanal içinde dolaşan serbest partiküllerin varlığı başın yeni bir pozisyon alması ile vertigo ve nistagmusun ortaya çıkmasına kadar geçen süreyi (latent period); akımının sona erip partiküllerin dibe çökmelemleri sonucu kupulanın eski haline

dönmesi ile vestibüler eksitasyonun da ortadan kalkmasını; başın eski haline gelmesi ile kupula defleksiyonunun ve dolayısıyla da nistagmusun yön değiştirmesini; partiküllerin endolenf içinde giderek çözünmesi nedeniyle tekrarlayan uyarımlar sonrasında vestibüler yanıtın azalmasını anlaşılır kılmaktadır. Ayrıca posterior kanal içindeki serbest partiküllerin cerrahi sırasında gösterilmesi de kanalityazis teorisini desteklemiştir¹³. Bazı olgularda sürekli bir vestibüler stimülasyon paterni görülebilir ve bu nedenle aslında her iki teorinin de doğru olduğu kabul edilmektedir^{14,15}.

BPPV kanalityazis veya kupulolityazis mekanizmaları ile kanallardan herhangi birini etkileyebilir. En sıklıkla posterior kanal (% 93) tutulur, olguların büyük çoğunluğunu unilateral posterior kanal BPPV oluşturur (% 85). Özellikle kafa travması sonrasında olmak üzere bilateral simültane posterior kanal tutulumu da görülebilir (% 8). Lateral kanal BPPV daha azdır (% 5), superior kanal kaynaklı BPPV ise çok nadirdir¹⁶. Aynı kulakta posterior ve lateral kanalların birlikte tutulumu görülebilir.

Tüm BPPV olgularının büyük bir çoğunluğunu posterior kanal formu oluşturur. Bunun nedeni posterior kanalın hem ayakta hem de yatar durumda iken vestibüler labirentin en derin düzeyinde bulunmasıdır. Posterior kanal BPPV olgularının çoğunda altta yatan fizyopatolojik mekanizma kanalityazisdir. Ayakta dik durumdan sırt üstü yatar duruma gelindiğinde utrikulus içindeki partiküller yer çekimi etkisi ile bir huni biçimindeki ortak krus içinden posterior kanala düşer¹⁷. Kanal içine giren partiküller daha derinde olan ampuller uç içindeki kupula tarafından bloke edilirler ve tek çıkış yolu olarak kanalın nonampuller ucu kalır (ortak krus).

Etiyoloji

Bazı durumlar BPPV oluşmasına zemin hazırlayabilir; bunlar arasında başın uzun süre ekstansiyonda tutulması (tonsillektomi pozisyonu, kuaförde saç yıkatma), yaşlılık, inaktivite ve aile öyküsü yer alır. Olguların yaklaşık yarısında herhangi bir neden bulunamaz ve hastalık primer veya idiopatik BPPV olarak adlandırılır. Diğer yarısında ise ortaya konabilen bir neden vardır ve bunlar arasında en sık görüleni kafa travmasıdır. Bilateral BPPV çoğunlukla bir kafa travması sonrasında ortaya çıkar; posttravmatik BPPV'nin oluşmasından başa gelen bir darbe sonrası otokoniaların endolenf içine dökülmesi sorumlu

tutulmaktadır¹⁸. İkinci sıklıkta ise geçirilmiş vestibüler nörit yer alır^{19,20} (Tablo 1).

Tablo 1: BPPV nedenleri

İdiyopatik	% 50
Kafa travması	% 20
Vestibüler nörit	%15
Meniere hastalığı	% 5
Migren	% 5'den az
Cerrahi	% 1'den az

Meniere hastalığında hidrops nedeniyle oluşan utriküler makula hasarı sorumlu tutulmaktadır^{21, 22, 23}. BPPV olgularında migren daha sık görülür. Her iki hastalığın birlikte görülmesinden labirentin arteriyel vazospazm suçlanmaktadır. Migreni olan BPPV'li hastalarda repozisyon manevraları sonrasında nüksün daha sık görüldüğü bildirilmiştir^{24,25,26}. Bazı olgular ise mastoidektomi sonrasında ortaya çıkarlar; bunun nedeninin operasyonda kullanılan turun yarattığı mekanik vibrasyon ile otokoniaların makuladan ayrılarak serbestleşmesi olduğu düşünülmektedir. Stapedektomi sonrası görülen BPPV'nin protezin utikulusa travması ile oluşan otolitik ayrılma sonucu ortaya çıktığı sanılmaktadır^{22,27}.

Semptomlar ve öykü

Tipik yakınmalar baş hareketleri ile ortaya çıkan, saniyeler süren, çevrenin dönmesi tarzında olan baş dönmesi, dengesizlik hissi ve bulantıdır. Bazı hastalar ani ve ciddi olan baş dönmesinin yarattığı korku ve heyecan nedeniyle daha uzun sürdüğünü ifade etseler de; dikkatli bir öykü alındığında hastanın yakınmasının esasen 30 saniyeden daha az süren bir rotatuar vertigo olduğu ortaya konur²⁸. Semptomlar daima baş hareketleri ile oluşur; yataкта yana dönme, yataktan kalkma, arkaya bakma, merdiven çıkarken başı yukarıya kaldırma, yerden bir şey almak için öne eğilme en sık görülen tetikleyici hareketlerdir. Ataklar arası dönemde genellikle bir yakınma yoktur, ancak bazı hastalar ani bir başdönmesi oluşabileceği endişesi ile baş hareketlerinden

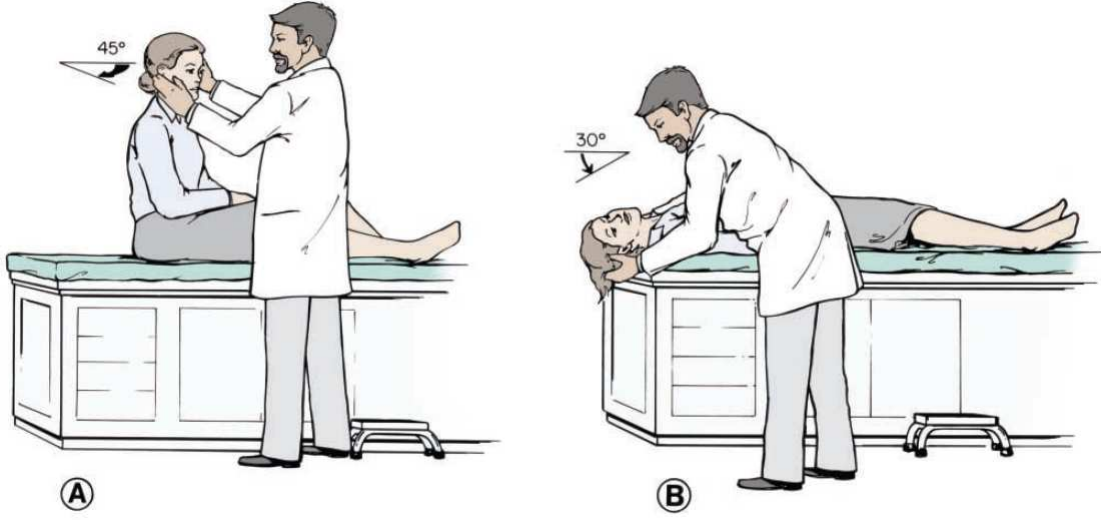
sakinir ve gerçek vertigo tarzında olmayan sürekli bir dengesizlik hissinden yakınabilirler. Hastalar sıklıkla başdönmesini ortaya çıkaran hareketin yönünü farkederler; sağa veya sola doğru mu olduğu sorularak tutulan kulak belirlenebilir. Ayrıca öykü alırken etiolojide rol oynayabilecek travma, enfeksiyon ve geçirilmiş cerrahi gibi nedenler de sorgulanmalıdır.

BPPV birden bire ortaya çıkar, tipik olarak hastalar sabah uyanıp yataktan kalkmaya çalışırken aniden ve genellikle ciddi bir başdönmesi olduğunu ifade ederler. Yakınmaların ağırlığı değişken olabilir; bazı olgularda en ufak bir hareketle çok rahatsız edici başdönmesi oluşurken, bazılarında belirgin nistagmusa rağmen yakınma çok az olabilir. Çoğu hastada semptomlar periodik olarak düzeler ve daha sonra tekrarlar. BPPV bazı aktiviteler esnasında tehlike yaratabilir; bunlar arasında merdiven üzerinde çalışma (kütüphaneci, boyacı), dalma, vinç benzeri ağır makine operatörlüğü sayılabilir.

Fizik muayene

Genellikle fizik muayene normaldir. Tam bir KBB muayenesi ve otonörolojik muayene ardından standart klinik test olan Dix- Hallpike testi uygulanır; elde edilen bulgular tanı koydurucudur. Testin başında hasta muayene yatağı üzerinde oturur. Hastanın başı sarkıtıldığında omuzlarının yatak üzerinde kalacak, boynunun ve muayene eden kişi tarafından tutulan başının ise yataktan aşağıya gelecek konumda oturtulmasına dikkat edilmelidir. Başın yetersiz sarkıtılması gerekli uyarının oluşmamasına neden olabilir; omuzların da sarkıtılması ise özellikle servikal vertebralarında sorunu olan hastalarda olmak üzere ense ve sırt kaslarında kasılmalara yol açabilir. Boynun hiperekstansiyonundan ve şiddetli hareketlerden sakınılmalı, obez hastalarda test sırasında stabilizasyona dikkat edilmelidir. İdeal şartlarda optik fiksasyonu engellemek için Frenzel gözlüğü takılmalı veya bir infrared kamera sistemi kullanılmalıdır; bu mümkün değilse bile testin nisbeten karanlık bir ortamda uygulanmasına dikkat edilmelidir. Öncelikle test hastaya anlatılır; test esnasında başının dönebileceği ancak bundan endişelenmemesi ve gözlerini kapatmaması gerektiği, zira tanının göz hareketlerine bakarak konulduğu özellikle belirtilmelidir. Daha sonra hastanın boyun ve sırt kaslarını kasmaması istenir; bunu sağlamak için eller omuzlara temas edecek şekilde kollar göğüs üzerinde çapraz durumda tutulabilir veya hastanın ellerini biri altta, diğeri üstte olacak şekilde birbirine kenetleyerek çekmesi sağlanabilir. Baş aşağı sarkıtılacak olan

kulağın yönüne doğru 45° döndürülerek posterior kanal vücudun sagittal düzlemine getirilir, bu pozisyonda iken baş yatak düzleminden 45° alta gelecek şekilde aşağıya sarkıtılır (Şekil 5). Dix- Hallpike testi hastanın arkasına geçilerek de uygulanabilir; manevranın bu şekilde uygulanması ile hastanın başını stabilize etmek daha kolaydır.



Şekil 5: Dix- Hallpike manevrası.

En sık görülen form olan posterior kanal BPPV'de Dix- Hallpike manevrası ile ortaya çıkan nistagmusun 5 klasik özelliği vardır:

1- Latent period: Kanalliyaziste partikül hareketi ile oluşan akım etkisinin kupulayı harekete geçirmesi için bir süre geçer. Genellikle 1- 5 saniye süren bu döneme latent periyot yada latans denir. Kupulolitiyaziste latans ya hiç yoktur ya da çok kısa sürelidir, zira başın test pozisyonuna getirilmesi ile birlikte yapışık durumdaki partiküller nedeniyle ağırlaşmış olan kupula da aynı anda hareket eder.

2- Hızlı fazı yere doğru olan (jeotrofik) rotatuar nistagmus: Hastanın başı test pozisyonunda tutulurken, gözlerinin nötral pozisyonda bakması sağlanır. Nistagmusu daha iyi gözleyebilmek için hastanın göz kapakları yukarıya kaldırılabilir ya da test hastaya Frenzel gözlüğü takılarak uygulanabilir. Bilindiği gibi nistagmus hızlı fazın yönüne göre adlandırılır ve Ewald'ın birinci kanununa göre nistagmus sırasında gözler tutulan kanalın düzleminde hareket ederler.

Vestibulooküler refleksin nöroanatomik bağlantılarına göre, posterior kanalın uyarılması sonucu karşı taraf superior rektus kası ile aynı taraf inferior oblik kası kontrakte olur. Bu nedenle, posterior kanal BPPV'de ortaya çıkan nistagmusun hızlı fazı tipik olarak iki komponentten oluşur; vertikal komponent karşı gözde, torsiyonel komponent ise hasta kulak tarafındaki gözde daha belirgindir. Nistagmusun vertikal komponenti gözleri yukarı doğru hareket ettirir. Çok daha belirgin olan torsiyonel komponentinde ise göz kürelerinin üst kutupları yere doğru vurur. Yani oluşan nistagmus tipik olarak yukarı vuran torsiyonel (rotatuar) özelliktedir. Test sırasında hasta kulak yönüne doğru baktırıldığında torsiyonel komponent artar, karşı kulak yönüne doğru bakma ile ise vertikal komponent belirginleşir. Rotatuar nistagmusun yönü testi uygulayan kişiye göre adlandırılır. Posterior kanal BPPV'de görülen nistagmus alttaki hasta kulağa doğru olduğundan; sağa veya sola doğru gibi yön belirtmek yerine jeotrofik (yeri arayan) olarak adlandırılır. Başka bir deyişle eğer sağ kulak test ediliyorsa, nistagmus saat yönünün tersine (sola), sol kulak test ediliyorsa saat yönüne (sağa) doğrudur (Tablo 2).

Tablo 2: Dix- Hallpike testi ile ortaya çıkan nistagmusun yönüne göre tutulan kanalın belirlenmesi

Başın pozisyonu	Nistagmusun yönü	Tutulan taraf
Sağ kulak altta	Yukarı vuran, saat yönünün tersi	Sağ posterior kanal
Sağ kulak altta	Aşağı vuran, saat yönünde	Sol superior kanal
Sol kulak altta	Yukarı vuran, saat yönünde	Sol posterior kanal
Sol kulak altta	Aşağı vuran, saat yönünün tersi	Sağ superior kanal

3- Kısa süre: Test ile ortaya çıkan nistagmus tipik olarak 5- 30 saniye kadar sürer, bunun nedeni hareket eden kupulanın fazla zaman geçmeden tekrar eski konumuna geri dönmesidir.

4- Oturur duruma gelme ile nistagmusun yön değiştirmesi: Hastanın başı test öncesi duruma getirildiğinde kanallilerin ters yöne doğru hareket etmesi (kanalitiyazis) ya da ters yöne doğru olan kupula defleksiyonu (kupulolitiyazis) nedeniyle test sırasında oluşandan daha kısa süreli bir nistagmus ortaya çıkar. Revers nistagmus olarak adlandırılan bu nistagmus rotatuardır ve tipik olarak

test ile oluşan nistagmus yönünün tersine doğrudur; yani eğer sağ posterior kanal BPPV saptanmışsa hasta oturur duruma getirildiğinde saat yönüne doğru kısa süreli bir rotatuar nistagmus oluşur.

5- Tekrarlayan testler ile nistagmusun azalması veya kaybolması: Kanal içinde serbestçe dolaşan partiküller tekrarlayan testler sonrasında endolenf içinde çözünürler ve bu nedenle tekrarlayan testler sonrası nistagmusun şiddeti giderek azalır ya da kaybolur. Kupulolitiyaziste yorulma daha geç meydana gelir ya da görülmeyebilir.

Dix- Hallpike testi sırasında nistagmus şiddetine paralel olarak vertigo da tanımlanır. Hastanın subjektif yakınması olan vertigonun şiddeti yanında, objektif olarak saptanan nistagmusun latansı, yönü, amplitüdü ve süresi de kaydedilmelidir. Dix- Hallpike testi elektronistamografi veya video elektronistamografi kaydı alınarak uygulanabilir. Eğer Dix- Hallpike testi sırasında horizontal nistagmus ortaya çıkarsa lateral (horizontal) kanal BPPV'den kuşkulananarak buna yönelik pozisyonel test uygulanmalıdır.

Laboratuvar

Tipik öykü ve tanı koydurucu Dix- Hallpike testi yeterli olduğundan BPPV tanısı için daha başka bir incelemeye gerek yoktur. Klasik elektronistamografi ile torsiyonel göz hareketleri kaydedilemez, bu nedenle BPPV tanısına katkısı yoktur; eğer olanak varsa vertikal göz hareketlerinin de kaydedildiği ENG sistemleri kullanılabilir. Daha güncel bir yöntem olan 3 boyutlu infrared videografi Dix-Hallpike testi sırasında göz hareketlerinin direkt olarak izlenmesine olanak sağlar²⁹. Semisirküler kanallara yönelik diğer geleneksel klinik testler olan kalorik testler ve rotasyonel testler ile de sadece lateral kanal fonksiyonları değerlendirilebilmektedir. Kalorik test ile lateral semisirküler kanal uyarıldığından, posterior kanal BPPV'de genellikle normal yanıtlar elde edilir. Rotasyonel testler ve posturografi de tanıya ek katkı sağlamaz. Atipik veya kuşkulu olgularda magnetik rezonans görüntüleme gereklidir.

Ayırıcı tanı

Tüm periferik vestibüler hastalıklarda başın pozisyonel değişiklikleriyle vertigo ve nistagmus da artar. Ancak dikkatli bir muayene ile BPPV ile karışabilen patolojiler ayırt edilebilir. Meniere hastalığı en sık karıştırılan durumdur, zira BPPV de tekrarlayan ataklar halinde seyreder. Vertigonun süresi ve tipik pozisyonel özelliğinin yanı sıra, işitmenin normal olması ve tinnitus ile

kulak dolgunluğunun bulunmaması BPPV açısından ayırt edicidir. Kronik otitis mediaya sekonder labirent iritasyonu veya labirentit nedeniyle ortaya çıkan nistagmus baş hareketlerinden bağımsızdır, sürekli ve en sıklıkla lateral kanal etkilendiği için horizontaldir. Labirentit veya vestibular nörit nedeniyle oluşan vertigo günler boyunca sürer, her yöne doğru olan baş hareketi ile şiddetlenir BPPV'den ayırt edicidir. Ancak, BPPV'nin bazı hastalarda vestibüler nörit sonrasında ortaya çıktığı akılda tutulmalıdır. İç kulak konküzyonu, travma sonucu gelişen, zaman içinde giderek düzelen pozisyonel vertigo ve nistagmusla karakterize bir durumdur. Alkol intoksikasyonuna bağlı olarak gelişen pozisyonel nistagmus başın pozisyonları ile değişir ve belirli bir pozisyonda iken sürekli ve sürekli. Servikal vertigo da baş ekstansiyonu ile ortaya çıkar; osteoartrit ve disk hernisi gibi nedenlere sekonder olarak serebral kan akımının azalması sonucu oluşur. Pozisyonel başdönmesine yol açan diğer durumların bazıları BPPV'nin aksine oturur veya yatar durumdan ayağa kalkınca ortaya çıkar. Örneğin ortostatik hipotansiyonda, kan hacminin azlığı veya arteriyel tonusun yetersizliği nedeniyle ayağa kalkınca beyin perfüzyonu azalır ve başdönmesi ortaya çıkar ve yatınca yakınmalar ortadan kalkar.

Spinocerebellar ataksi gibi bazı santral vertigo tiplerinde ise başdönmesi BPPV'ye benzer biçimde yatınca oluşabilir³⁰. Geçmiş yıllarda "santral pozisyonel vertigo" terimi ile; multipl skleroz, serebellar hastalıklar ve beyin sapı iskemisi gibi nedenlerle ortaya çıkan ve baş hareketleriyle tetiklendiği için BPPV'den ayırt edilmesi gerektiği vurgulanan vertigo ve nistagmusun önemi üzerinde durulmuştur. Bu tip bir santral pozisyonel patolojide Dix- Hallpike testindeki tipik BPPV bulguları görülmez; latent period yoktur, nistagmus torsiyonel özellikte olmayıp vertikal veya dissosiyasyon olabilir, yorulma oluşmaz ve subjektif semptomlar (başdönmesi hissi, bulantı) yoktur. Pozisyonel olarak ortaya çıkan ve aşağı vuran nistagmus; multipl skleroz, Arnold- Chiari malformasyonu, kanama, iskemisi, intoksikasyon ve serebellar dejenerasyon gibi nedenler ile oluşan nodulus lezyonları sonucunda ortaya çıkar. Ayırıcı tanıda vertebrobaziler arter yetmezliği ve vasküler halka basısı da akla getirilmelidir³¹. Posterior fossada yer kaplayan oluşumlar BPPV'yi taklit edebilir³². Bu nedenle tedaviye dirençli olan yada beraberinde odyolojik veya nörolojik semptomlar bulunan hastalarda MRG gereklidir. BPPV çok sık görüldüğünden, bazı santral

patolojili hastalarda tesadüfen eş zamanlı olarak BPPV bulunma olasılığının yüksek olduğu da akılda tutulmalıdır.

Tedavi

Hastalığın daha iyi anlaşılması nedeniyle BPPV tedavisinde son yıllarda oldukça dramatik ilerlemeler kaydedilmiştir. Bunun en önemli nedeni fizyopatolojinin aydınlatılması ve semisirküler kanalların ayrı ayrı tutulabildiğinin gösterilmesi sonrasında oldukça etkin tedavi edici manevraların detaylı olarak tanımlanmasıdır.

A. İzlem

BPPV haftalar veya aylar içinde spontan olarak düzeldiğinden, geçmiş yıllarda genel kabul gören tedavi; hastanın vertigoyu ortaya çıkaran baş hareketlerinden sakındırılması ve genellikle vestibulosupresan ilaç kullanımı ile birlikte izlenmesi tarzında uygulanmaktadır. Buna dayanak olarak, otolitlerin bir günden az bir sürede endolenf içinde çözünmesi ile hastalığın spontan olarak düzeldiği öne sürülmüş; düzelme göstermeyen olgularda ise kupulolitiyazis, artmış endolenfatik kalsiyum düzeyi veya devam eden otokonia üretimi sorumlu tutulmuştur⁵. Ancak 6 aya dek uzayabilen başdönmesi, rahatsızlık hissi ve iş gücü kaybı ile birlikte; vertigo atakları sırasında düşme ve yaralanma gibi kaza risklerinin de bulunması hastalığın erken dönemde aktif olarak tedavi edilmesini gerektirir.

B. Vestibulosupresan ilaçlar

Bazı hastalara kısmen yararlı olmakla beraber esasen vertigoyu ortadan kaldırmaz, sadece semptomları maskeler. Vestibulosupresan ilaçların uyku hali, sersemlik ve antikolinerjik yan etkiler gibi olumsuzlukları bulunduğu ve hastalık üzerine büyük ölçüde etkisiz olduklarından gerekmedikçe kullanılmamaları daha uygundur³³.

C. Repozyon manevraları

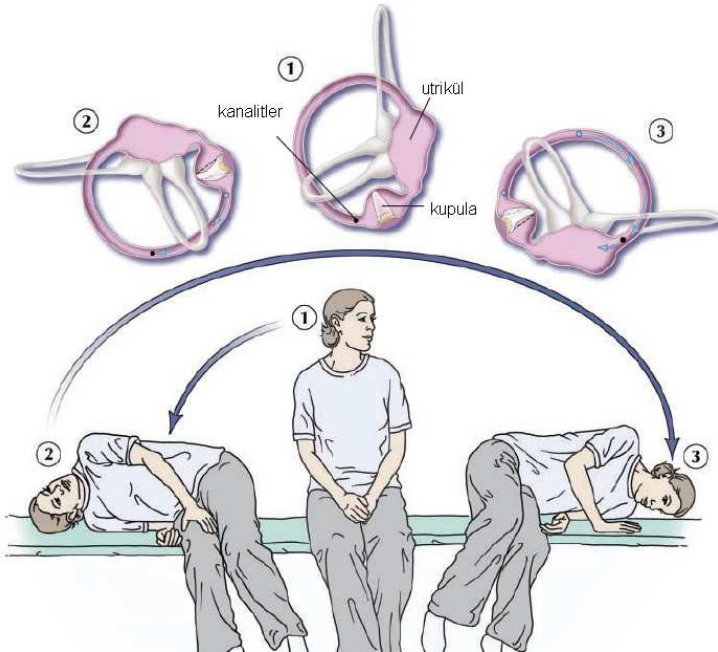
Hastalığı ortaya çıkaran patolojinin direkt olarak tedavi edilmesini amaçlayan manevralardır. Minimum riskleri yanında oldukça etkin olduklarından, BPPV tedavisinde ilk seçenek olarak uygulanmaları gereken yöntemlerdir. Partikül repozyyonu için hemen hemen aynı zamanlarda birbirlerinden bağımsız olarak Fransa' da Semont manevrası, ABD'de ise Epley manevrası geliştirilmiştir. Her ikisinde de amaç başı önceden belirlenmiş şekillerde hareket ettirerek patolojik yerleşimdeki partiküllerin yerlerini

değiştirmektedir. Bu manevralar ile, deneyimli kişilerce olguların % 95 kadar büyük bir çoğunluğu bir veya iki seansta tedavi edilebilmektedir.

Semont manevrası

Serbestleştirici manevra olarak da bilinir, pozisyonel değişikliklerin daha hızlı ve nisbeten daha sert bir şekilde uygulanmasını gerektirir. Semont ve arkadaşları tarafından 1988 yılında kupulolitiyazis teorisine dayanılarak geliştirilmiştir. Bu manevra ile baş pozisyonunda hızlı değişiklikler oluşturarak kupulaya yapışık durumdaki partiküllerin serbestleştirilmesi amaçlanır.

Semont manevrası 3 basamakta uygulanır. İlk adımında hasta muayene masası üzerinde oturur durumdadır ve baş tutulan kulağın karşı tarafında doğru çevrilir. Daha sonraki adımda hasta hızla tutulan kulak yönüne doğru yan yatırılır ve başı yukarıya bakar şekilde getirilir. Bu durumda 5 dakika kadar tutulduktan sonra, üçüncü adımda çok hızla oturur durumdan karşı kulak yönüne yan yatırılır ve başı bu pozisyonda iken aşağıya bakar duruma getirilir. Hasta bu üçüncü ve son pozisyonda 5- 10 dakika tutulduktan sonra tekrar oturur duruma getirilir (Şekil 11). Semont manevrası sonrasında % 52 ile % 90 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir^{34,35,36,37,38}. Oldukça etkin bir manevra olmakla beraber, yaşlı ve obez hastalarda uygulanması zor ve sakıncalı olabilir.

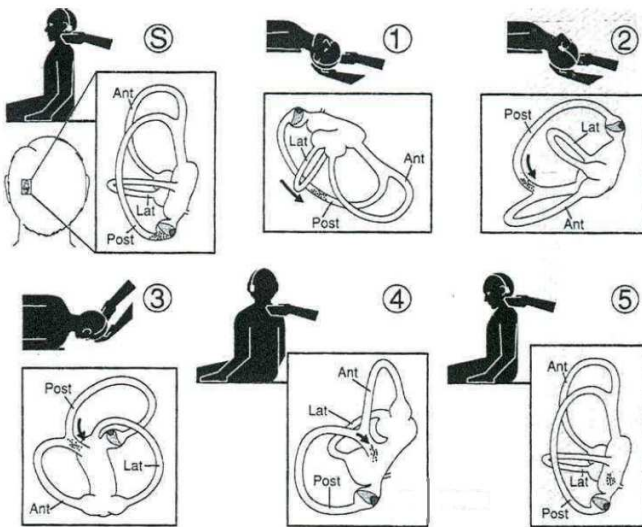


Şekil 6: Semont manevrası.

Epley manevrası

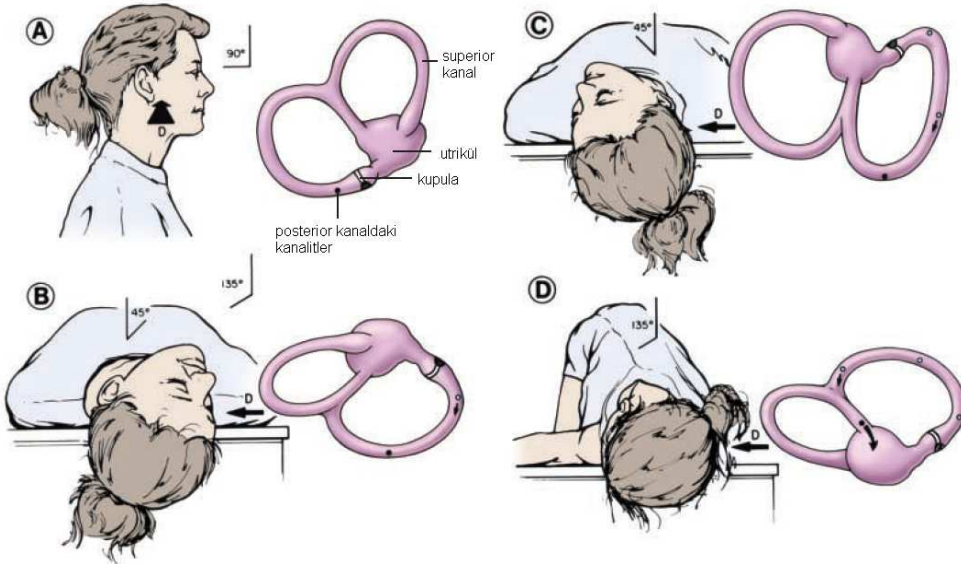
Kanalit repozisyon prosedürü olarak da bilinir. Epley tarafından 1992 yılında tanımlanmıştır ve sonrasında Parnes ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir. Epley manevrasında baş ardışık pozisyonlarda hareket ettirilerek, otolitik partiküllerin yerçekimi etkisiyle posterior kanaldan utrikül içine gönderilmesi amaçlanır. Epley manevrası sedasyon ve mastoid vibrasyon ile 5 adımda uygulanır; her pozisyonda oluşan nistagmus ve/veya vertigo ortadan kalkana dek baş yaklaşık olarak 30 saniye kadar sabit tutulur.

Manevranın birinci basamağında hasta muayene yatağı üzerinde oturur durumdadır ve baş tutulan kulak tarafına doğru 45° çevrilerek baş muayene yatağının horizontal düzleminde 45° a sağıda kalacak şekilde hasta sırt üstü yatırılarak Dix- Hallpike pozisyonuna getirilir. Bu pozisyonda nistagmus ve vertigo ortaya çıkar ve yaklaşık 30 saniye içinde geçinceye kadar hastanın başı bu pozisyonda tutulur. İkinci adımda baş sağlam tarafa 90° rotasyon yaptırılarak sağlam tarafa doğru 45°lik açıyla bakması sağlanır. Üçüncü adımda hastanın yüzü supin pozisyondan 135° a sağıya gelene kadar baş ve gövdeye birlikte 90° rotasyon yaptırılır. Dördüncü adımda başın pozisyonu değiştirilmeden hasta yavaşça doğrultularak ve ayakları muayene masasının karşı kulak yönünden sarkar şekilde oturur duruma getirilir. Beşinci adımda baş orta hatta doğru çevrilir ve 20° fleksiyona getirilerek hasta bu pozisyonda 2- 3 dakika dinlendirilir³⁹ (Şekil 7).



Şekil 7: Epley manevrası.

Modifiye bir Epley manevrası olan Partikül Repozisyon Manevrası'nda işlem daha kısa sürede, sedasyon ve mastoid vibrasyon elimine edilerek 3 basamakta uygulanır⁴⁰. Birinci adımda hasta muayene yatağı üzerinde oturur durumdan hasta kulak için Dix- Hallpike pozisyonuna getirilir; primer nistagmus olarak adlandırılan nistagmus ortaya çıktıktan sonra 1- 2 dakika beklenir. İkinci adımda boyun tam ekstansiyonda iken baş 90° çevrilerek karşı taraf Dix- Hallpike pozisyonuna getirilir ve 1- 2 dakika beklenir. Daha sonra üçüncü adımda hasta 90° döndürülerek yan yatar ve baş tutulan kulağın Dix-Hallpike pozisyonunun diagonal olarak tam zıttı duruma getirilir ve 1- 2 dakika beklenir. Birinci adımdan ikinci adıma ve daha sonra üçüncü adıma geçiş hızla ve 3- 5 saniye içinde uygulanmalıdır. Hasta üçüncü pozisyonda iken gözlerde sekonder nistagmus oluşup oluşmadığına bakılır, eğer partiküller ampulofugal yönde ortak krus içinden utrikulusa doğru hareket ediyor ise sekonder nistagmusun yönü primer nistagmus ile aynı yönde olur. Üçüncü adımda 30- 60 saniye tutulan hasta daha sonra oturur duruma getirilir; eğer manevra başarılı olmuş ise partiküller utrikulus içine girmiş olduğundan oturur duruma gelme ile nistagmus ve/veya vertigo ortaya çıkmaz (Şekil 8).



Şekil 8: Partikül repozisyon manevrası.

Repozisyon manevraları ağır servikal artroz, karotis stenozu, retina dekolmanı ve stabil olmayan kalp hastalığı bulunan olgularda dikkatle

uygulanmalıdır. Repozisyon manevralarının BPPV tedavisinde etkili olmadığına dair az sayıda karşı görüş bulunmakla birlikte^{17,41}; büyük çoğunluk manevralar sonrasında erken dönemde % 80 ile % 100 arasında değişen oranlarda başarı elde edildiğini bildirmiştir^{35,37,42,43,44,45}. Repozisyon manevralarının etkinliği konusunda yapılan çalışmalarda izlem süresi, her seansta ve toplam olarak uygulanan manevra sayısı, sedasyon kullanılması ve mastoid vibrasyonu uygulanması gibi değişkenler farklılıklar gösterdiğinden aralarında karşılaştırma yapılması zordur. Ancak uygun endikasyonda yapıldığında Semont manevrası ile Epley veya Partikül Repozisyon Manevralarının etkinliği arasında anlamlı bir farklılık olmadığı söylenebilir^{37,46}.

Vibrasyon

Epley tarafından yapılan orijinal tanımlamada, kupulaya yapışık olan otolitik partiküllerin serbestleşmesini sağlamak amacıyla mastoid kemik üzerine konan bir kemik osilatör ile mekanik vibrasyon uygulanması önerilmiştir⁴⁷. Vibrasyon uygulanması ile daha yüksek iyileşme oranları elde edildiği bildirilmiş olmasına rağmen; genel görüş vibrasyon uygulanan veya uygulanmayan gruplar arasında tedavi başarısı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı yönündedir^{48,49,50}. Ancak altta yatan nedenin kupulolitiyazis olduğu saptanır ise, tedavide Semont manevrası ya da vibrasyonlu Epley manevrası uygulamak daha akla yatkındır.

Subjektif BPPV

Bazı hastalarda Dix- Hallpike manevrası ile tipik nistagmus ortaya çıkmaz, sadece vertigo oluşur; bu durum "subjektif vertigo" olarak adlandırılmıştır. Nedenleri olarak nistagmusun muayenede gözden kaçacak derecede belirsiz olması, manevra öncesi tekrarlayan pozisyonel testlerle yorulma ortaya çıkması veya bu durumun vertigo oluşturan ancak vestibulooküler refleksi uyuracak kadar güçlü olmayan bir BPPV formu olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarla repozisyon manevralarının bu tip hastalarda da çok etkin olduğunu ortaya konmuştur^{35,51}.

Tek seferde uygulanan manevra sayısı

Repozisyon manevralarının ardından Dix- Hallpike testi yapılır, eğer nistagmus ve/veya vertigo oluşursa manevra tekrarlanır, ilk uygulamada repozisyon manevralarının Dix- Hallpike testi negatif olana dek tekrarlanmasını önerenler olmakla birlikte; bu durumun yorulma nedeniyle mi yoksa manevra

etkisi ile mi ortaya çıkmış olduğu kesin olarak ayırt edilemeyeceği için, genel görüş her kontrolde gerekirse bir kez manevra uygulanması ve bu tutumun hastanın yakınması ortadan kalkana kadar sürdürülmesi yönündedir^{14,25,49}.

Manevra sonrası önlemler

Repozisyon manevraları sonrası çeşitli aktivitelerin belirli bir süre için kısıtlanması konusunda farklı yaklaşımlar vardır. Önceleri manevra sonrası 2 gün süreyle boyunluk takılması ve oturur durumda uyuması; bir hafta süreyle tutulan taraf üzerine yatılmaması gibi kısıtlamaların gerekliliği savunulmuştur⁴⁷. Daha sonraları hiçbir önlem uygulanmayan olgularda da vertigo kontrolünün, zorunlu hareket kısıtlamaları getirilen olgularla aynı olduğu görüşü destekleyen çalışmalar ortaya konmuştur^{38,52}.

Manevra sonrası vertigonun şiddetlenmesi

Bu durum uygun şekilde yapılmayan repozisyon manevraları sonucunda ortaya çıkabilir. Eğer kanalitler ortak krus içinde sıkışır ise, karakteristik olarak izole torsiyonel nistagmus oluşur; tipik bulgu pozisyonel test ile sağlam kulağa doğru vuran torsiyonel nistagmusun ortaya çıkması ve oturur duruma gelindiğinde hasta kulağa doğru vurur şekilde yön değiştirmesidir. Bazen de kanalitler diğer kanallar içine girebilir; en sıklıkla iyatrojenik olarak lateral kanal BPPV oluşur, nadiren anterior kanal içine kaçan partiküller nedeniyle kontralateral posterior kanal kaynaklı BPPV'yi taklit eden bir nistagmus ortaya çıkabilir.

D. Brandt- Daroff egzersizleri

Repozisyon manevraları ile vertigo kontrolü elde sağlanamayan olgularda önerilen egzersizlerdir; genellikle iki hafta boyunca günde üç defa yada üç hafta boyunca günde iki defa uygulanır. Her bir uygulamada öncelikle ayaklar yatak kenarından sarkacak şekilde yatağın ortasında oturulur. Daha sonra baş yukarıya bakar şekilde bir yöne doğru 30 saniye süreyle veya baş dönmesi geçene dek yan yatırılır. Bunu izleyerek tekrar oturur duruma gelinir ve 30 saniye böylece durduktan sonra karşı yöne doğru yine baş yukarı bakacak şekilde 30 saniye süreyle yan yatılarak bir set tamamlanır ve bu bir uygulamada beş kez tekrarlanır.

E. Habitüasyon egzersizleri

Epley ve Semont manevraları ve Brandt- Daroff egzersizleri ile başarı sağlanamayan veya bunları uygulanmanın sakıncalı olduğu ortopedik sorunlu

olgularda yararlı olabilen egzersizlerdir. Temelde vertigonun tekrarlayan uyarılmalar ile yorulması esasına dayanan, daha yoğun ve uzun süreli pozisyonel egzersizlerden oluşan bir süreçtir. Sırtüstü yatar durumda olan hastanın başı sağ kulağın Dix- Hallpike pozisyonuna getirilir, daha sonra tekrar ilk pozisyona dönülür, üçüncü adımda olan hastanın başı sol kulağın pozisyonel test durumuna getirilir; her adımda 10- 20 saniye beklenerek bu şekilde tekrarlar uygulanır. Habitüasyon egzersizleri hastalığın doğal spontan düzelme sürecine benzer şekilde etki gösterir; bu süreçte santral kompensasyonun yanı sıra, bazı partiküllerin tekrarlayan hareketler ile labirent içinde dağılması veya otolitik kütlelerin daha küçük ve zararsız parçalara ayrılması gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Bu egzersizler hastayı uzun süreli yatak istirahatinden alıkoyduğu ve vertigo oluşturan pozisyonlardan sakınmasını azalttığı için, repozisyon manevralarının uygulanamadığı olgularda doğal iyileşme sürecini hızlandırmak adına yararlıdır^{53,54,55}.

Prognoz

BPPV sıklıkla tekrarlayan bir hastalıktır. Tedavi sonrası nüks 1. yılda % 30, 5. yılda % 50 oranında ortaya çıkmaktadır⁵⁶. Özellikle lateral ve posterior kanallarda olmak üzere uzun süren veya sık tekrarlayan BPPV'li olgularda birçok mekanizmanın etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bunlar arasında partiküllerin kanal içinde hareket etmeyen büyük ve konglomere bir kütle oluşturması, devam eden partikül üretimi, partiküllerin endolenf içinde çözünerek ayrışmasında yetersizlik, kanalların dar olması, kupulolitiyazis ve kupulanın bir pozisyonda hareketsiz kalması gibi teoriler yer almaktadır¹⁶. Tekrarlayan BPPV olgularının tedavisine aynı prensiplerle yaklaşarak öncelikle repozisyon manevraları uygulanmalı ve gereken olgularda diğer tedavi seçeneklerine geçilmelidir⁵⁷. Başarılı repozisyon manevraları sonrası hangi nedenlerin BPPV tekrarlamasına yol açtığı bilinmemektedir, ancak birden fazla kanal tutlumu olan olgularda ve BPPV beraberinde migren öyküsü bulunanlarda nüks daha sık ortaya çıkar^{23,58}.

Cerrahi tedavi

Repozisyon manevraları ve fizik tedavi egzersizleri uygulanmasına rağmen vertigonun 1 yıl veya daha uzun süreli olarak kontrol edilemediği ve ayırıcı tanıda yer alan tüm olasılıkların dışlandığı seçilmiş olgularda cerrahi tedavi gerekebilir^{59,60}. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında labirentektomi,

singuler nörektomi, vestibüler nörektomi, intratimpanik gentamisin tedavisi ve posterior kanal oklüzyonu yer alır.

Labirentektomi

Transkanal veya transmastoid yolla uygulanabilen ve işitmenin feda edildiği destrüktif bir cerrahi yöntemdir; günümüzde tedavide yeri yoktur.

Singuler nörektomi

Singuler sinir (posterior ampuller sinir) sadece posterior kanalı innerve eder. Transkanal yaklaşımla yuvarlak pencere nişi posteriorunda promontorium turlanarak sinir bulunur ve kesilir. Ancak cerrahi deneyim gerektiren zor bir operasyondur ve sensorinöral işitme kabı yaratma riski yüksektir^{61,62,63}.

Vestibüler nörektomi

Orta fossa, retrolabirentin, retrosigmoid ya da kombine yaklaşımlarla uygulanabilir. Vertigo kontrolünde oldukça başarılı olan ve işitmenin korunduğu bir yöntemdir. Ancak bilateral olgularda uygulanamama, kalıcı vestibüler adaptasyon bozukluğu yaratabilme gibi sakıncaları vardır.

İnatimpanik gentamisin tedavisi

Son yıllarda medikal tedaviye dirençli Meniere hastalığında ilk seçenek olarak, ardışık günlük veya daha sıklıkla haftalık titrasyon protokolleri ile intratimpanik gentamisin tedavisi uygulanmaktadır. Vertigo kontrolü açısından oldukça başarılı olan bu tedavi, vestibüler ablasyon amacıyla BPPV'de de kullanılabilir. İnatimpanik gentamisin tedavisi ile uygulanan doz, süre ve tedavi şemasına göre değişmekle birlikte sensorinöral işitme kaybı riski vardır.

Posterior kanal oklüzyonu

Cerrahi gerektiğinde seçilecek yöntemdir. Posterior kanal lümeninin cerrahi olarak tıkanması ile endolenf akımı önlenir; böylece kupula hareketsizleşerek açısız akselerasyon kuvvetlerinden etkilenmemenin yanı sıra, serbest dolaşan kanallitler veya yapışık durumdaki kupulolitler nedeniyle de yer değiştiremez. İatrojenik sensorinöral işitme kaybı riski minimaldir^{60,64,65}. Postauriküler insizyonla girildikten sonra mastoidektomi yapılır ve posterior kanal bulunur. Kanala 1x 3 mm'lik bir pencere açılarak perilenfatik boşluğa girilir. Membranöz labirent korunur, pencere açıldıktan sonra aspirasyon yapılmaz. Açılan pencere içinden periost ya da kas parçacıkları yerleştirilerek veya kemik tozu ile fibrin yapıştırıcıdan hazırlanan bir macun ile pencere kapatılır; daha sonra üzeri fasya veya kemik macun ile örtülür^{63,66,67,68,69,70}.

Lateral kanal BPPV

Lateral kanal BPPV sırtüstü yatar durumdayken başı her iki yana çevirme ile ortaya çıkan ani ve şiddetli vertigo atakları ile karakterizedir. İlk kez 1985 yılında Mc Clure tarafından tanımlanmıştır⁷¹. Aslında hangi kanal kaynaklı olursa olsun, BPPV semptomları benzer olmakla birlikte; dikkat edildiğinde lateral kanal BPPV'nin bazı ayırt edici özellikleri olduğu belirlenebilir. Lateral kanal BPPV'de vertigo yukarı bakma ve eğildikten sonra ayağa kalkma gibi vertikal baş hareketleri sonrasında değil, horizontal düzlemdeki baş hareketleri ile ortaya çıkar.

Görülme sıklığının % 3- 9 arasında olduğu bildirilmiştir^{72,73}. İyatrojenik olgular en sıklıkla posterior kanal için repozisyon manevrası uygulamaları sırasında ortaya çıkar². Özellikle posttravmatik olgularda olmak üzere posterior kanal tutulumu ile birlikte bulunabilir.

Lateral kanal BPPV'de latans daha kısadır, nistagmus daha uzun sürer, yorulma belirgin değildir ya da hiç görülmez ve oluşan vertigo horizontal karakterdedir. Bunun nedeni lateral kanal kaynaklı BPPV olgularında fizyopatolojik mekanizma olarak kupulolitiyazisin daha sıklıkla görülmesidir.

Pozisyonel vertigo öyküsü bulunan hastalarda Dix- Hallpike testi uygulandığında bazen nistagmus ortaya çıkmayabilir ya da horizontal nistagmus görülebilir. Öyküye rağmen testin negatif olduğu olgularda, sırtüstü yatar durumda baş çevirme manevrası ile her iki lateral kanal da test edilmelidir.

Sırtüstü yatar durumda baş çevirme manevrası

Tanı için hasta sırtüstü başı 30° yukarıda olacak şekilde yatarken baş ve gövde aynı anda hızla her iki yana doğru çevrilerek horizontal düzlemde nistagmusun ortaya çıkıp çıkmadığı araştırılır. Lateral kanal BPPV'de kanallitlerin lateral kanal içindeki yerleşimine göre iki farklı tip nistagmus ortaya çıkar.

Jeotropik yön değiştirici horizontal nistagmus

Lateral kanal BPPV'de en sık görülen nistagmus tipidir; olguların % 84-90 kadarında bu tip bir nistagmus görülür^{72,74}. Baş hasta kulağa doğru çevrilince hızlı fazı o yöne vuran, karşı kulağa doğru çevrildiğinde ise hızlı fazı sağlam kulağa vuran (yani her iki durumda da yere doğru olan) nistagmus tipidir. Kanallitlerin lateral kanalın posteriordaki uzun kısmında bulunması durumunda görülür. Bu durumda başın hasta kulağa doğru çevrilmesi ile hasta tarafta

ampullopetal bir endolenf akımı meydana gelir ve kupulanın ampullaya doğru olan defleksiyonunun yarattığı eksitator uyarı ile ipsilateral medial rektus ve kontralateral lateral rektus kasları kasılarak, hasta kulağa doğru vuran horizontal nistagmus ortaya çıkar. Başın sağlam kulağa çevrilmesi ise hasta kulakta ampullofugal bir akım yaratır ve nistagmus sağlam kulağa doğru vurur; yani her iki durumda da nistagmusun hızlı fazı başın çevrildiği yöne doğru (jeotrofik) olur.

Apojeotropik yön değiştirici horizontal nistagmus

Baş hasta kulağa doğru çevrilince hızlı fazı normal tarafa doğru vuran, karşı kulağa doğru çevrildiğinde ise hızlı fazı hasta tarafa doğru vuran (yani her iki durumda da yerden yukarı doğru olan) nistagmus tipidir. Kanalitlerin lateral kanalın anteriordaki utriküler kısmında bulunması ya da kupulolitiyazis durumunda görülür. Bu durumda başın hasta kulağa doğru çevrilmesi ile hasta tarafta ampullofugal bir endolenf akımı meydana gelir ve nistagmus sağlam kulağa doğru vurur. Başın sağlam kulağa çevrilmesi ise hasta kulakta ampullopetal bir akım yaratır ve nistagmus hasta kulağa doğru vurur; yani her iki durumda da nistagmusun hızlı fazı başın çevrildiği yönün aksine doğru (apojeotrofik) olur.

Apojeotropik nistagmusun ortaya çıkış mekanizması birkaç nedenle açıklanabilir. Bu duruma lateral kanalın anterior kısmında, kupula yakınında yerleşik kanalitiyazis yol açabilir^{74,75}. Bir diğer mekanizma kupulolitiyazistir, ancak klasik kupulolitiyaziste başın aldığı pozisyon süresince aralıksız devam eden uzamış nistagmusun ortaya çıkması beklendiğinden; bu durum olasılıkla partiküllerin kupulanın utriküler yüzeyinde bulunduğu kupulolitiyazis tablosu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Üçüncü bir olasılık ise kupulanın utriküler yüzeyinde serbest olarak bulunan ya da ampulla duvarına kısmen tutunan saplı kanalitlerin bulunmasıdır.

Lateral kanal BPPV'de sırtüstü yatar durumda baş çevirme manevrası ile hasta kulağın hangisi olduğu kesin olarak saptanamayabilir. Bu durumda Ewald'ın ikinci kanununa göre eksitator ampullopetal uyarı ile oluşan nistagmus, inhibitör ampullofugal uyan ile oluşan nistagmustan daha şiddetli olduğuna dayanarak; test ile jeotrofik nistagmusun en belirgin olarak ortaya çıktığı taraftaki kulak hasta olarak kabul edilmelidir. Apojeotropik nistagmuslu lateral kanal BPPV'li olgularda ise, nistagmusun daha hafif olduğu taraftaki

kulak hastadır. Bazı durumlarda kulak dolgunluğu ve işitme değişiklikleri gibi bulgular da hasta tarafın belirlenmesine yardımcı olur⁷⁶.

Posterior kanal BPPV'nin aksine, lateral kanal BPPV tanısında elektronistagmografi oldukça yararlıdır; pozisyonel değişiklik ile ortaya çıkan horizontal göz hareketleri net olarak kayıt edilerek değerlendirilebilir⁷⁷. Kalorik testlerde olguların % 30- 57'sinde azalmış vestibüler yanıtlar elde edilir; bu duruma kanalı tıkayan partiküllerin neden olduğu ve kanalit hareketi sonrasında kanal parezisinin ortadan kalkabileceği öne sürülmüştür^{19,72,78}.

Ayırıcı tanıda yön değiştiren pozisyonel nistagmusu yol açan diğer periferik ve santral vestibüler lezyonlar akla getirilmelidir. Bazı serebellar lezyonlar ve pontoserbellar köşe patolojilerinde lateral kanal BPPV benzeri nistagmus ortaya çıkabilir.

Lateral kanal BPPV tedavisi

Posterior kanal BPPV repozisyon manevralarına benzer şekilde kanalit repozisyon manevraları uygulanır. Öncelikle sırtüstü yatar durumda baş çevirme manevrası yapılarak hasta kulak belirlenir. Hasta kulak üstte kalacak şekilde sağlam kulak üzerinde 12 saat süreyle yatılması şeklinde uygulanan "uzun süreli pozisyonel manevra" ile olguların tama yakınında semptomların ortadan kalktığı bildirilmiştir^{74,75,79}. Daha sonraları baş ve vücudu karşı sağlam kulağa doğru 180° döndürme, 270° döndürme (kütük yuvarlama manevrası) ve tam 360° döndürme (fıçı yuvarlama ya da barbekü manevrası) şeklinde uygulanan repozisyon manevraları geliştirilmiştir^{43,80,81,82}. Güncel olarak en tercih edilen manevra, karşı kulağa doğru 90°lik artırımlarla tam 360° döndürme şeklinde uygulanan barbekü manevrasıdır.

Barbekü manevrasını uygularken başın fleksiyonda tutulması, kanalitlerin posterior kanal içine girmesini önlemek açısından önemli bir ayrıntıdır. Barbekü manevrasının ardından, haftada 1- 2 kez hekim tarafından uygulanan, ayrıca hastanın da yakınması geçene dek gece yatmadan önce uygulanması önerilen tekrarlayan tam 360° döndürme egzersizleri yararlıdır.

Modifiye bir serbestleştirici manevra ile de lateral kanalın posterior kısmındaki kanalitler utrikulus içine gönderilebilir⁸³. Ancak kanalitlerin kupulaya yakın yerleşimde olduğu veya kupulolithiasisin bulunduğu durumlarda bu serbestleştirici manevra etkili olmayabilir; apojeotrofik nistagmuslu bu tip olgularda hasta kulak üzerine yatılarak uygulanan bir modifiye Semont

manevrası önerilmiştir⁷⁶. Apojeotrofik nistagmuslu olgularda ikinci ve daha pratik bir repozisyon manevrası seçeneği de; öncelikle baş hasta tarafa doğru çevrilerek lateral kanalın ampullaya komşu anterior kısmındaki partiküllerin kanalın utrikulusa yakın uzun kısmına gelmesinin sağlanması, yani nistagmusun jeotrofik hale getirilmesi ve ardından barbekü manevrasının uygulanmasıdır.

Posterior kanalın aksine lateral kanalın ampuller ucu daha yüksektedir; kupulası daha üst düzeyde olduğundan kanal içinde serbest dolaşan kanalitler doğal baş hareketleri ile utrikulus içine düşme eğilimindedirler. Bu nedenle genel olarak lateral kanal BPPV prognozu oldukça iyidir, spontan remisyon siktir ve posterior kanal varyantına nazaran daha çabuk meydana gelir. Uzamış hastalık formu posterior kanala nazaran nadir olmakla birlikte tekrarlamalar daha sık görülür^{76,80}.

Superior kanal BPPV

Posterior ve lateral kanal BPPV klinik tabloları iyi tanımlanmış ve tedavileri için etkin repozisyon manevraları geliştirilmiş olmakla beraber, superior kanal BPPV hakkında günümüzde halen kısıtlı bir bilgi birikimi bulunmaktadır.

Superior kanal diğer kanallara göre en yüksek konumdadır, yatar durumda iken ampuller kısmının yukarıya doğru eğimli bir konumda olması kanalitlerin eksitator hareketlerini (ampullofugal) engeller⁷⁹. Ancak superior kanalın ampuller kısmının vertikale yakın bir konumda olmasının kupula ile otokonial partiküllerin temasını arttırdığı ve bunun da kupulolitiyazisi kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür⁸⁴. Superior kanal BPPV nadir görülür, görülme sıklığının % 1.3- 2 olduğu bildirilmiştir^{16,70}. Bunun nedeni, superior kanalın baş hareketlerinin çoğunda anatomik olarak en yukarıda yerleşik olması ve posterior bölümünün direkt olarak ortak krus ve vestibulumuna açılmasıdır, yani superior kanal içindeki partiküller kendiliğinden temizlenme eğilimindedir^{81,84}.

Bir taraf anterior kanal ile karşı taraf posterior kanalın koplana oryantasyonu nedeniyle, superior kanal BPPV tablosunun karşı kulak için uygulanan Dix- Hallpike testi ile ortaya çıkması beklenir. Bu nedenle sağ superior kanal BPPV tablosunda; sol Dix- Hallpike manevrası ile (hasta kulak üstte iken) vertigo ya da nistagmusun oluşacağı öngörülür. Ancak Dix- Hallpike

manevrası ile superior kanal BPPV'nin hasta kulak altta iken mi yoksa üstte iken mi ortaya çıktığı hakkındaki görüşler tartışmalıdır^{15,85,86}.

Tanı

Vertikal kanalların düzlemine dik plandaki bir baş hareketi ile kanalitlerin kanal içinde fazlaca hareket etmediği kabul edilir; yani sağ posterior kanal BPPV'li bir hastada sol Dix- Hallpike manevrası ile genellikle nistagmus/vertigo ortaya çıkmaz. Ancak ayakta durur pozisyonda iken superior kanalın ampuller segmentinin yukarı doğru vertikal bir konumda olması nedeniyle; Dix- Hallpike testi sonrasında her iki taraf superior kanal kaynaklı nistagmus ortaya çıkabilir ve hasta kulağı belirlemek diğer kanallara nazaran daha zordur. Bu nedenle superior kanalı test ederken başı düz halde aşağı sarkıtma tarzında uygulanan pozisyonel testin kanalitlerin hareketini sağlama açısından daha etkin olduğu öne sürülmüştür. Pozisyonel vertigo öyküsü olan ve Dix- Hallpike testinde negatif yanıt alınan tüm hastalarda; sırtüstü yatar durumda baş çevirme manevrasına ek olarak, başı düz olarak aşağı sarkıtma manevrası da uygulanmalıdır^{84,87}.

Superior kanalın sagittal yerleşimli olması nedeniyle superior kanal kanalolitiyazisi klinik tablosunda nistagmus temel olarak aşağı vuran karakterdedir ve torsiyonel komponent belirgin değildir⁸⁷.

Superior kanal BPPV için tanısal pozisyonel test uygulanmadan önce, posterior ve lateral kanala yönelik testlerin uygulanması ve uygun repozisyon manevraları ile olası patolojiler giderildikten sonra superior kanalın test edilmesi şeklinde bir yaklaşım da önerilmiştir. Bu uygulamada hasta ayakta iken öne doğru 60° e eğildikten sonra gözleri kapalı iken hızla doğrularak dik duruma gelir, bu esnada superior kanaldaki kanalitlerin hareketi nedeniyle hasta tutulan kulak tarafına doğru yana hareket eder⁸⁸.

Ayırıcı tanı

Superior kanal BPPV'de görülen aşağı vuran nistagmus paterni santral kaynaklı pozisyonel nistagmus nedenlerini taklit edebilir. Aşağı vuran nistagmusa yol açan santral patolojiler arasında multipl sistem atrofi, serebellar dejenerasyon, Arnold- Chiari malformasyonu, serebellar flokkulus disfonksiyonları ve dördüncü ventrikülün tabanındaki medial longitudinal fasikül lezyonlar yer alır⁸⁷.

Tedavi

Vertikal kanalların koplanar oryantasyonu nedeniyle, karşı taraf posterior kanal için uygulanan Epley manevrasının (ters Epley manevrası) superior kanal içindeki partikülleri utrikulus içine gönderilebileceği öne sürülmüştür¹⁶. Farklı bir repozisyon manevrasında hasta sağlam taraf üzerine yatar, her bir adımda 30 saniye tutularak baş 45° a sağıya eğilir ve daha sonra 45° yukarıya kaldırılır; son olarak hasta 3 dakika oturur durumda tutulur⁸⁸. Hastanın başının bir gün boyunca sabit pozisyonda kalmasını gerektiren ve "uzun süreli zorlu pozisyon prosedürü" olarak adlandırılan bir yöntem de tanımlanmıştır. Bu yöntemin özellikle tutulan tarafın belirlenemediği superior kanal BPPV olgularında tercih edilmesi önerilmekle beraber; zorunlu yatak istirahati süresinin uzun ve zahmetli olması, ense sertliği ve kupulolitiyazise dönüşme riski gibi olumsuz yanlarının bulunduğu da vurgulanmıştır⁸⁴. Posterior kanal oklüzyonuna benzer şekilde transmastoid yaklaşımla superior kanal oklüzyonu ile de vertigonun ortadan kalktığı bildirilmiştir⁸⁶.

Oksidatif Stres

Serbest radikaller

En dış yörüngede çiftlenmemiş tek elektron bulunan atomlara veya moleküllere serbest radikaller denir⁸⁹. Serbest radikaller ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler⁹⁰. Reaktif oksijen türleri terimi genellikle, reaktif olan veya kolayca reaktif moleküllere dönüşebilen, moleküler oksijen türevi maddeler için kullanılmaktadır. Organizmada çeşitli nedenlerle kontrolsüzce oluşan reaktif oksijen türleri nükleik asit, protein, enzim ve lipid gibi biyomolekülleri okside ederek; genetik bilgiyi değiştirmekte, proteinleri denatüre etmekte, enzimleri inaktive etmekte, metabolizmayı etkilemekte, biyomembranların yapısını bozmaktadır⁹¹.

Antioksidan savunma sistemleri

Sağlıklı aerobik canlılarda serbest radikallerin oluşumu yaklaşık olarak antioksidan savunma sistemleri tarafından dengelenir. Dengelenmediği durumlarda oksidatif stres ve buna bağlı olarak oksidatif hasar ortaya çıkar⁹².

Son yapılan çalışmalar serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif hasarın birçok inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklara yol açtıklarını göstermektedir. Bu oksidatif hasar artmış radyasyon, kirlilik, sigara içimi gibi ekzojen yada endojen serbest radikal üretiminden kaynaklanabilmektedir⁹¹.

Antioksidanlar, hedef hücreye verilen oksidatif hasarı geciktiren veya inhibe eden maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antioksidanlar süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz, katalaz, mitokondrial sitokrom oksidaz, hidroperoksidaz, askorbik asit, E vitamini, melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metionin, ürik asit, laktoferrin, albumin, hemopeksin gibi endojen kaynaklı veya ksantin oksidaz inhibitörleri, demir şelatörleri, mannitol, rekombinant süperoksit dismutaz, asetilsistein, melatonin ve besin kaynaklı doğal antioksidanlar gibi eksojen kaynaklı olabilirler⁹³.

Total antioksidan kapasite

Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini TAK yansıtır. Bu antioksidanların bir kısmının birarada etki etmesi sonucu her birinin tek başına oluşturduğundan daha fazla antioksidan etki ortaya çıkar ve bu nedenle vücuttaki oksidan ve antioksidan dengenin belirlenmesi için tek tek antioksidanların ölçümü yerine TAK ölçümü daha yararlıdır⁹⁴. Total antioksidan kapasiteyi oluşturan başlıca moleküller albumin, vitamin C, ürik asit, vitamin E ve bilirubindir. Oksidatif stres altında TAK tükenmesi durumunda başlangıçta karaciğer ve yağ dokusu gibi depolandıkları organlardan endojen antioksidanların salınımı artar, antioksidan enzimler aktive olur. Oksidatif stresin daha ileri döneminde ise antioksidanların tükenmesine bağlı olarak TAK düşer⁹⁵.

Paraoksonaz

PON enzimi ilk kez 1946 yılında Abraham Mazur tarafından organofosfat bileşiklerini hidrolize eden bir enzim olarak hayvan dokusunda tanımlanmıştır ve 1950'li yıllarda insan serumunda identifiye edilmiştir^{96,97}. Bu enzim ismini insektisid olarak kullanılan parathionun toksik metaboliti olan organofosfat substratı paraoksonu hidrolize etmesinden alır⁹⁸. PON gen ailesinin PON 1, PON 2 ve PON 3 olmak üzere 3 tipi vardır⁹⁹. PON 1 karaciğerde sentezlenir, kana salınır ve kanda büyük oranda HDL'ye bağlı olarak taşınır¹⁰⁰. PON 3 de PON 1'e benzer olarak büyük oranda karaciğerde, az miktarda da böbrekte sentezlenir ve kanda HDL'ye bağlı olarak bulunur¹⁰¹. PON 2 beyin, karaciğer, böbrek, testis gibi birçok dokuda üretimesine rağmen kanda bulunmaz¹⁰². PON'un organofosfat substratlarına irreversible bağlanıp onları hidrolize etmek suretiyle organofosfatların nörotoksik etkilerini engellemesi yanında in vitro

yapılan çalışmalarda LDL'nin lipid oksidasyonunu engelleyerek aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinin azaltıldığı gösterilmiřtir¹⁰³. Yapılan çalışmalarda paraoksonaz düzeyi ile oksidatif stres arasında karşılıklı bir ilişki olduğu ileri srlmřtr¹⁰⁴.

İnflamatuar mediatörler

Fizyolojik olarak inflamasyonun temel işlevi, infeksiyonu iyileştirerek veya doku hasarını tamir ederek homeostazisi korumaktır. İnflamatuar yanıtı başlatan mekanizmaların, aynı anda inflamasyonu kontrol eden çeşitli düzenleyici mekanizmaları da başlatması sonucunda inflamasyonun süresi ve genişliği her aşamada aktif olarak kontrol altında tutulmaya çalışılır. İnflamasyon, mikrobiyal enfeksiyon veya doku hasarı gibi zararlı uyanların yok edilmesine yönelik koruyucu yanıttır. Temel olarak akut inflamatuvar yanıt, plazma ve lökosit gibi kan bileşenlerinin infeksiyon veya hasar yerine çekilmesinin koordinasyonundan oluřur¹⁰⁵.

Normal inflamasyon süreci, etkenin tanınması, lökositlerin infeksiyon yerinde toplanması, mikroorganizmanın ortadan kaldırılması, inflamasyonun ortamdaki uzaklaştırılması ve homeostatik dengenin yeniden kurulmasını kapsar. İnfeksiyonun ilk olarak tanınması, doku makrofajları, dendritik hücreler ve mast hücreleri tarafından gerçekleştirilir ve etken sessiz sedasız elimine edilmeye çalışılır. Bu basamakta eliminasyonun uzaması veya başarılamaması durumunda yanıt da büyür. Bu hücrelerin salgıladıkları kemokin, sitokin, vazoaaktif aminler, eikozanoidler ve proteolitik zincir ürünleri gibi aracılardan yapıyı giderek artar. Bu aracılardan çoğunluğu nötrofil olmak üzere lökositleri ve plazma proteinlerini olay yerine çekerek bölgesel inflamatuvar eksuda oluşumunda rol alırlar. Doğrudan patojenle karşılaşma sonucu veya doku makrofajlarınca salgılanan sitokinlerin etkisi ile nötrofiller aktive olarak, fagositoz yapar ve granüllerindeki toksik içeriğin boşalması ile mikroorganizmanın ortadan kaldırılması süreci başlar. Granllerdeki çok güçlü etkiye sahip olan reaktif oksijen ve nitrojen türleri, proteinaz 3, katepsin G ve elastaz gibi bileşikler, mikroorganizma ve hedef doku arasında ayırım yapamadığı için konak dokuda hasar oluşması da kaçınılmaz olur¹⁰⁵.

Doku makrofajları, dendritik hücre veya mast hücreleri, ürettikleri pro-inflamatuvar mediatör aracılığı ile lökositler, endotel hücreleri ve fibroblast gibi farklı hücrelerin yanıtta katılmasını sağlarlar. En önemli pro-inflamatuvar

mediatörler IL- 1 ve TNF- alfa olup, endotel, fibroblast ve nötrofillere özgü etkilerinin yanında sistemik etki de gösterirler. Böylece inflamatuvar yanıtın bir sonraki basamağı endotele lökosit tutunmasındaki artış, endotelde prostoglandin I 2 sentezi, IL- 1, interlökin 8, IL- 6, platelet kaynaklı büyüme faktör üretimi ve antikoagülan aktivitede artış, fibroblast proliferasyonunun hızlanması ve bu hücrelerde prostoglandin E ve kollajen sentezi, kollejenaz ve proteaz aktivitesinde artış, lökositlerde IL- 1ve IL- 6 gibi sitokin üretiminde artış ile devam eder. Ateş, uyumaya meyil, iştah azalması, akut faz proteinlerinin artması ise sistemik etkileri sonucu gerçekleşir¹⁰⁵.

Sitokinler protein yapılı moleküllerdir. Sitokinler fonksiyonlarına göre inflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak ikiye ayrılır. TNF- alfa, IL-1, IL-6, interlökin 8, interlökin 12 ve interlökin 18 pro- inflamatuvar; interlökin 4, interlökin 10, interlökin 13 ise antiinflamatuvar sitokinlere örneklerdir. Sitokinler fizyolojik şartlarda beraber çalışırlar ve birbirlerinin etkilerini kontrol ederler¹⁰⁶.

TNF- alfa

51 kilodalton ağırlığında ve başlıca makrofaj ve T lenfositlerden salgılanan ve kaşeksiden sorumlu olduğu için kaşekin olarak da bilinen bir sitokindir. Tümör bulunan hayvanlarda endotoksin tedavisi sonrası tümöral dokuda görülen nekrozdan sorumlu olduğu için bu ismi almıştır. Doğal immun cevapta rol oynayan en önemli sitokin olup, ağır infeksiyonlarda görülen sistemik komplikasyonlardan da sorumludur¹⁰⁶.

IL- 1 gibi TNF- alfa da in vitro olarak immün sistem üzerinde kuvvetli etkilere sahiptir. Bunlar arasında T hücre proliferasyonunda, MHC klas 1 ve 2 ekspresyonunda artış ve diğer sitokinlerden IL- 1, interlökin 2, IL- 6 ve interlökin 8 sentezinin uyarılması sayılabilir¹⁰⁷.

IL- 1 beta

İnterlökin 1 ilk kez endojen pirojen olarak keşfedilmiş ve günümüzde prototipik inflamatuvar sitokin olarak kabul ediliyor¹⁰⁸. Yaklaşık 17 kilodalton molekül ağırlığında olup özellikle makrofaj ve endotel hücrelerinden salgılanmaktadır. TNF- alfa gibi doğal immun sistemin başlıca sitokinidir. İnterlökin 1 ile TNF- alfa'nın etkileri aşağı yukarı aynıdır. Yapıları ve reseptörlerinin farklı olmasına karşın, etkilerinin benzer olmasının temelinde her ikisinin de aynı transkripsiyon faktörlerini aktive etmesi yatmaktadır. Ancak TNF-

alfa'dan farklı olarak interlökin 1 apopitoza neden olmamaktadır. Aksine apopitozu önleyici özelliğe sahiptir¹⁰⁶.

İnterlökin 1'in interlökin 1 alfa ve IL-1 beta olmak üzere biyolojik aktiviteleri birbirinin hemen hemen aynı 2 formu mevcuttur¹⁰⁹. Deney hayvanlarına verildiğinde ateş, koloni stimülan faktörlerin salınımında artış, nötrofili, iştahsızlık, uyku ve akut faz proteinlerinin sentezine yol açar. Daha yüksek dozlarda hipotansiyon, lökopeni ve kardiyak debide artmaya neden olur. İnterlökin 1'in metabolik etkileri olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı, tromboksan A oluşumu, prostaglandin sentezinde artma, lipoprotein lipaz inhibisyonu, sodyum atılımında artma ve albumin sentezinde azalma sayılabilir¹¹⁰.

IL- 6

19– 26 kilodalton molekül ağırlığına sahip IL- 6 da IL- 1 beta gibi başlıca makrofaj ve endotel hücrelerinden salgılanır. IL- 6 başlangıçta B hücre farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır çünkü aktive B hücreleri tarafından antikor salınımını uyarır¹¹¹. Temel görevi akut faz proteinlerinin sentezini sağlamak ve granülosit koloni stimule edici faktör ile beraber çalışarak kemik iliğinde nötrofil üretimini arttırmaktır¹⁰⁶.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızla ilgili Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya Eylül 2009- Mart 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Polikliniğine başvuran 30 ardışık BPPV'li hasta ve kontrol grubu için baş dönmesi yakınması olmayan 30 ardışık hasta dahil edilmiştir.

BPPV'li hastalardan 11'i (% 37) erkek, 19'u (% 63) kadın idi. Hastaların yaşları 35 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş 48 idi. Kontrol grubundaki hastaların 19'u (% 63) erkek, 11'i (% 37) kadın idi. Hastaların yaşları 25 ile 62 arasında değişmekte olup ortalama yaş 38 idi.

Hasta seçimi: Vestibüler semptomlarla (baş dönmesi, bulantı, kusma, dengesizlik) Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran hastalara rutinde kullanılan tanı yöntemlerinden biri olan Dix- Hallpike manevrası yapılmıştır. Bu manevra sonrası latent süresi bulunan, tekrarlamakla yorulan, 60 saniyeden kısa süren horizonto-rotatuar nistagmusu olan hastalar BPPV olarak kabul edilmiştir. BPPV tanısı için diğer vertigoya yol açabilecek sebepler ekarte edilmiştir.

BPPV'li hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri sırasıyla tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: BPPV'li hasta seçim kriterleri.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri
16-65 yaş arası
Pozitif Dix- Hallpike testi
Otoskopinin doğal olması
Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri
Otoskopide otit ve diğer orta kulak patolojilerinin bulunması
Gebelik ya da laktasyon
Hipotiroidi, diyabetes mellitus

Kontrol grubu ise baş dönmesi şikayeti bulunmayan ve daha önce benign paroksizmal pozisyonel vertigo tanısı almamış septum deviasyonu nedeniyle opere olacak hastalardan seçilmiştir.

Çalışma grubunun bireyleri, çalışmanın amacı hakkında bilgilendirilerek bireylere yazılı onam belgesi imzalatıldı. Periferik venöz kan örnekleri alınarak serumları ayrıldı. Serum örnekleri; paroksonaz, total antioksidan kapasite, IL-6, TNF alfa ve IL-1 beta düzeyleri çalışılmak üzere – 20°C’de saklandı. İşlemler hasta grubunda 1. ve 3. aylarda tekrarlandı.

IL- 1 beta, IL- 6 ve TNF- alfa ölçümleri solid faz enzyeme amplified sensitivity immunoassay yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir ölçümde farklı epitoplara karşı uygun monoklonal antikolar kullanıldı. Kalibratörler ve örnekler, monoklonal antikor (MAb1) ve Horseradish peroksidaz ile işaretlenmiş monoklonal antikolarla (MAb2) reaksiyona sokuldu. İnkübasyon sonrası oluşan MAb1/antijen/Mab2-HRP sandviç kompleksinden bağlanmamış enzim işaretli antikolar yıkanarak uzaklaştırıldı. Uygun kromojenik solüsyon eklenerek oluşturulan kromojenik reaksiyon ile bağlı enzim işaretli antikor miktarının uygun dalga boyunda ölçümü sağlandı. Ölçüme uygun kalibrasyon eğrisi çizilerek örnekteki konsantrasyon belirlendi.

Paroksonaz ve total antioksidan kapasite analizleri spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı.

Çalışılan oksidatif stres belirteçleri ve inflamatuvar mediatörler tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Serumda çalışılan oksidatif stres belirteçleri ve inflamatuvar mediatörler.

Oksidatif stres belirteçleri	PON
	TAK
İnflamatuvar mediatörler	IL- 6
	TNF- alfa
	IL- 1 beta

İstatistiksel Analiz: Zamana bağlı değişimin incelenmesinde Tekrarlanan Ölçümlü Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA) testi kullanılmıştır. Her bir ölçüm zamanında hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılığın incelenmesi amacıyla Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. Hasta grupta zamana bağlı değişim olup olmadığı ise Wilcoxon Signed Rank

Testi ile incelenmiştir. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik analizler SPSS v.11.5 paket programı ile yapılmıştır.

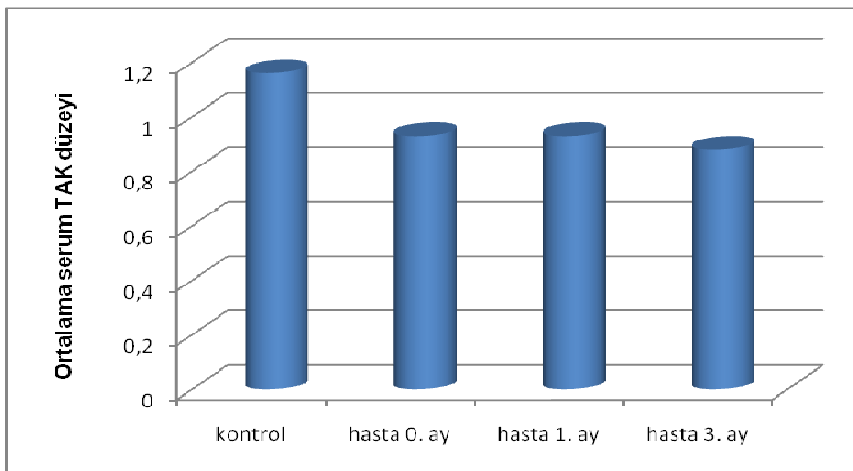
BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının serum TAK değerleri tablo 5'te gsterilmektedir.

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının serum TAK değerleri

	Hasta			Kontrol
	0. ay	1. ay	3. ay	0. ay
n	30	30	29	30,00
Ortalama	0,93	0,93	0,88	1,16
Standart sapma	0,22	0,24	0,23	0,33
Minimum	0,45	0,54	0,01	0,58
Maksimum	1,56	1,48	1,38	2,07

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde 0. ayda ölçülen TAK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,008$) ve hasta grubun TAK düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktü. Hasta grupta tedavi sonrası alınan serum örneklerinde 1. ayda değişiklik gözlenmezken 3. ayda TAK düzeylerinde bir azalma gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p=0,236$).



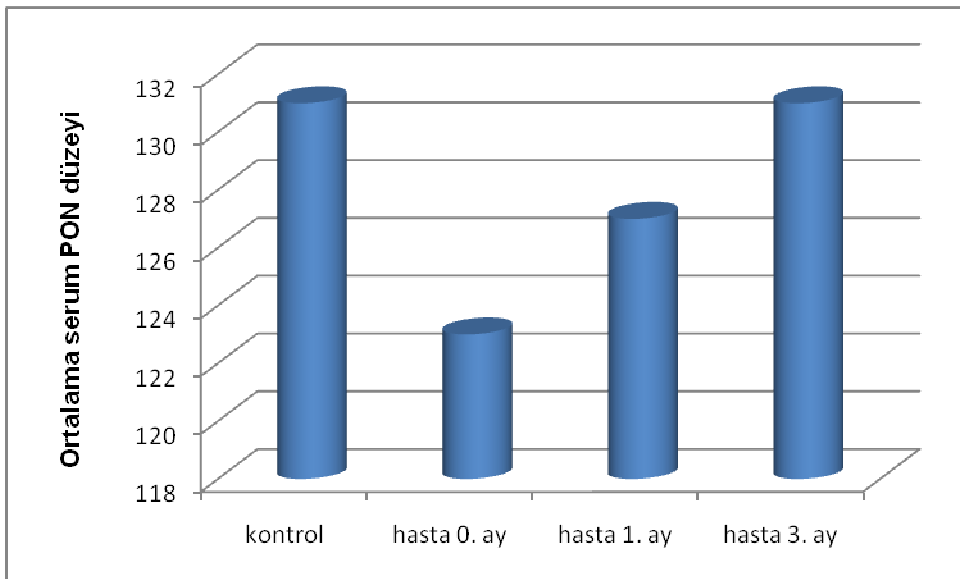
Şekil 9: Serum TAK düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen serum PON düzeyleri tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının serum PON değerleri

	Hasta			Kontrol
	0. ay	1. ay	3. ay	0. ay
n	30	29	30	30
Ortalama	123	127	131	131
Standart sapma	81	73	96	94
Minimum	30	36	40	24
Maksimum	312	286	408	415

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde PON değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,773$) ancak hasta grubun PON düzeyleri daha düşüktü. Hastalara uygulanan tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda alınan serum örnekleri 0. ay ile karşılaştırıldığında PON düzeylerinde artış izlendi, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. (1. ay $p=0,274$, 3. ay $p=0,657$)



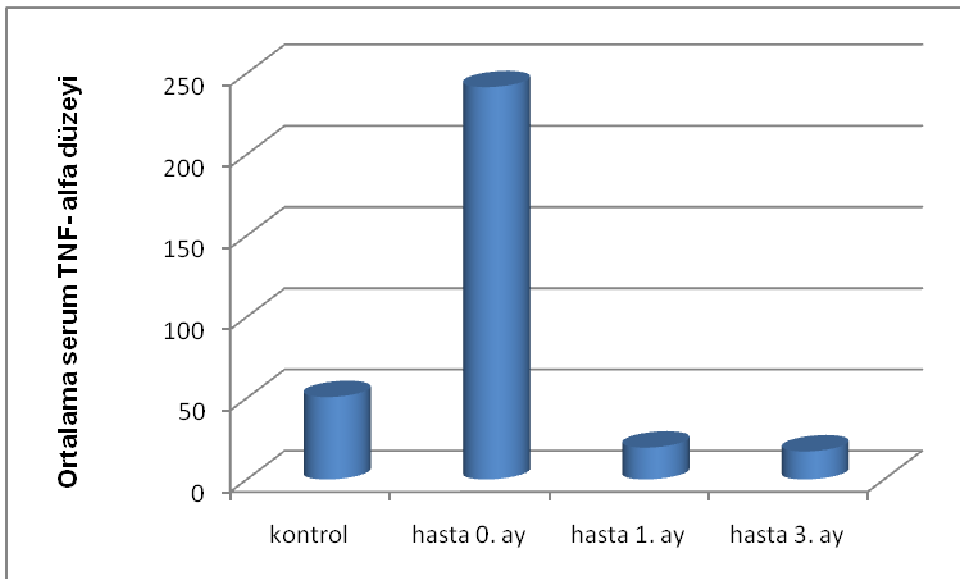
Şekil 10: Serum PON düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının serum TNF- alfa değerleri tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının serum TNF- alfa değerleri

	Hasta			Kontrol
	0. ay	1. ay	3. ay	0. ay
n	30	30	29	30,000
Ortalama	241,459	19,613	17,240	50,700
Standart sapma	674,937	11,412	10,000	166,198
Minimum	9,219	8,911	8,889	10,393
Maksimum	2295,291	57,595	43,372	929,459

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde TNF- alfa değerleri arasında 0. ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,636$) ancak hasta grubun TNF- alfa düzeyleri daha yüksekti. Hastalara uygulanan tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda alınan serum örnekleri 0. ay ile karşılaştırıldığında TNF- alfa düzeylerinde azalma izlendi, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. (1. ay $p=0,199$, 3. ay $p=0,117$)



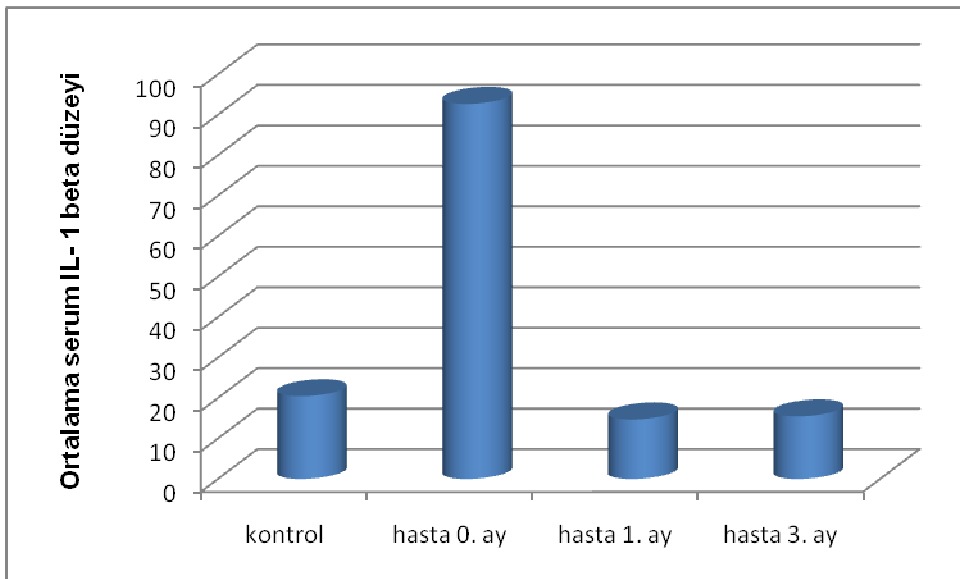
şekil 11: Serum TNF- alfa düzeylerinin karşılaştırılması.

Hasta ve kontrol gruplarının serum IL- 1 beta değerleri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının serum IL- 1 beta değerleri

	Hasta			Kontrol
	0. ay	1. ay	3. ay	0. ay
n	30	30	29	30,000
Ortalama	92,706	14,722	15,473	20,452
Standart sapma	273,125	39,720	13,889	28,038
Minimum	0,001	0,001	0,413	1,240
Maksimum	2295,291	57,595	43,372	929,459

Hasta grubun 0. ayda ölçülen IL-1 beta düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,574$). Hasta grupta tedavi sonrası alınan serum örneklerinde 1. ayda 0. aya göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi ($p=0,014$). Benzer olarak 1. ve 3. ay serum IL-1 beta düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptandı ($p=0,013$).



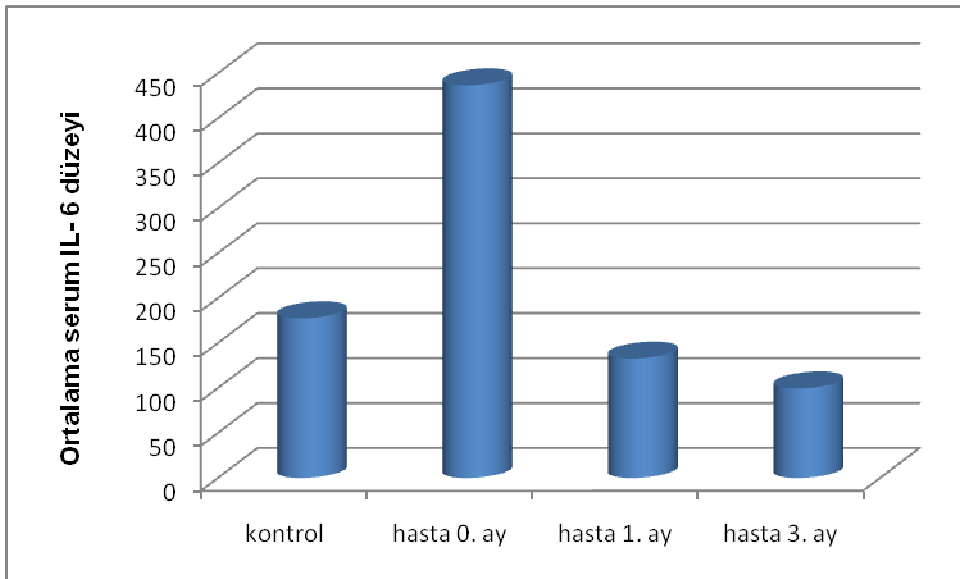
Şekil 12: Serum IL- 1 beta düzeylerinin karşılaştırılması.

Hasta ve kontrol gruplarının serum IL- 6 değerleri tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının serum IL- 6 değerleri

	Hasta			Kontrol
	0. ay	1. ay	3. ay	0. ay
n	30	30	29	30,000
Ortalama	436,636	132,744	99,554	177,565
Standart sapma	864,385	639,044	291,691	482,574
Minimum	6,409	4,011	0,351	6,509
Maksimum	2716,000	3509,034	1379,065	2624,350

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde IL- 6 değerleri arasında 0. ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,723$) ancak hasta grubun IL- 6 düzeyi daha yüksekti. Hastalara uygulanan tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda alınan serum örnekleri 0. ay ile karşılaştırıldığında IL- 6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi (1. ay $p=0,001$, 3. ay $p=0,018$).



şekil 13: Serum IL- 6 düzeylerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA

BPPV periferel kaynaklı vertigoların en sık görülen formudur. Paroksizmal vertigo'yu ilk olarak Adler 1897'de tanımlamıştır. Ancak bu hastalığın açıkça tarifini 1921'de Barany yapmıştır. Dix ve Hallpike bu bozuklukta, baş dönmesini ortaya çıkartan kritik baş pozisyonunu, karakteristik nistagmusu, latent bir periyod varlığını, atak süresinin kısalığını, dik pozisyonda nistagmusun diğer tarafa doğru olmasını ve nistagmusun yorulan karakterde olduğunu açıklamışlardır. Tanı tipik olarak Dix-Hallpike testi sırasında ortaya çıkan tipik pozisyonel rotatuar nistagmusun görülmesiyle konulur.

Oldukça sık rastlanmasına rağmen patofizyolojik mekanizması halen tartışma konusudur. BPPV iki teori ile açıklanmıştır. Bunlardan en eskisi Schucknecht'in kupulolitiyazis teorisidir⁶. Bu teoride, dejeneratif debrislerin posterior semisirküler kanalın kupulasına yapışması, kupulanın dansitesinin artmasına ve aşırı uyarılmasına sebep olur. Bu uyarılma genellikle posterior semisirküler kanalın gravite eksenine paralel hale getirildiğinde ortaya çıkar.

Kupulolitiyazis teorisi BPPV'de görülen latent periyodu ve tekrarlanan manevralarla gözlenen nistagmusun yorulabilirliğini açıklayamamaktadır. Bu nedenle Hall ve arkadaşları tarafından kanalolitiyazis teorisi ortaya atılmıştır¹¹. Partiküllerinin serbest yüzmesi olarak tanımlanan kanalolitiyazis teorisinde latent periyod, partiküllerin kupula üzerine yaptığı etkinin başlaması için gereken zaman olarak açıklanmaktadır. Ayrıca, baş Hallpike pozisyonuna getirildiğinde partiküller ampullofugal yönde hareket ettiğinde geçici hidrodinamik çekim ile kupulanın yer değiştirmesine yol açar. Partiküllerin hareketi sonlandığında kupula tekrar eski haline döndüğünden nistagmus ve vertigo sonlanır. Kısa süreli nistagmus ve latent faz bu olayla açıklanabilir.

Parnes ve McClure, BPPV'li hastalarda, posterior semisirküler kanal tıkama ameliyatı sırasında kanal içinde serbest yüzen amorf materyale dair gözlemlerine dayanarak kanalolithiazis teorisini desteklemişlerdir¹¹².

Riesco-Mac Clure beyin sapı glioması olan bir hastada vestibüler sistemin serebellar inhibisyonunun hasarlandığını ve böylece de vertigo oluştuğu teorisini ortaya atmıştır¹¹³.

Cope ve Ryon servikal spondiloz ve travmanın beyne anormal proprioseptif uyarı gönderdiğini savunmuşlardır¹¹⁴.

Sanstrom, vertebral arter basısı sonucunda torsiyonel nistagmus olduğunu ileri sürmüştür¹¹⁵.

Süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türleri metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir. Reaktif oksijen türleri organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlara neden olabilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin oksidatif etkileri süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler, bilirubin ve ürik asit gibi endojen antioksidantlar ve vitamin E ve C gibi ekzojen antioksidanlar tarafından kontrol edilir. Sonuç olarak vücutta oksidan- antioksidan denge oluşur. Bu denge sağlandığı sürece organizma bu bileşiklerin zararlı etkilerinden korunur. Oksidanlarda artış veya antioksidanlarda azalma olması durumlarında oksidan- antioksidan denge oksidatif duruma doğru kayar ve oksidatif stres ortaya çıkar. Çeşitli durumlarda oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir⁹¹.

Otorinolaringolojide oksidatif stres ile ilgili literatür verilerine rastlanmasına rağmen, BPPV ile oksidatif stres arasındaki ilişkiye dair literatürde bilgiye rastlanmamıştır.

Jiang ve arkadaşlarının yaptığı fare deneylerinde yaşlı fare kohlealarında oksidatif stresin artmış olduğu ve bununla birlikte hücrel antioksidan savunma sistemlerinin azalmış olduğu gösterilmiştir¹¹⁶.

Coling ve arkadaşları yaptıkları fare deneyinde, kohlear vasküler dokuda glutatyondaki yaşla bağlantılı olarak meydana gelen azalmayı kompanse etmek amacıyla glutatyon peroksidaz aktivitesinin yükseldiğini göstermişlerdir¹¹⁷.

Reaktif oksijen türleri ve serbest radikal üretimi ile karakterize oksidatif stresin antioksidan sistemler tarafından dengelenmediği takdirde iç kulakta hasara yol açtığı gösterilmiştir¹¹⁸.

Poirrier ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma reaktif oksijen radikallerinin iç kulaktaki moleküler ve biyokimyasal yollarda etkili olduklarını göstermektedir¹¹⁹.

Labbe ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyleri sonucunda oksidatif stresin selüler hasar yaratarak apoptozisi indüklediği ve endolenfatik hidrops gelişimine yol açabileceği kanısına varılmıştır¹²⁰.

Ohinata ve arkadaşları lipid peroksidasyonunu katalize eden serbest radikallerin markırı olan izoprostan düzeylerini çalışmışlar ve yoğun gürültünün kohleada lipid peroksidasyonunu artırdığını göstermişlerdir¹²¹.

Raponi ve arkadaşlarının meniere sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada antioksidan ajanlarla tedavi edilen hastaların, konvansiyonel yöntemlerle tedavi edilen hastalara göre anlamlı iyileşme sağlandığı gösterilmiştir¹²².

Biz çalışmamızda BPPV'li hastalarda oksidatif stresin rolünü araştırdık . Bu amaçla oksidatif stres göstergesi olarak TAK ve PON çalışıldı.

Serum TAK ve PON düzeylerinin BPPV'li hastalarda düşük olduğu belirlendi. Hastalara tedavi amacıyla yapılan Epley manevrası sonrası 1. ve 3. ayda serum TAK ve PON düzeyleri tekrar ölçüldü. TAK düzeylerinde atak başlangıcı ile kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, PON düzeylerinin arttığı gözlemlendi.

Çalışmamızdaki antioksidan savunma sistemi parametreleri olan TAK ve PON'daki atak başlangıcındaki düşüklük iki sebepten kaynaklanabilir. Birinci sebep oksidan- antioksidan sistemdeki dengesizlik reaktif oksijen türleri üretiminde artış ve zayıflamış defans mekanizmalarına yol açarak iç kulaktaki otolitlerin üretiminde artış ve bu otolitlerin semisirküler kanallara geçişini kolaylaştırarak BPPV'ye neden oluyor olabilir. Ya da ikinci sebep olarak BPPV atağı oksidan- antioksidan sistem arasındaki dengeyi antioksidan sistem aleyhine çevirerek TAK ve PON'da atak esnasında düşüşe neden oluyor olabilir.

İnflamasyonun vasküler ve hücrel yanıtı, plazma hücrelerinden kaynaklanan ve inflamatuvar bir uyarı ile meydana gelen kimyasal mediatörlerle ortaya çıkmaktadır. Bu gibi kimyasal medyatörler bir arada veya sırayla etki ederek inflamatuvar yanıtın oluşmasını etkilerler¹²³. İnflamatuvar mediatörlerden olan sitokinler; aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan polipeptid yapısındaki maddelerdir¹⁰⁵.

Satoh ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada iç kulağın aktif bir immün cevabı başlatma kapasitesinin olduğu gösterilmiş ve McCabe'nin yapmış olduğu çalışmada da artmış immün cevap sonrasında işitme kaybının ortaya çıkabileceği gösterilmiştir^{124,125}. Bu çalışmalardan yola çıkarak steroidler gibi immünsupresiflerin bazı hastalarda kohlear fonksiyonlarda düzelme sağladığı Kanzaki ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir¹²⁶.

Yoshida ve arkadaşlarının yaptığı çalışma proinflamatuvar sitokinler olan TNF- alfa ve IL- 1 beta ile stimülasyon sonrası spiral ligament fibrositlerinden inflamatuvar cevap mediatörleri olan IL-6, TNF-alfa, MCP-1, KC, MIP-2, sICAM-1 ve VEGF gibi mediatörlerin üretildiği ve bunun sonucu olarak da fibrosit hasarı ve kohlear malfonksiyonla sonuçlanan inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve uzamış inflamatuvar cevaba yol açtığını göstermektedir¹²⁷.

Sisplatinin yol açtığı kohlear hasarda proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı ve TNF- alfa inhibisyonu ile kohlear hasarın azaldığı gösterilmiş¹²⁸.

Tauma ve arkadaşları, Cogan sendromlu 2 vaka yayınlamışlardır. Bu iki hastada TNF- alfa blokörü olarak infliximab kullanılmış ve sonuç olarak Cogan sendromlu hastalarda erken hastalık döneminde TNF- alfa blokörü kullanımının yarar sağlayabileceğini bildirmişlerdir¹²⁹.

Migrenli hastaların baş ağrısı ile birlikte sıklıkla dengesizlikten vertigoya kadar değişebilen spektrumda vestibüler semptomları mevcuttur. Aynı zamanda BPPV olgularında da migren sık görülmektedir. Migrendeki primer patoloji trigeminooküler refleksten kaynaklanan nörojenik steril inflamasyondur¹³⁰. Buradan yola çıkarak BPPV'nin de patogenezinde inflamasyon rol oynayabilir. Biz bu çalışmada inflamatuvar sitokinlerden TNF- alfa, IL- 1 beta ve IL- 6 düzeylerine baktık. BPPV'li hastalarda atak başlangıcında her üç sitokinin serum düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Tedavi amaçlı yapılan Epley manevrası sonrasında hastaların 1. ve 3. ay takiplerinde bakılan TNF- alfa, IL- 1 beta ve IL- 6 düzeylerinin azalmış olduğunu belirledik.

Bu bulguların oksidatif stres parametrelerinin atak esnasında düşük saptanmasında olduğu gibi iki sebebi olabilir. Birincisi hastalarda inflamatuvar mediatörlerin artmış olduğu bir dönem mevcut ve bu durum vestibülokohlear disfonksiyona yol açarak iç kulaktaki otolitler üzerinde etkili olarak BPPV'yi tetikleyebilir. İkinci olarak da BPPV atağı hastalarda inflamatuvar cevapta artışla sonuçlanan proinflamatuvar sitokin düzeylerini artırıyor olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

BPPV ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde TAK, PON, IL-6, TNF- alfa ve IL- 1 beta çalışılarak, benign paroksizmal pozisyonel vertigoda oksidatif stres ve inflamatuvar mediatörlerin rolünü araştıran bu tez çalışmasında şu sonuçlar elde edilmiştir:

1- Serum TAK düzeyi bakımından hasta ve kontrol grupları arasında atak başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve hasta grubunda daha düşüktü. Tedavi sonrası 1. ve 3. ayda serum TAK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı.

2- Serum PON düzeyi bakımından hasta ve kontrol grupları arasında atak başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen hasta grupta daha düşük saptandı. Tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda serum PON düzeylerinde artış saptandı.

3- Serum TNF- alfa düzeyi bakımından hasta ve kontrol grupları arasında atak başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu fakat hasta grubun serum TNF- alfa düzeyi daha yüksekti. Tedavi sonrası hastaların 1. ve 3. aylarda alınan serum örneklerinde atak başlangıcına göre serum TNF- alfa düzeylerinde düşüş görüldü.

4- Serum IL- 1 beta düzeyi bakımından hasta ve kontrol grupları arasında atak başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu fakat hasta grupta serum IL- 1 beta düzeyi daha yüksekti. Tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda atak başlangıcına göre hasta serum IL- 1 beta düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü.

5- IL- 1 beta ile benzer olarak serum IL- 6 düzeyi bakımından hasta ve kontrol grupları arasında atak başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu fakat hasta grupta serum IL- 6 düzeyi daha yüksekti. Tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda atak başlangıcına göre hasta serum IL- 6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü.

Sonuç olarak; çalışmamızdaki bu bulgular iki sebepten kaynaklanabilir. Birinci sebep oksidan- antioksidan sistemdeki dengesizlik reaktif oksijen türleri üretiminde artış ve zayıflamış defans mekanizmalarına yol açarak iç kulaktaki otolitlerin üretiminde artış ve bu otolitlerin semisirküler kanallara geçişini kolaylaştırarak BPPV'ye neden oluyor olabilir. Ya da ikinci sebep olarak BPPV

atađı oksidan- antioksidan sistem arasındaki dengeyi antioksidan sistem aleyhine çevirerek TAK ve PON'da atak esnasında dūşūşe neden oluyor olabilir.

İnflamatuar mediatör parametrelerinin atak başlangıcında yüksek bulunmasının da benzer şekilde iki sebebi olabilir. Birincisi hastalarda inflamatuvar mediatörlerin artmış olduğu bir dönem mevcut ve bu durum vestibülokohlear disfonksiyona yol açarak iç kulaktaki otolitler üzerinde etkili olarak BPPV'yi tetikliyor olabilir. İkinci olarak da BPPV atağı hastalarda inflamatuvar cevapta artışla sonuçlanan proinflamatuvar sitokin düzeylerini artırıyor olabilir.

KAYNAKLAR

1. Nedzelski TM, Barber HO, McIlmoyl L. Diagnoses in a dizziness unit. *J Otolaryngol* 1986; 15:101-4.
2. Hornbrook J. Horizontal canal benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113:721-5.
3. Oghalai JS. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:630-4.
4. Lim DJ. The development and structure of otoconia. In: Friedman I, Ballantyne J (eds). *Ultrastructural Atlas of the Inner Ear*. London: Butterworth, 1984: 245-69.
5. Zucca G, Valli AS, Valli P, Perm P, Mira E. Why do benign paroxysmal positional vertigo episodes recover spontaneously? *J. Vest Res* 1998; 8:325-9.
6. Schuknecht HF. Cupulolithiasis. *Arch Otolaryngol* 1969; 90:765-78.
7. Moriarty B. The incidence and distribution of cupular deposits in the labyrinth. *Laryngoscope* 1992; 102:56-9.
8. Naganuma H, Kohut RI, Ryu JH. Basophilic deposits on the cupula; preliminary findings describing the problems involved in studies regarding the incidence of basophilic deposits on the cupula. *Acta Otolaryngol* 1996; 524:9-15.
9. Gacek R. Pathology of benign paroxysmal positional vertigo revisited. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112:574-82.
10. Schuknecht HF, Ruby RR. Cupulolithiasis. *Adv Otorhinolaryngol* 1973; 20:434-43.
11. Hall SF, Ruby RR, McClure J A. The mechanics of benign paroxysmal vertigo. *J Otolaryngol* 1979; 8:151-8
12. Epley JM. New dimensions of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88:599-605.

13. Welling DB, Pames LS, O'Brien B, Bakaletz LO, Brackman DE, Hinojosa R. Particulate matter in the posterior semicircular canal. *Laryngoscope* 1997; 107:90-4.
14. Smouha EE. Time course of recovery after Epley maneuvers for benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 1997; 107:187-91.
15. Brandt T, Steddin S, Daroff RB. Therapy for benign paroxysmal positioning vertigo, revisited. *Neurology* 1994; 44:796-800.
16. Honrubia V, Baloh RW, Harris MR, Jacobson KM. Paroxysmal positional vertigo syndrome. *Am J Otol* 1999; 20:465-470.
17. Buckingham, Richard A. Anatomical and theoretical observations on otolith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 1999; 109:717-22.
18. Otsuka K, Suzuki M, Furuya M. Model experiment of benign paroxysmal positional vertigo mechanism using the whole membranous labyrinth. *Acta Otolaryngol* 2003; 123:515-8.
19. Baloh RW, Honrubia V, Jacobson K. Benign positional vertigo: clinical and oculographic features in 240 cases. *Neurology* 1987; 37:371-8.
20. Katsarkas A. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): idiopathic versus post-traumatic. *Acta Otolaryngol* 1999; 119:745-9.
21. Karlberg M, Hall K, Quickert N, Hinson J, Halmagyi GM. What inner ear diseases cause benign paroxysmal positional vertigo? *Acta Otolaryngol* 2000; 120:380-5.
22. Hughes CA, Proctor L. Benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 1997; 107:607-13.
23. Gross EM, Ress BD, Viirre ES, Nelson JR, Harris JP. Intractable benign paroxysmal positional vertigo in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 2000; 110:655-9.
24. Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:377-80.
25. Lempert T, Leopold M, von Brevem M, Neuhauser H. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:1176.
26. Atlas JT, Pames LS. Benign paroxysmal positional vertigo: mechanism and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 9:284-9.

- 27.** Atacan E, Sennaroglu L, Genç A, Kaya S. Benign paroxysmal positional vertigo after stapedectomy. *Laryngoscope* 2001; 111:1257-9.
- 28.** Kentala E, Pyykko I. Vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2000; 543:20-2.
- 29.** Dumas G, Charachon R, Lavieille JP. Benign positioning vertigo and three- dimensional (3- D) eye movement analysis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1998; 52:291-307.
- 30.** Jen JC, Yue Q, Karrim J, Nelson SF, Baloh RW. Spinocerebellar ataxia type 6 with positional vertigo and acetazolamide responsive episodic ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:565-8.
- 31.** Brackmann DE, Keser BW, Day JD. Microvascular decompression of the vestibulocochlear nerve for disabling positional vertigo: the House Ear Clinic experience. *Otology Neurotology* 2001; 22:882-7.
- 32.** Dunnington HM, Welling DB. Intracranial tumors mimicking benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:429-36.
- 33.** McClure JA, Willett JM. Lorazepam and diazepam in the treatment of benign paroxysmal vertigo. *J Otolaryngol* 1980; 9:472-7.
- 34.** Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 1988; 42:290-3.
- 35.** Haynes DS, Resser JR, Labadie RF, et al. Treatment of benign postional vertigo using the semont maneuver: efficacy in patients presenting without nystagmus. *Laryngoscope* 2002; 112:796-801.
- 36.** Norre ME, Beckers A. Comparative study of two types of exercise treatment for paroxysmal positioning vertigo. *Adv Otorhinolaryngol* 1988; 42:287-9.
- 37.** Herdman SJ, Tusa RJ, Zee DS, Proctor LR, Mattox DE. Single treatment approaches to benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:450-4.
- 38.** Nuti D, Nati C, Passali D. Treatment of benign paroxysmal positional vertigo: no need for postmaneuver restrictions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:440-4.
- 39.** Hilton M, Pinder D. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (Suppl 2):CD003162.

40. Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ* 2003; 169:681-93.
41. Blakley BW. A randomized controlled assessment of the canalith repositioning maneuver. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:391-6.
42. Parnes LS, Price-Jones RG. Particle repositioning maneuver for benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102:325-31.
43. Epley JM. Human experience with canalith repositioning maneuvers. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 942:179-91.
44. Wolf M, Hertanu T, Kronenberg T. Epley's manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo: a prospective study. *Clin Otolaryngol* 1999; 24:43-6.
45. Woodworth BA, Boyd B, Lambert Pr. The canalith repositioning procedure for benign positional vertigo: a Meta-Analysis. *Laryngoscope* 2004; 114:1143-6.
46. Cohen HS, Jerabek J. Efficacy of treatments for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 1999; 109:584-90.
47. Epley JM. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107:399-404.
48. Li JC. Mastoid oscillation: a critical factor for success in canalith repositioning procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112:670-5.
49. Hain TC, Helminski JO, Reis IL, Uddin MK. Vibration does not improve results of the canalith repositioning procedure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:617-22.
50. Domhoffer JL, Colvin GB. Benign paroxysmal positional vertigo and canalith repositioning: clinical correlations. *Am J Otol* 2000; 21:230-3.
51. Tirelli G, D'Orlando E, Giacomarra V, Russolo M. Benign positional vertigo without detectable nystagmus. *Laryngoscope* 2001; 111:1053-6.
52. Massoud EA, Ireland DJ. Post-treatment instructions in the nonsurgical management of benign paroxysmal positional vertigo. *J Otolaryngol* 1996; 25:121-5.
53. Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol* 1980; 106:484-5

- 54.** Sato S, Ohashi T, Koizuka I. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo patients with movement disability. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30:53-6.
- 55.** Banfield GK, Wood C, Knight J. Does vestibular habituation still have a place in the treatment of benign paroxysmal positional vertigo? *J Laryngol Otol* 2000; 114:501-5.
- 56.** 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 .
- 57.** Fujino A, Tokumasu K, Yosio S, Naganuma H, Yoneda S, Nakamura K. Vestibular training for benign paroxysmal positional vertigo. Its efficacy in comparison with antivertigo drugs. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120:497-504.
- 58.** Macias JD, Lambert KM, Massingale S, et al. Variables affecting treatment in benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 2000; 110:1921-4.
- 59.** Larnes LS, McClure JA. Posterior semicircular canal occlusion in the normal hearing ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104:52-7.
- 60.** Parnes LS. Update on posterior canal occlusion for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29:333-42.
- 61.** Gacek RR. Technique and results of singular neurectomy for the management of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol Stockh* 1995; 115:154-7.
- 62.** Leuwer RM, Westhofen M. Surgical anatomy of the singular nevre. *Acta Otolaryngol* 1996; 116:576-80.
- 63.** Walsh RM, Bath AP, Cullen JR, Rutka JA. Long- term results of posterior semicircular canal occlusion for intractable benign paroxysmal positional vertigo. *Clin Otolaryngol* 1999; 24:316-23.
- 64.** Parnes LS, McClure JA. Posterior semicircular canal occlusion in the normal hearing ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104:52-7.
- 65.** Parnes LS, McClure JA. Effect on brainstem auditory evoked responses of posterior semicircular canal occlusion in guinea pigs. *J Otolaryngol* 1985; 14:145-50.

- 66.** Agrawal SK, Parnes LS. Human experience with canal plugging. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 942:300-5.
- 67.** Balzan AP, Rutka JA. Non- ampullary plugging of the posterior semicircular canal for benign paroxysmal positional vertigo. *J Laryngol Otol* 1991; 105:901-6.
- 68.** Dingle AF, Hawthorne MR, Kumar BU. Fenestration and occlusion of the posterior semicircular canal for benign positional vertigo. *Clin Otolaryngol* 1992; 17:300-2.
- 69.** Hawthorne M, el-Naggar M. Fenestration and occlusion of posterior semicircular canal for patients with intractable benign paroxysmal positional vertigo. *J Laryngol Otol* 1994; 108:935-9.
- 70.** Anthony PF. Partitioning the labyrinth for benign paroxysmal positional vertigo: clinical and histologic findings. *Am J Otol* 1993; 14:334-42.
- 71.** McClure JA. Horizontal canal BPV. *J Otolaryngol* 1985; 14:30-5.
- 72.** Fife T. Recognition and management of horizontal canal benign positional vertigo. *Am J Otol* 1998; 19:345-51.
- 73.** Korres S, Balatsouras DG, Kaberos A, Economou C, Kandiloros D, Ferekidis E. Occurrence of semicircular canal involvement in benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2002; 23:926-32.
- 74.** Nuti D, Vannucchi P, Pagnini P, Benign paroxysmal positional vertigo of the horizontal canal: a form of canalolithiasis with variable clinical features. *J Vestib Res* 1996; 6:173-84.
- 75.** Pagnini P, Nuti D, Vannucchi P. Benign paroxysmal vertigo of the horizontal canal. *Otorhinolaryngol* 1989; 51:161-70.
- 76.** Casani AP, Giovanni Vannucci G, Fattori B, Berrettini S. The treatment of horizontal canal positional vertigo: our experience in 66 cases. *Laryngoscope* 2002; 112:172-8.
- 77.** Sekine K, Takao I, Koji N, et al. Dynamics of the vestibulo- ocular reflex in patients with the horizontal semicircular canal variant of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:587-94.
- 78.** Strupp M, Brandt T, Steddin S. Horizontal canal benign paroxysmal positioning vertigo: reversible ipsilateral caloric hypoexcitability caused by canalolithiasis? *Neurology* 1995; 45:2072-6.

- 79.** Vannucchi P, Giannoni B, Pagnini P. Treatment of horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res* 1997; 7:1-6.
- 80.** Baloh RW, Jacobsen K, Honrubia V. Horizontal semicircular canal variant of benign positional vertigo. *Neurology* 1993; 43:2542-9.
- 81.** Lempert T, Tiel-Wilck K. A positional maneuver for treatment of horizontal-canal benign positional vertigo. *Laryngoscope* 1996; 106:476-8.
- 82.** Epley JM. Positional vertigo related to semicircular canalithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112:154-61.
- 83.** Appiani GC, Catania G, Gagliardi M. A liberatory maneuver for the treatment of horizontal canal paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2001 ;22: 66-9.
- 84.** Crevits L. Treatment of anterior canal benign paroxysmal positional vertigo by a prolonged forced position procedure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:779-81.
- 85.** Herdman SJ, Tusa RJ. Complications of the canalith repositioning procedure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:281-6.
- 86.** Brantberg K, Bergenius J. Treatment of anterior benign paroxysmal positional vertigo by canal plugging: a case report. *Acta Otolaryngol* 2002; 122:28-30.
- 87.** Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA, Rudge P, Thilo KV. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 366-72.
- 88.** Rahko T. The test and treatment methods of benign paroxysmal positional vertigo and an addition to the management of vertigo due to the superior vestibular canal (BPPV- SC). *Clin. Otolaryngol* 2002; 27:392-95.
- 89.** Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med*. 1989; 82:747-752.
- 90.** Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol*. 1998; 201:1203-1209.
- 91.** Halliwell B., Gutteridge JMC. Free radicals, other reactive species and disease. *Free Radicals In Biol And Med*. 2001; 617-735.
- 92.** Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans*. 2007; 35:1147-50.

- 93.** Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 15:1-15.
- 94.** Ghiselli A, Serafini M, Natella F et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status. Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000; 29:1106-14.
- 95.** Psotova J, Zahalkova J, Hrbac J. Determination of total antioxidant capacity in plasma by cyclic voltammetry. *Biomed Papers* 2001; 45:81-83.
- 96.** Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorusfluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946; 164:271–89.
- 97.** Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenylphosphate (E600) and its identity with the A- esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53:117–24.
- 98.** Thomas M, Lambertus JH, Roest M, Stalenhoef AFH. The story of PON1: how an organophosphate hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med* 2006; 64:34–8.
- 99.** La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Paromo S, Sorenson RC, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999; 119–120:379–88.
- 100.** Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:473–80.
- 101.** Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, et al. Human paraoxonase- 3 is an HDL- associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase- 1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:542–7.
- 102.** Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR, Navab M, et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2001; 276:44444–9.
- 103.** Harel M, Brumshtein B, Meged R, et al. 3- D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007; 58:347–53.

- 104.** Aviram M, Rosenblat M. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26:892–904.
- 105.** Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Akut ve kronik inflamasyon. In: Çevikbaş U (eds). *Temel patoloji*. 6. baskı. İstanbul: Elma Basım, 2000: 26-45.
- 106.** Yalçın AD, Gürsoy B. Sepsis immünopatogenezi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 5:25-29.
- 107.** Duff GW. Cytokines and anticytokines. *Br J Rheumatol* 1993; 32:15-20.
- 108.** Rothwell NJ, Luheshi GN. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends Neurosci.* 2000; 23:618-25.
- 109.** Dinarello CA. Interleukin 1. *Cytokine & Growth factor Reviews* 1997; 8: 253-65
- 110.** Pike MC, Synderman R. Structure and function of monocytes and macrophages. In: *Arthritis and allied conditions*. Lea and Febiger 1993; 347-75.
- 111.** Madhok R, Crilly A, Watson J, et al. Serum IL- 6 levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:232-34.
- 112.** Parnes LS, McClure JA. Free floating endolymph particles: A new operative finding during posterior semicircular canal occlusion. *Laryngoscope* 1992; 102:988-92.
- 113.** McClure ES. El vertigo aural de origen exclusivamente periferico. *Rev Otorhinolaryngol* 1957; 17: 42.
- 114.** Cope S, Ryan GMS. Cervical and otolith vertigo. *S Otorhinolaryngol* 1973; 20: 434.
- 115.** Sanstrom J. Cervical syndrome with vestibular symptoms. *Acta Otolaryngol* 1962; 54: 207.
- 116.** Jiang H, Talaska AE, Schacht J, et al. Oxidative imbalance in the aging inner ear. *Neurobiol Aging* 2007; 28:1605–1612.
- 117.** Coling D, Chena S, Chia LH, et al. Age- related changes in antioxidant enzymes related to hydrogen peroxide metabolism in rat inner ear. *Neuroscience Letters* 2009; 464:22-25.
- 118.** Huang T, Chenga AG, Stupak H. Oxidative stress- induced apoptosis of cochlear sensory cells: otoprotective strategies. *Int J Devl Neuroscience* 2000; 18:259-270.

- 119.** Poirrier AL, Pincemail J, Ackerveken PVD. Oxidative stress in the cochlea: an update. *Curr Med Chem.* 2010; 17:3591-604.
- 120.** Labbe´ D, Teranishi M, Hess A, Bloch W, Michel O. Activation of caspase-3 is associated with oxidative stress in the hydroptic guinea pig cochlea. *Hearing Research* 2005; 202:21–27.
- 121.** Ohinata Y, Miller JM, Altschuler RA, Schacht J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Research* 2000; 878:163–173.
- 122.** Raponi G, Alpini D, Volontè S, Capobianco S, Cesarani A. The role of free radicals and plasmatic antioxidant in Ménière's syndrome. *Int Tinnitus J* 2003; 9:104-8.
- 123.** Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg* 2006; 16:143-152.
- 124.** Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Proinflammatory cytokine expression in the endolymphatic sac during inner ear inflammation. *J Assoc Res Otolaryngol* 2003; 4:139–147.
- 125.** McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. 1979. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113:526–530.
- 126.** Kanzaki J, Ouchi T. Steroid- responsive bilateral sensorineural hearing loss and immune complexes. *Arch Otorhinolaryngol* 1981; 230:5–9.
- 127.** Yoshida K, Ichimiya I, Suzuki M, Mogi G. Effect of proinflammatory cytokines on cultured spiral ligament fibrocytes. *Hear Res* 1999; 137:155–159.
- 128.** So H, Kim H, Lee JH, Park C, et al. Cisplatin cytotoxicity of auditory cells requires secretions of proinflammatory cytokines via activation of ERK and NF-kappaB. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007; 8:338–355.
- 129.** Tauma Z, Nawwar R, Hadi U, Hourani M, Arayssi T. The use of TNF- alfa blockers in Cogan's syndrome. *Rheumatol Int* 2007; 27:995–996.
- 130.** Crevits L, Bosman T. Migraine- related vertigo: towards a distinctive entity. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2005; 107:82–87.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BPPV:	Benign paroksizmal pozisyonel vertigo
IL- 1 beta:	İnterlökin 1 beta
IL- 6:	İnterlökin 6
PON:	Paraoksonaz
TAK:	Total antioksidan kapasite
TNF- alfa:	Tümör nekrozis faktör alfa

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Semisirküler kanalların uzaysal oryantasyonu)	8
Şekil 2 (Semisirküler kanalların ampuller uçları)	9
Şekil 3 (Posterior kanal içindeki endolenf akımının şematizasyonu)	9
Şekil 4 (Kupulolitiyazis ve kanalliyazis)	10
Şekil 5 (Dix- Hallpike manevrası)	15
Şekil 6 (Semont manevrası)	20
Şekil 7 (Epley manevrası)	21
Şekil 8 (Partikül repozisyon manevrası)	22
Şekil 9 (Serum TAK düzeylerinin karşılaştırılması)	39
Şekil 10 (Serum PON düzeylerinin karşılaştırılması)	40
Şekil 11 (Serum TNF- alfa düzeylerinin karşılaştırılması)	41
Şekil 12 (Serum IL- 1 beta düzeylerinin karşılaştırılması)	42
Şekil 13 (Serum IL- 6 düzeylerinin karşılaştırılması)	43

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (BPPV nedenleri)	13
Tablo 2 (Dix- Hallpike testi ile ortaya çıkan nistagmusun yönüne göre tutulan kanalın belirlenmesi)	16
Tablo 3 (BPPV'li hasta seçim kriterleri)	37
Tablo 4 (Serumda çalışılan oksidatif stres belirteçleri ve inflamatuvar mediatörler)	38
Tablo 5 (Hasta ve kontrol gruplarının serum TAK değerleri)	39
Tablo 6 (Hasta ve kontrol gruplarının serum PON değerleri)	40
Tablo 7 (Hasta ve kontrol gruplarının serum TNF- alfa değerleri)	41
Tablo 8 (Hasta ve kontrol gruplarının serum IL- 1 beta değerleri)	42
Tablo 9 (Hasta ve kontrol gruplarının serum IL- 6 değerleri)	43