



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KBB ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARINDA SERVİKAL
VESTİBÜLER MYOJENİK POTANSİYELLERİN (sVEMP)
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat YAMANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2014



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KBB ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARINDA SERVİKAL
VESTİBÜLER MYOJENİK POTANSİYELLERİN (sVEMP)
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat YAMANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Levent GÜRBÜZLER

TOKAT

2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince hem bilgi ve deneyimleri ile hem de hastaya insani ve mesleki açıdan yaklaşmayı bize öğreten değerli hocam Doç. Dr. Levent GÜRBÜZLER'e, ihtisasım süresince ve çalışmalarım esnasında yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Ahmet EYİBİLEN'e, eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. İbrahim ALADAĞ, Doç. Dr. Sema Koç, Yrd. Doç. Dr. Harun SOYALIÇ, Yrd. Doç. Dr. B.Tahsin SOMUK'a, tez çalışmalarım aşamasında desteklerini esirgemeyen İstatistik Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Osman DEMİR'e ve tez çalışmamda bana yardımcı olan Endokrinoloji ve Metabolizma Dalı'ndan Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK hocama saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu süre içerisinde beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve ayrıca kliniğimiz hemşirelerine,

Son olarak her şey için aileme teşekkür ederim.

Dr. Murat YAMANOĞLU

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, toplumda sık görülen otoimmün tiroid hastalıklarından hashimoto tiroiditi ile graves hastalığının, servikal vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (sVEMP) sonuçlarını değerlendirerek, ötiroid otoimmün tiroid hastalıklarının sVEMP arkına etkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza 2014 ocak ve haziran ayları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran 11 graves ve 27 hashimoto hastası ve 37 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Graves hasta grubumuzun 8'i (%72,7) kadın, 3'ü (%27,3) erkekken grubun yaş ortalaması 37,36 idi. Hashimoto tiroiditi hasta grubumuzun 25'i (%92,6) kadın, 2'si (%7,4) erkekken grubumuzun yaş ortalaması 39,78 idi. Kontrol grubunun 29'u (%78,4) kadın 8'i (%21,6) erkekken grubumuzun yaş ortalaması 35,89 idi.

Hashimoto tiroiditi, graves hastalığı ve kontrol grubu arasında sVEMP cevapları karşılaştırıldığında; sağ kulak için, p1 dalgalarının latans değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). N1 dalgaların latans değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). P1, n1 amplitüd değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Sol kulak için, p1 dalgalarının latans değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). N1 dalgalarının latans değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). P1, n1 amplitüd değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler, otoimmün tiroid hastalıklarının sVEMP sonuçlarına etki etmediğini ve sakkülokokolik yol üzerinde bir değişiklik oluşturmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: sVEMP, otoimmün tiroid hastalıkları, hashimoto tiroiditi, graves hastalığı

ABSTRACT

The purpose of this study is to evaluate the results of cervical vestibular evoked myogenic potentials (sVEMP) hashimoto's thyroiditis and graves' disease from autoimmune thyroiditis of the most common diseases and to research the impact of euthyroid autoimmune thyroiditis diseases on sVEMP arch.

In our study, 11 graves patients, 27 hashimoto patients and 37 healthy people who applied to Gaziosmanpasa University, Research and Application Hospital, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases were accepted as volunteers in between january – june 2014. Our graves patients' group consisted of 8 women (72,7%) and 3 men (27,3%) and the average of men age was 37,36. Our patient group with hashimoto's thyroiditis consisted of 25 women (92,6%) and 2 men (7,4%) and the average of age was 39,78. There were 29 women (78,4%) and 8 men (21,6%) in our control group and the average of age was 35,89.

When the replies of sVEMP were compared among the groups of hashimoto's thyroiditis, graves' disease and control, any significant difference was not observed among latency values of p1 waves for the right ear ($p>0.05$). Any significant difference was not observed among latency values of n1 waves ($p>0.05$). Any significant difference was not observed between p1 and n1 amplitude values ($p>0.05$). Any significant difference was not observed among latency values of p1 waves for the left ear ($p>0.05$). Any significant difference was not observed among latency values of n1 waves ($p>0.05$). Any significant difference was not observed between p1 and n1 amplitude values ($p>0.05$).

The information that we have obtained from this study set us thinking that the autoimmune thyroiditis disease has not an impact on sVEMP results and does not create a change on sacculocolic line.

Key words: sVEMP, autoimmune thyroiditis, hashimoto's thyroiditis, graves' disease

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	İii
ÖZET	İv
İNGİLİZCE ÖZET	V
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	Vi
KISALTMALAR	Viii
TABLolar DİZİNİ	İx
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vestibüler Sistem Embiryolojisi	3
2.2. Vestibüler Anatomi ve Fizyolojisi	3
2.2.1. Periferik Vestibüler Sistem	3
2.2.1.1. Semisirküler Kanallar	5
2.2.1.2. Otolit Organlar	6
2.2.2. Santral Vestibüler Sistem	9
2.2.2.1. Vestibülo Oküler Yollar	10
2.2.2.2. Kanal-oküler Bağlantılar	10
2.2.2.3. Otolit-oküler Bağlantılar	11
2.2.2.3. Görsel ve Proprioseptif Sinyallerin Entegrasyonu	11
2.2.2.4. Vestibülospinal yollar	12
2.2.2.5. Serebellar Vestibüler Bağlantılar	13
2.3. Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesi	14
2.3.1. Vestibüler Fonksiyon Testleri	14
2.3.2. Elektronistagmografi	15
2.3.3. Gaze testi	15
2.3.4. Sakkadik Göz Hareketleri Testi	16

2.3.5. Traking Testi	17
2.3.6. Optokinetik Test	17
2.3.7. Statik Pozisyonel Testler	18
2.3.8. Dinamik Pozisyonel Testler	18
2.3.9. Kalorik Test	19
2.3.10. Rotasyonel Vestibüler Test	20
2.3.11. Servikal Vestibüler Myojenik Potansiyeller	22
2.4. Otoimmün iç kulak hastalıkları	26
2.4.1. İmmün Mekanizmalar	28
2.4.2. Labaratuar Bulguları	28
2.4.3. Patolojik Bulgular	29
2.4.4. Tedavi	29
2.5. Otoimmün Tiroid Hastalıkları	29
2.5.1. Hashimoto Tiroiditi	30
2.5.1.1. Patogenez	30
2.5.1.2. Klinik, Tanı ve Tedavi	32
2.5.2. Graves Hastalığı	33
2.5.2.1. Patogenez	34
2.5.2.2. Graves Hastalığında Otoimmünite	35
2.5.2.3. Risk Fatörleri	37
2.4.2.4. Tedavi	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
3.1. Hasta seçimi	39
3.2. İstatistiksel yöntem	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	48
6. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

VEMP	: Vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller
sVEMP	: Servikal vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller
oVEMP	: Oküler vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller
BPPV	: Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ENG	: Elektronistagmografi
SSKD	: Süperior semisirküler kanal dehisansı
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
SKM	: Sternokleidomastoid kası
AİCA	: Anterior inferior serebellar arter
RVT	: Rotasyonel vestibüler test
TPO	: Tiroid peroksidaz
Tg	: Tiroglobülin
ANA	: Antinükleer antikor
mV	: Mikrovolt
msn	: Milisaniye
Hz	: Hertz
dB	: Desibel
ABR	: İşitsel beyin sapı cevabı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TNF	: Tümör nekroz faktör
EEG	: Elektroensefalografi

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Nitel değişkenlerin genel dağılımı	42
Tablo 2: Cinsiyetin Grup değişkenine göre dağılımı	43
Tablo 3: Cinsiyetin Grup kod değişkenine göre dağılımı	44
Tablo 4: Nicel değişkenlerin genel dağılımı	44
Tablo 5: Nicel değişkenlerin cinsiyet değişkenine göre dağılımı	45
Tablo 6: Nicel değişkenlerin grup değişkenine göre dağılımı	46
Tablo 7: Nicel değişkenlerin grup kod değişkenine göre dağılımı	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Semisirküler kanallar ampullar uçları, utrikül, sakkül, kemik labirent ve membranöz labirent	4
Şekil 2. Perilenf, endolenf ve BOS'un iç kulaktaki dağılımı	4
Şekil 3. Semisirküler kanallar ve buldukları düzlemler	5
Şekil 4: Posterior kanal içerisindeki fizyolojinin şematizasyonu	6
Şekil 5: Utrikuler ve sakküler makulanın şematik görünümü	7
Şekil 6: Periferik vestibüler organların innervasyonu	8
Şekil 7: Sakkadik göz hareketleri testi dalga traseleri	16
Şekil 8: Traking test dalga traseleri	17
Şekil 9: Sağa doğru hareket eden objeyi takip ederken sola doğru vuran nistagmus	18
Şekil 10: Sola doğru hareket eden objeyi takip ederken sağa doğru vuran nistagmus	18
Şekil 11: sVEMP testinde p1 ve n1 dalga traseleri	24
Şekil 12: Gruba ilişkin kutu grafiği	42
Şekil 13: Cinsiyete ilişkin kutu grafiği	43

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Giriş

İmmün sistem, iç kulağın kendi antijenlerine karşı antikolar oluşturarak hasar verebilir. Bu hastalıklara organ spesifik iç kulak otoimmün hastalıkları denmektedir. Otoimmünitenin primer iç kulağı etkilemesinin yanı sıra diğer sistemik otoimmün hastalıklar da iç kulağı etkileyerek otolojik semptomlar ortaya çıkarabilmektedir. İç kulağı poliarteritis nodosa, Cogan sendromu, Wegener granülomatozis, sistemik lupus eritamatozis, romatoid artrit, Behçet, relapsing perichondrotis gibi otoimmün hastalıkların yanı sıra otoimmün tiroid hastalıklarının da etkileyerek, otolojik semptomlar verdiği gösterilmiştir (1).

Otoimmün tiroid hastalıkları üzerinde yapılan çalışmalarda; meniere (2,3) ve benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) (4,5) gibi vestibüler hastalıkların normal popülasyona göre otoimmün tiroid hastalıklarında daha sık görüldüğü gösterilmiştir ve vestibüler hastalıklar otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir.

Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda meniere hastalığı, normal popülasyona göre sık görülmektedir (6). Meniere hastalığının etyolojisinde; otoimmünitenin rolü olduğunu savunan görüşler mevcut olmasına rağmen etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (7,8).

Vestibüler sistem yakın tarihe kadar sadece fizik muayene ve anamnez yardımıyla değerlendirilebilmekteydi. Bu yüzden vestibüler sistem hastalıklarının lokalizasyonu ve patolojisi hakkında güvenilir veriler elde edilememekteydi. Günümüzde gelişen teknoloji sayesinde, vestibüler sistemi objektif olarak değerlendirmemizi sağlayan test bataryaları mevcuttur. Bu test bataryalarından biri olan vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller (VEMP) testi günümüzde kullanımı zamanla yaygınlaşmakta olup kolay, hızlı ve noninvaziv bir testtir. VEMP testi sayesinde vestibüler sistemin bir kısmı hakkında objektif veriler elde edebilmekteyiz.

İlk Colebatch (9) SKM kasında vestibüler uyarılmış myojenik potansiyelleri göstererek, servikal VEMP'i (sVEMP) tanımlamıştır. sVEMP testi ile sakkül, inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler çekirdek, medyal vestibulospinal yol ve son

olarak SKM de sonlanan refleks arkı hakkında bilgi edinilmektedir. sVEMP testinde elde edilen myojenik potansiyellerin sakkül ve inferior vestibüler sinir kaynaklı olması bize lezyonun lokalizasyon tayini açısından fikir vermektedir.

Otoimmün tiroid hastalıkları toplumun %4'ünü ilgilendirmektedir. Otoimmün tiroid hastalıklarının büyük bölümünü hashimoto tiroiditi ile graves hastalığı oluşturmaktadır. Otoimmün tiroid hastalıklarının vestibüler sisteme olan etkisi, günümüzün teknolojisi ile değerlendirilerek patofizyoloji hakkında bilgi edinebilmek mümkündür.

Otoimmün tiroid hastalıklarının vestibüler sistemle olan ilişkileri değerlendirmek için, çalışmaya katılan ötiroid hashimoto tiroiditi ve graves hastalarına sVEMP testi yapıldı. Sonuçlar, kontrol grubu ile karşılaştırılarak, otoimmün tiroid hastalıklarının sVEMP testine etkisi araştırıldı.

1.2. Amaç

Bu çalışmanın amacı, toplumda sık görülen otoimmün tiroid hastalıklarından hashimoto tiroiditi ile graves hastalığının sVEMP sonuçlarını analiz ederek, ötiroid otoimmün tiroid hastalıklarının sVEMP arkına etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vestibüler Sistem Embryolojisi

Embryolojik yaşamın üçüncü haftasında makula oluşur. Makulanın üst kısmından utriküler makula, süperior semisirküler kanal ve lateral semisirküler kanal kristaları gelişir. Makulanın alt kısmından ise sakküler makula ve posterior semisirküler kanal kristası meydana gelmektedir. Onbirinci haftada sensöral hücreleri ve destek hücreleri ile birlikte vestibüler endorganların oluşumu tamamlanır. Süperior vestibüler ganglion (utrikül, süperior ve horizontal semisirküler kanallar) ve inferior vestibüler ganglion (sakkül, posterior semisirküler kanal ve koklea) Rhombensefalon lateralindeki nöral krest hücrelerinin yoğunlaşmasıyla meydana gelmektedir (10).

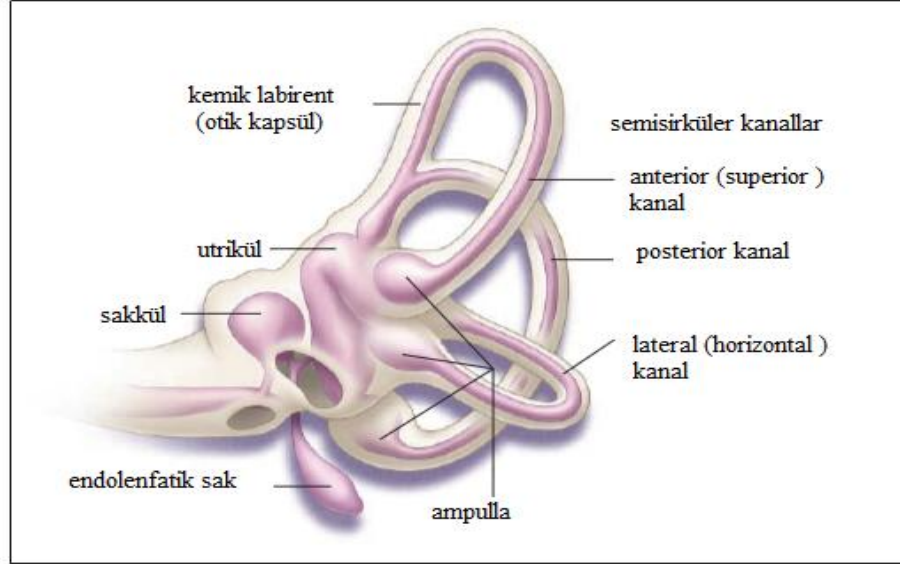
2.2. Vestibüler Anatomi ve Fizyolojisi

Periferik ve santral olmak üzere vestibüler sistem 2 kısımda incelenmektedir.

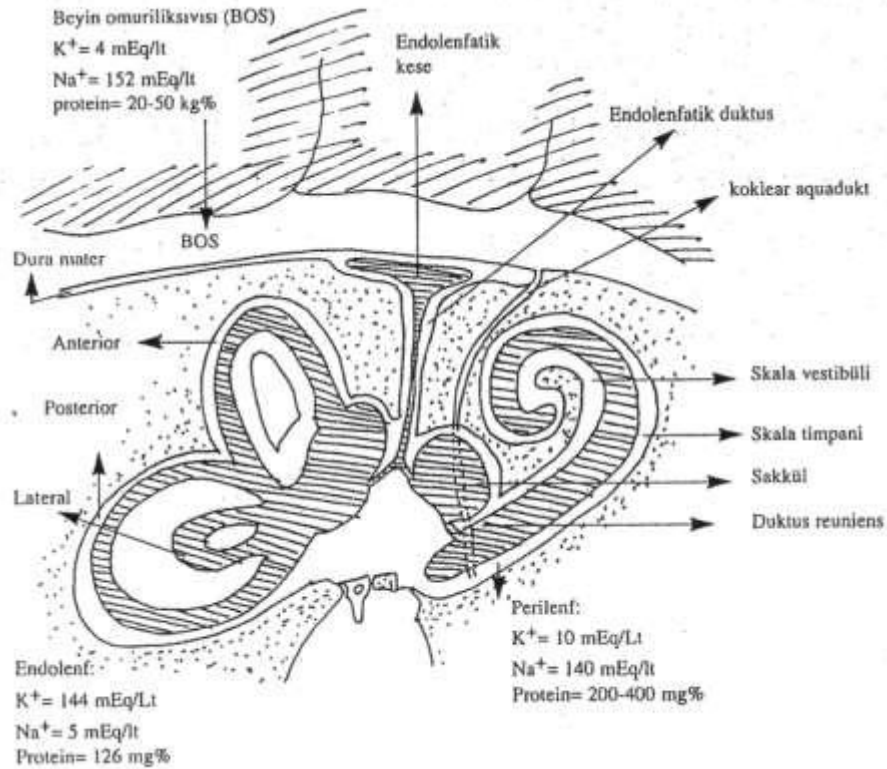
2.2.1. Periferik Vestibüler Sistem

Denge ve işitme duyusunun reseptörleri, temporal kemiğin petröz parçasında kemik labirent içerisinde bulunur. Kemik labirentin anterior bölümünü koklear parça, posterior bölümünü ise vestibüler parça oluşturmaktadır. Periferik vestibüler sistem utrikulus ve sakkülün olduğu vestibül ve vestibülün süperior ve posterolateraline açılan üç adet semisirküler kanaldan oluşur. Vestibül anteriorunda kohleanın skala vestibuli parçası ile birlikteliği mevcuttur. Kemik labirent ile membranöz labirent arasında plazmanın filtrasyonu sonucu oluşan perilenf mevcuttur. Perilenf beyin omurilik sıvısı (BOS) ile koklear akuadukt aracılığıyla bağlantılıdır. Kemik labirentin içerisinde asılı halde bulunan şekil olarak kemik labirenti takip eden membranöz labirent mevcuttur. Membranöz labirentin içerisinde endolenf bulunmaktadır. Endolenf vestibüler labirentteki dark hücreleri ve kohleada bulunan

stria vaskularisteki sekretuar hücrelerde üretilir. Endolenfin absorbe edilmesi endolenfatik kesede olur. Membranöz labirent ile kemik labirent arasında bağlantı yoktur (11).



Şekil 1: Semisirküler kanallar ampullar uçları, utrikül, sakkül, kemik labirent ve membranöz labirent (12)

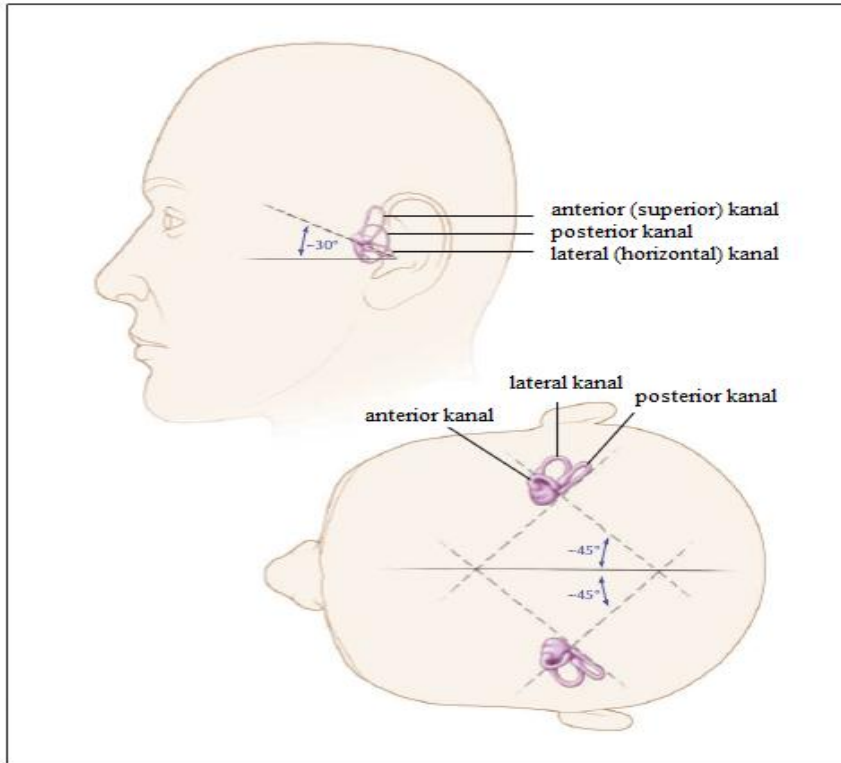


Şekil 2: Perilenf, endolenf ve BOS'un iç kulaktaki dağılımı (13)

Membranöz labirent beslenmesini labirintin arterden sağlar. Labirintin arter nadiren direk baziller arterin dallanması sonucu oluşsa da genellikle anterior inferior serebellar (AICA) arterin dalıdır. Labirintin arter iç kulağa girdiğinde ana koklear ve anterior vestibüler arter olarak iki dala ayrılır. Ana koklear arter ise esas koklear arter ve posterior vestibüler arter olarak iki dala ayrılır. Esas koklear arter spiral ganglion, baziller membran ve stria vaskularisi besler. Posterior vestibüler arter sakkülün inferioru ile posterior semisirküler kanalın ampullasını besler. Labirintin arterin dalı olan anterior vestibüler arter ise utrikul, anterior ve horizontal semisirküler kanalın ampullasını ve sakkülün bir kısmını besler (14).

2.2.1.1. Semisirküler Kanallar

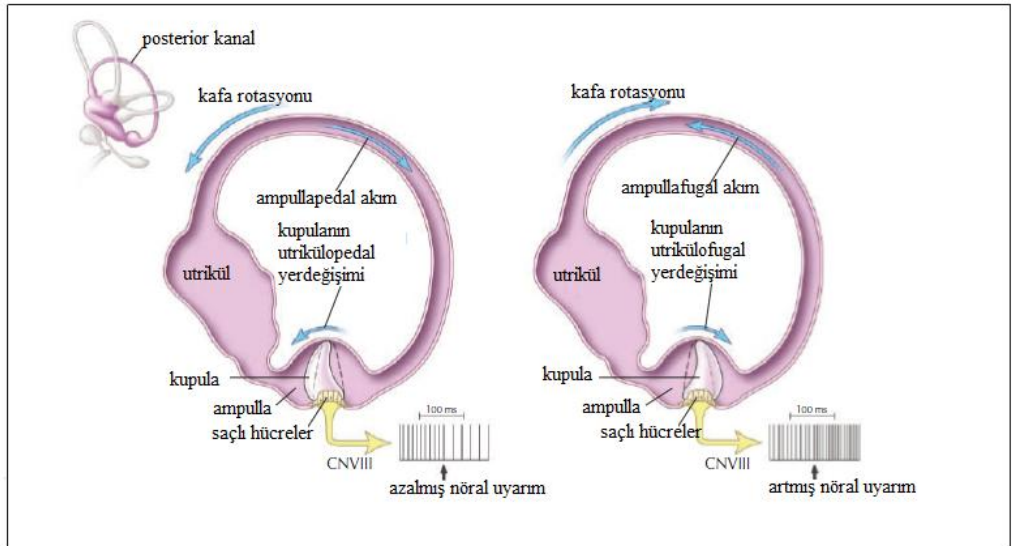
Anterior (süperior), posterior (inferior), horizontal (lateral) olmak üzere 3 tane semisirküler kanal bulunmaktadır, birbirlerine dik açı yaparlar, 1 mm kalınlığındadırlar ve 240 derece tur yapmaktadırlar. Bir uçlarında ampulla denilen genişlemeler mevcuttur. Inferior ve süperior semisirküler kanalın ampullasız ucu birleşerek ortak krus oluştururlar.



Şekil 3: Semisirküler kanallar ve buldukları düzlemler (12)

Semisirküler kanalların ampullasında krista ampullaris denilen algısal organeller mevcuttur. Kristanın üzerinde mukopolisakkarit yapıda olan kupula denen jelatinöz bir yapı vardır. Kupula ampullayı tam olarak kaplar ve ampulladan utrikule endolenf geçişini engeller, utrikul ile semisirkuler kanallar arasındaki endolenf geçişi semisirküler kanalın nonampuller bölümünden gerçekleşir. Kupula endolenf ile aynı yoğunlukta olduğundan dolayı endolenf ile eş zamanlı olarak hareket eder ve bundan dolayı yer çekiminden etkilenmeden anguler hareketleri algılar.

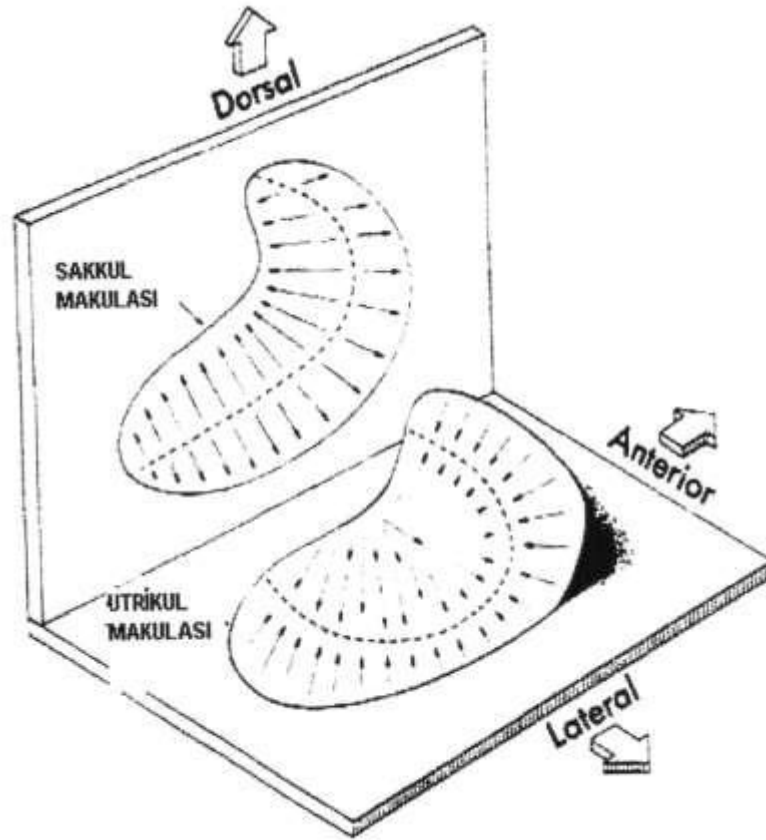
Endolenfin ampullaya doğru olan hareketine ampullapedal diğer tarafa doğru olan hareketine ise ampullofugal akım denmektedir. Krista üzerindeki tüysü hücrelerde bulunan mikrovillusların bazıları uzayarak sterosilyaları meydana getirir ve her saç hücresinde bir adet sterosilyalardan daha uzun olan kinosilyum mevcuttur. Sterosilyaların kinosilyuma doğru hareketi ile tüysü hücrelerde eksitasyona neden olurken, uzaklaşması inhibisyona neden olur. Horizontal kanalda kinosilyalar ampullaya doğru dizildiği için ampulopedal akımla uyarılır. Posterior ve anterior kanallarda kinosilyalar ampullanın tersi yönüne doğru olduğu için ampullafugal akım uyarı oluşturmaktadır (15).



Şekil 4: Posterior kanal içerisindeki fizyolojinin şematizasyonu (12)

2.2.1.2. Otolit Organlar

Otolit organlar utrikul ve sakkülden oluşur. Utrikul elips şeklindedir, sakkül ise biraz daha yuvarlak yapıda olup utrikulden küçüktür ve utrikulun daha inferiorunda bulunmaktadır. Utrikulun medial duvarında makula utrikuli mevcuttur ve buradan nervus utrikuluslar oluşur. Sakkülün medial duvarında makula sakküli mevcuttur ve buradan nervus sakküli oluşur. Sakkül ve utrikulun duktusu birleşerek endolenfatik kanalı oluşturur, endolenfatik kanal posterior semisirküler kanalla paralel seyrederek ve duranın iki yaprağı arasında seyreden endolenfatik keseye açılır.



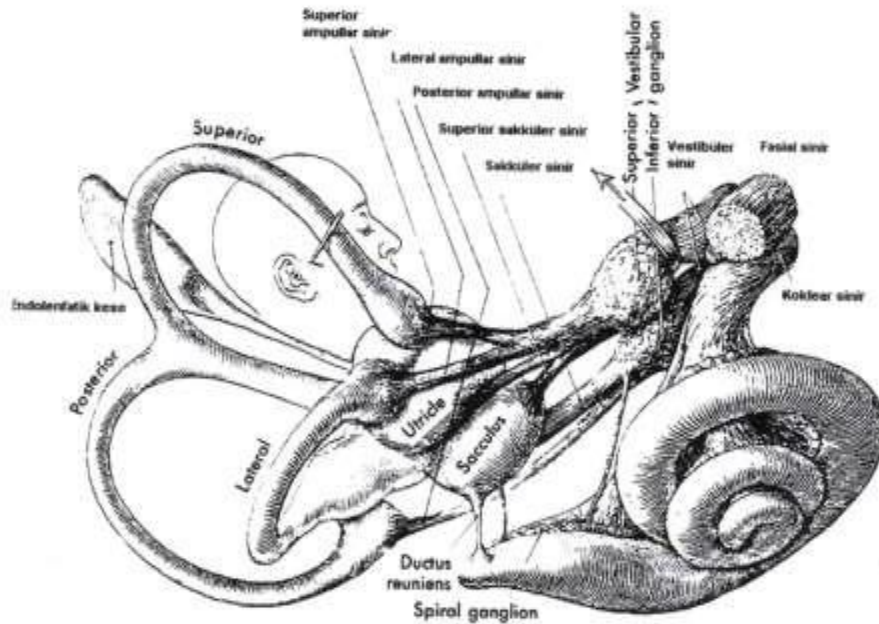
Şekil 5: Utrikuler ve sakküler makulanın şematik görünümü (16)

Otolit organlarda makula denen algılayıcı organeller mevcuttur. Makulalarda saçlı hücrelerin üzerinde yoğunluğu endolenften daha fazla olan jelatinöz nitelikte olan otolitik membran mevcuttur. Otolitik membran yoğunluğunun endolenften fazla olması nedeni ile endolenf hareketlerini daha geç yakalar ve yerçekiminden etkilenirler. Otolitik membranın üzerinde ise kalsiyum karbonat kristallerinden

oluşan otokonyalar bulunmaktadır. Utrikuler makula horizontal plandayken sakküler makula vertikal plandadır, makulalar yer çekiminden ve doğrusal hareketlerden etkilenmektedirler.

Striola denen yapılar makulaları ikiye bölmektedir. Makulalar ile birlikte striola da eğri yapıdadır, striolanın iki tarafındaki kinosilyumlar farklı yönlere doğru bakmaktadırlar, utrikuler kinosilyalar striolaya bakacak şekilde yerleşmişken sakküler kinosilyalar strioladan uzaklaşacak şekilde yerleşmişlerdir. Makulalarda simetrik yapı önemlidir. Striol ve makulanın eğri yapıda olması doğrusal bir hareketin, makulada bazı kinosilyalarda eksitasyon oluştururken, bazı kinosilyalarda inhibisyon oluşmasına neden olur, böylelikle ivmesel doğrusal hareketler makulanın uygun yerindeki tüysü hücrelerin eksitasyonu ile kodlanmış durumdadır. Sakküler makula aşağı, yukarı ivmelenmelere daha duyarlıyken, utrikuler makula öne ve arkaya karşı ivmelenmelere daha duyarlıdır (17) .

Anterior ve horizontal semisirküler kanalın kristaları, utrikuler makula ve sakkülün makulasının anterior superior parçasından gelen sinirsel uzantılar birleşerek süperior vestibüler siniri oluşturur, posterior semisirküler kanalın kristası ile sakkülün asıl parçasından gelen sinirsel uzantılar ise inferior vestibüler siniri oluşturur. İnferior vestibüler sinir ve süperior vestibüler sinir birleşerek 8. kranial sinirin denge ile ilgili komponenti olan vestibüler siniri oluşturur (18).



Şekil 6: Periferik vestibüler organların innervasyonu (16)

2.2.2. Santral Vestibüler Sistem

İnternal akustik kanal petröz kemikte bulunan tübüler bir oluşumdur. İnternal akustik kanalın anterioinferiorunda yaklaşık 30 bin lifi bulununan koklear sinir bulunurken, posteriorunda yaklaşık 20 bin lifi bulunan vestibüler sinir bulunur. İnternal akustik kanalın anteriosüperiorunda ise fasial sinir bulunur. Vestibüler sinirin bipolar ganglion hücre gövdeleri internal akustik kanalda scarpa ganglionundadır. Aferent bipolar hücreleri 2 adet vertikal kolon şeklinde yapılar oluşturur. Süperiorde organize olan lifler süperior vestibüler sinir, inferiorde organize olan lifler ise inferior vestibüler siniri oluşturur. Süperior vestibüler sinir anterior ve horizontal semisirküler kanalın kristalarının, utrikul makulasının ve sakkül makulasının anterior superior parçasının duyusunu alır. İnterior vestibüler sinir ise posterior semisirküler kanalın kristası ile sakkülün asıl parçasının duyusunu alır. Ganglion hücrelerinin periferik uzantıları vestibüler organlara uzanırken santral uzantıları ipsilateral vestibüler nükleuslara uzanır. Ganglion hücrelerinin küçük bir kısmı, nükleuslara uğramadan direk serebelluma uzanan lifler gönderir (11, 19).

Deiters (lateral), medial, süperior ve inferior olmak üzere 4 adet vestibüler nükleus mevcuttur. Bunlar dördüncü ventrikülün tabanındadırlar. Utrikulus ve sakkülustan başlayan liflerin büyük bölümü lateral ve inferior nükleuslarda sonlanır. Süperior ve medial vestibüler çekirdeklere ise semisirküler kanaldan başlayan lifler uzanır. Vestibüler nükleuslar ayrıca serebellum, servikal spinal kord, retiküler formasyondan da uyarı alır. Ayrıca karşı tarafın vestibüler nükleusları arasında kontralateral bağlantılar mevcuttur. Vestibülospinal reflekslerde lateral ve inferior vestibüler nükleuslar sorumlu iken vestibülokuler refleksten süperior ve medial vestibüler nükleuslar sorumludur (20).

Lateral vestibüler nükleusun (deiters) ventral parçası vestibüloküler bağlantılarla ilgilidir ve utriküler makula ve semisirküler kanallardan direkt uyarı alır. Lateral vestibüler nükleusun dorsal parçası ise serebellum ve spinal kord ile bağlantısı mevcuttur. Dorsal parçadan çıkan aksonlar lateral vestibülospinal traktus aracılığı ile ipsilateral spinal kordun ventral boynuzuna ulaşır ve eksteremite kasları

üzerinde tonik ekstansiyona neden olur. Lateral vestibüler nükleusun dorsal parçası erekte postürde önemli role sahiptir.

Lateral vestibüler nükleusun utrikulus makulasından uyarı alan selektif nöronları baş eğmeye spesifiktir. Başın eğildiği taraftaki nöronlar eksitasyona uğrarken, diğer taraftaki nöronlar inhibisyona uğrar. Uyarının şiddeti başı eğme açısıyla doğru orantılıdır. Lateral vestibüler nükleusun dorsokaudal parçası ise serebellumda bulunan purkinje hücrelerinden direk inhibitör uyarı alır.

Medial vestibulospinal traktusu medial vestibüler nükleus oluşturur. Medial vestibüler traktus bilateral servikal korda uzanır, servikal korddan boynun kaslarını uyaran motor nöronlarla bağlantı kurar. Bunun sayesinde boyun refleks hareketlerini sağlar. Medial ve süperior vestibüler nükleuslar vestibülokuler reflekste görev alır. Baş hareketinin tersi yönünde gözlerin hareket etmesini sağlayarak uygun boyun pozisyonunda, uygun göz hareketini sağlamış olur. Süperior ve medial vestibüler nükleusların indirek vestibüloserebellar yol ile serebellumla bağlantısı mevcuttur.

Inferior vestibüler nükleus semirküler kanallar, utrikulus, sakkülüs ve serebellum vermisinden uyarı alır. Eferent lifleri vestibulospinal ve vestibüloretikuler lifleri oluşturarak vestibüler labirent ve serebellum arasında entegrasyonu sağlar.

2.2.2.1. Vestibülo Oküler Yollar

Vestibüloküler refleksi oluşturan direk yol ve indirek yol vardır. Vestibüler nükleuslar ile okulomotor nöronlar arasındaki bağlantılar direk yolu oluşturur. Retiküler cisimdeki multisinaptik bağlantılar indirek yolu oluşturmaktadır (21). Direk yolda medial longitudinal fasikulusun önemli rolü vardır. Vestibüloküler kontrol direk ve indirek yolun birlikte çalışması ile olur. Medial longitudinal fasikulus veya retiküler formasyon lezyonlarında vestibüloküler refleks azalır ama tamamen kaybolmaz. Direk yollar hızlı kontrolü sağlarken indirek yollar modulator görevi görür. Direk yol ile indirek yol kombine çalışır ve birbirlerinin tamamlayıcısıdır. İndirek yol görsel ve proprioseptif uyarıların gecikmesini sağlayarak ince göz hareketlerinin ayarlanmasına neden olur. Bu sayede uygun göz hareketlerini sağlar (21).

2.2.2.2. Kanal-oküler Bağlantılar

Semisirküler kanallardan gelen uyarılar ile göz hareketini sağlayan kaslar arasında spesifik bağlar mevcuttur. Her kanal belli kas grubunu uyarırken, belli kas grubunu inhibe eder. Bu sayede başın hareketi esnasında gözün cisim hareketinin sabit takibi sağlanmış olur. Her kanalın kendine spesifik kas ile bağlantı oluşturması BPPV de oluşan rotasyonel ve vertikal nistagmusu açıklar (22).

Horizontal Semisirküler Kanal; ipsilateral medial rektus ve kontralateral lateral rektus kasını uyarırken, kontralateral medial rektus ve ipsilateral lateral rektus kasını inhibe eder. Posterior Semisirküler Kanal; ipsilateral süperior oblik ve kontralateral inferior rektus kasını uyarırken, ipsilateral inferior oblik ve kontralateral süperior rektus kasını inhibe eder. Süperior Semisirküler Kanal; ipsilateral süperior rektus ve kontralateral inferior oblik kasını uyarırken, ipsilateral inferior rektus ve kontralateral süperior oblik kasını inhibe eder.

Horizontal kanalın kristasının oluşturmuş olduğu vestibülokuler refleks horizontal pozisyonda başın dönüş yönünün tersine göz hareketlerinin oluşmasını sağlar, anterior kanalın kristasının oluşturmuş olduğu vestibülokuler refleks gözlerin yukarı ve ters yöne hareketini sağlar, posterior kanalın oluşturmuş olduğu vestibülokuler refleks ise gözlerin aynı tarafa ve aşağıya doğru bakmasını sağlar (23).

2.2.2.3. Otolit-oküler Bağlantılar

Sakkül ve utrikul kaynaklı oluşan eksitasyon semisirküler kanallara oranla daha belirsizdir. Makuler tüy hücrelerinin farklı yönlere göre spesifik bölgelerinin uyarılmasından dolayı oluşan göz hareketleri doğal hareketler değildir. Makula lezyonlarında sıklıkla vertikal veya vertikal rotatuar nistagmus görülmektedir (24).

2.2.2.3. Görsel ve Proprioseptif Sinyallerin Entegrasyonu

Başın hareketi esnasında görüntünün stabilizasyonu; görsel, proprioseptif ve vestibüler sistemlerin koordineli çalışmasıyla olur. İkincil vestibüler nöronlar primer vestibüler sinyallerin yanı sıra görsel ve proprioseptif uyarıları da alır. Böylelikle vestibüler nükleuslar vestibüler refleksler için bir durak vazifesinden ziyade sensörimotor integrasyon merkezi görevi görür.

Serebellumun flokkulonodüler lobda bulunan purkinje hücreleri; vestibüler uyarılar ile görsel sinyalleri birbirleri ile karşılaştırarak vestibüler nükleuslara sinyal gönderir. Purkinje hücrelerine gelen sinyallerde çelişki varsa purkinje hücreleri koordinasyonu sağlayarak vestibüler nükleuslara sinyal gönderir. Böylece vestibüler yanıt vestibüler nükleus düzeyinde değiştirilmiş olur (25).

Boyun proprioseptif uyarıları C1-C3 vertebraların ligaman ve eklemlerindeki reseptörlerden başlar ve kontralateral vestibüler nükleuslardaki kanal-okuler yollar ile ilişkili yolları aktive eder. Hayvanlarda lokal anestezi blok veya kök kesisi ile yapılan proprioseptif sinyallerin blokajı sonrası nistagmus görülürken insanlarda görülmemektedir. Bunun nedeni ise insanlarda labirintin uyarının proprioseptif uyarıya göre çok daha güçlü olmasıdır (26).

2.2.2.4. Vestibülospinal yollar

Ön boynuz hücreleri ile sekonder vestibüler nöronlar arasındaki bağlantıyı, retikulospinal traktus, lateral vestibülospinal traktus ve medial vestibülospinal traktus sağlar. Lateral vestibülospinal traktus ve medial vestibülospinal traktus direk vestibüler nükleuslardan başlarken, retikulospinal traktus retiküler formasyondan başlar. Üç yolun da serebellumla yakın ilişkisi mevcuttur.

Otolitik kaynaklı tonik refleksler lineer ivmelenme sonrası oluşur ve ağırlıklı olarak lateral vestibülospinal traktus aracılığıyla iletilir. Lateral vestibülospinal traktusun liflerinin çoğu, lateral vestibüler nükleustan köken alır. Lateral vestibülospinal traktusun rostroventral bölgesi servikal korda uyarı gönderirken, dorsokaudal bölgesi lumbosakral bölgeye uyarı gönderir. İntermediat bölgedekiler ise torakal korda uyarı gönderirler. Bölgeler arasında yaygın bağlantılar

mevcuttur. Lateral vestibülospinal traktus genel olarak ipsilateral seyreder. Küçük bir kısmı, spinal ventral gri komissür aracılığıyla kontralateral gri cevhere uzanır. Lateral vestibülospinal traktus kaynaklı aksonlar lamina 7 ve 8 de sonlanır. Lateral nükleus uyarıldığında ipsilateral ekstansör alfa ve gama motor nöronlarını monosinaptik bağlantıyla uyarırken kontralateral fleksör motornöronlar disinaptik bağlantıyla inhibisyona uğratır.

Medial vestibülospinal traktusa ait lifler, medial vestibüler nükleustan başlar ve medulla spinalise desendan medial longitudinal fasikulus arcalığıyla girer. Medial vestibülospinal traktusun lifleri ventral funikulusta midtorasik düzeye kadar iletilir. Servikal kordların çoğunda lamina 7, 8, 9'un internöronlarında sonlanır. Medial vestibülospinal traktusun kontralateral bağlantıları başın uzayda stabilizasyonunu sağlayan vestibülokolik reflekslerde görev alır. Ayrıca gözün konumunu servikal korda ileterek boyun, vestibüler ve okuler entegrasyonunu sağlar.

Retikülospinal traktus diğer vestibülospinal yolların aksine vestibüler nükleuslardan değil bulber retiküler formasyondan başlar. Retikülospinal traktusun gigantocellularisinin ve pontis kaudalisinin spinal korda inen uzun lifleri mevcuttur. İpsilateral ve kontralateral lifleri spinal kordda gri cevherde lamina 7 ve 8'de sonlanır. Pontomedüller retiküler formasyo hem fleksör hem ekstansör motor nöronlarda inhibisyona neden olur. Retiküler formasyonun lateral ve rostral bölgelerinin aksonları kısıdırlar, medulla spinalise lif göndermezler, multisinaptik bağlantılarla stimulasyonu, inhibisyondan ziyade fasilitasyona neden olurlar. Retiküler formasyoya vestibüler nükleuslar haricinde başka yapılar da akson göndermektedir (27).

2.2.2.5. Serebellar Vestibüler Bağlantılar

Serebellumun orta hattı veya spinal serebellumun lifleri ile lateral vestibülospinal ve retikülospinal traktusu oluşturan lifler arasında bağlantılar mevcuttur. Vermian korteks ve fastigial nükleuslar somatopik bir organizasyon oluşturularak lateral nükleusa uyarı gönderirler. Vermian korteks lateral vestibüler nükleusa direk projeksiyonlarla bağlantı kurarken, fastigial nükleus lateral vestibüler nükleusa indirek projeksiyonlarla bağlantı kurar. Sekonder vestibüler nöronlardan,

spinal korddan, pontomedüller retiküler formasyondan serebellar vermis ve fastigial nükleuslara uyarı gelir. Vestibüler retiküler ve serebellar bağlantılardan oluşan kapalı devre lokomasyonun ince ayarı ve dengede önemli rolü mevcuttur (27).

2.3. Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesi

Denge bozukluğu acilde sık karşılaştığımız bir durumdur. Denge bozukluğunda tanı koymak için anamnezin iyi alınması gerekir. Dizziness ve vertigo ayırıcı tanısını yapamadığımız durumlarda ise bazı testler bize yardımcı olmaktadır.

Dizziness ve vertigo birbirleriyle karışabilen kelimelerdir. Dizziness mekan oryantasyonunun bozulması, hastanın kendini boşluktaymış gibi hissetmesine denir. Dizziness şikayeti olan hastada baş boşluktaymış hissi, göz kararması, düşmeye meyil, yerin ayağının altından kayma hissi, yürürken ayağın boşluğa gelmesi gibi semptomlar mevcuttur. Dizziness vestibulokuler refleks bozukluklarında görüldüğü gibi vestibülospinal refleks bozukluklarında da görülür. Dizzinessın kaynağı tüm vücut olabilir ve dizziness ile gelen hastaya multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Vertigo bir çeşit hareket halusinasyonudur. Hasta eşyaların gerçekte hareket etmediği halde onların hareket ettiğini, çevrenin döndüğünü, gözlerini kapadığı zamansa kendisinin döndüğünü hisseder. Baş hareketleriyle vertigonun şiddetinde artma olur, dakikalar içinde azalır, bulantı ve kusma olur, hasta günlük işlerini yapamaz. Vertigoda patoloji periferik vestibüler sistemdedir.

Vertigonun tek objektif bulgusu nistagmustur. Nistagmus konjenital veya akkiz olabilir. Hasta konjenital nistagmusa uyum sağladığı için görme ile ilgili şikayeti yoktur. Konjenital nistagmusun hızlı ve yavaş fazı yoktur ve amplitudları düşüktür.

Akkiz nistagmuslar periferik vestibüler sistem veya santral sinir sistem kaynaklı olabilir. Hızlı ve yavaş fazı mevcuttur. Yavaş fazı oküler kaslar oluştururken hızlı fazı beyin oluşturur. Açılı olarak uç noktaya bakılırsa gözler uzun süre bu pozisyonda kalamaz ve mediale gelir daha sonra tekrar uç noktaya döner buna fizyolojik spontan nistagmus denir. Başın ani hareketleri ile oluşan nistagmusa ise pozisyonel nistagmus denir. Pozisyonel nistagmusta 1-10 sn arasında latent süre mevcuttur, genellikle 1 dakikadan kısa sürer, hareket tekarlandıkça nistagmus

yorulur ve şiddetini kaybeder, genellikle horizontorotatuardır, bazen sadece rotatuar özellik gösterebilir.

2.3.1. Vestibüler Fonksiyon Testleri

Vestibüler fonksiyon testleri vestibüler sistemin laboratuvar ortamında uyarılarak vestibüler ve santral sinir sisteminin eferent cevabını değerlendiren elektrofizyolojik ölçümlerdir.

Bu testler sayesinde patolojinin periferik veya santral kaynaklı olduğu, etkilenen taraf, vestibüler organda kısmi veya total fonksiyon kaybı olup olmadığı ve kompanzasyon hakkında bilgi edinilebilir.

2.3.2. Elektronistagmografi

Kornea elektriksel olarak pozitif yüklüken retina negatif yüklüdür. Elektronistagmografinin (ENG) çalışma prensibi kornea ve retina arasındaki 1mV'luk elektriksel farkı, göz çevresine yerleştirilen elektrodlar sayesinde farkedip göz hareketleri hakkında bilgi almaktır. Vestibüler sistemin ayrıntılı muayenesi için fiksasyonun ortadan kaldırılması gerekir, bunun için frenzel gözlüğü veya gözlerin kapatılması gereklidir. Gözler kapalı iken ENG ile kayıt alınabilir. ENG ile vertikal ve horizontal göz hareketlerinin tespiti mümkündür. Ancak görmeyen insanlarda retina ile kornea arasında elektriksel fark olmadığı için ENG ile göz hareketleri tespit edilemez. Rotasyonel hareketler ENG ile tespit edilemez, rotasyonel hareketlerin tespiti için ya çıplak gözle bakılmalı ya da göz hareketlerinin kaydedildiği Video ENG yapılmalıdır. ENG ile vestibülospinal yollar değerlendirilemez (28).

ENG test bataryasının içinde gaze testi, sakkadik göz hareketleri testi, tracking testi, optokinetik test, statik ve dinamik pozisyon testleri ve kalorik test bulunur. ENG testi bu testlerin bütün olarak değerlendirilmesinden oluşur. Pozisyonel testler ve kalorik testler periferik vestibüler sistem hakkında bilgi verirken diğer testler santral vestibüler sistem hakkında bilgi verir.

2.2.3. Gaze testi

Hasta oturur pozisyonda iken önce karşıya sonra 20 derece sağa ve 20 derece sola bakılarak yapılır. Test hem gözler kapalıyken hem de açıkken yapılmalıdır. Periferik lezyonlarda optik fiksasyon sonrası nistagmusun şiddetinde azalma olurken santral lezyonlarda şiddetinde değişme olmaz.

Gaze testinde yönü sabit horizontal nistagmus oluyorsa; nistagmusun vurduğu taraftaki periferik vestibüler sistemin hiperfonksiyonel olduğu ya da karşı taraf vestibüler sistemin hipofonksiyonel olduğu anlamına gelir. Video-ENG de gaze testinde rotatuar nistagmus oluşuyorsa gene periferik vestibüler sistemin etkilendiğini düşündürmektedir.

Nistagmus hastanın baktığı tarafa doğru yön değiştiriyorsa veya vertikal ise lezyonun santral kaynaklı olduğu düşünülmelidir (29).

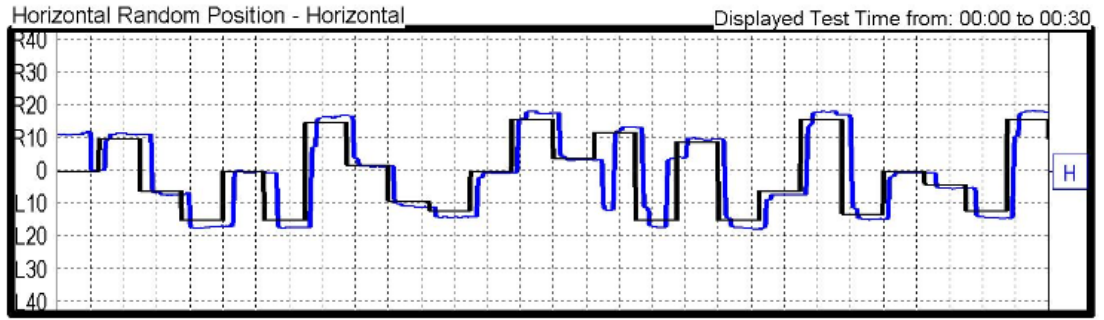
Barbiturat, fenitoin, karbamezapin ve alkol gibi maddelerin kullanımında fiksasyon azabilir veya yön değiştiren nistagmus oluşabilir.

2.3.4. Sakkadik Göz Hareketleri Testi

Test oturur pozisyonda baş doğal konumunda yapılır. Hastadan, karşısındaki barda 20 derece sağda ve 20 derece solda sırayla yanan lambaları ani göz hareketleri ile takip etmesi istenir. İstemli hareket frontal lob kontrolündedir. İstemsiz yatay sakkadik hareketlerden pontin paramedian retiküler formasyon sorumlu iken istemsiz dikey sakkadik hareketlerden pretektal bölge sorumludur.

Serebellar lezyonlarda göz odaklanırken, cisimden daha fazla açılma göstererek hipermetrik dismetri oluşur. Beyin sapı, bazal gangliyonlar veya frontoparietal bölgeyi ilgilendiren lezyonlarda ise hipometrik dismetri olur. Periferik vestibüler lezyonlarda genelde sakkadik testlerde dismetri gözlenmez (30).

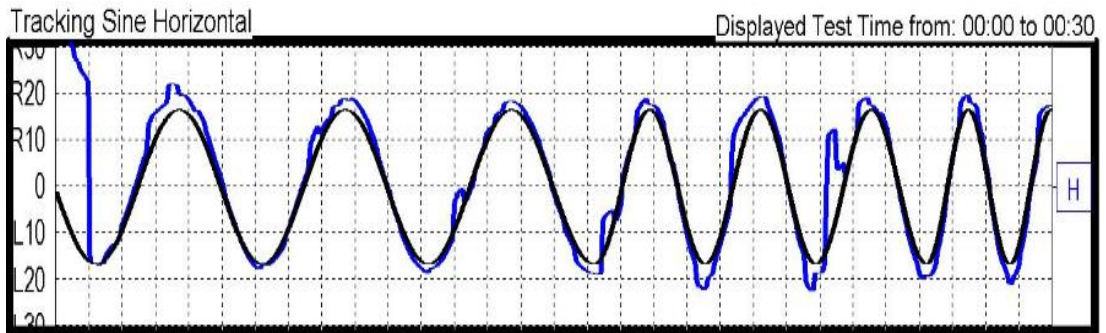
Beyin sapı lezyonlarında veya myastenia graves gibi okuler myopatilerde sakkadik hareket hızı yavaşlar ve genelde 350 msn'den uzundur.



Şekil 7: Sakkadik göz hareketleri dalga traseleri

2.3.5. Traking Testi

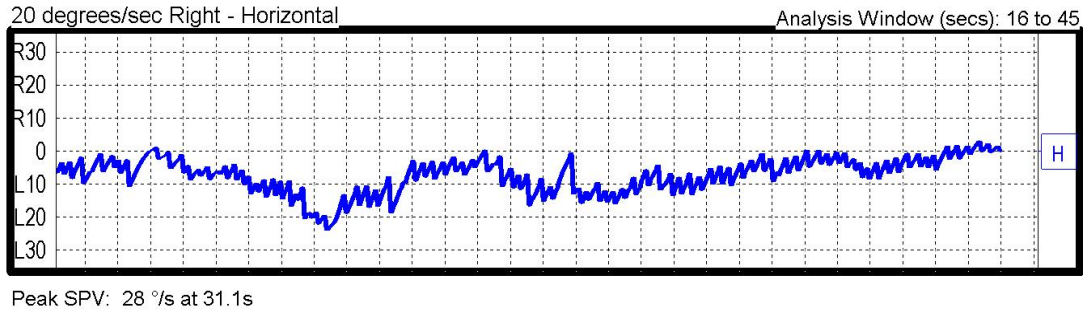
Test oturur ve baş doğal pozisyondayken yapılır. Hastaya sarkaç şeklinde sinüzoidal hareket eden obje takip ettirilir. Görsel duyunun ve santral sinir sistemin koordineli çalışmasıyla smooth pursuit hareketi oluşur. Düşük hızlı sinüzoidal harekete rağmen, sakkadik pursuit oluşumu serebellar patolojiyi düşündürmelidir. Akut periferik vestibüler lezyonlarda spontan nistagmuslar sakkadik pursuit izlenimi verir. Santral lezyonlardan ayırımı spontan nistagmusun tespiti ile yapılır. Yaşlılık, ilaç kullanımı hastanın kooperasyonunun az olması smooth pursuitin bozuk olmasına neden olabilir.



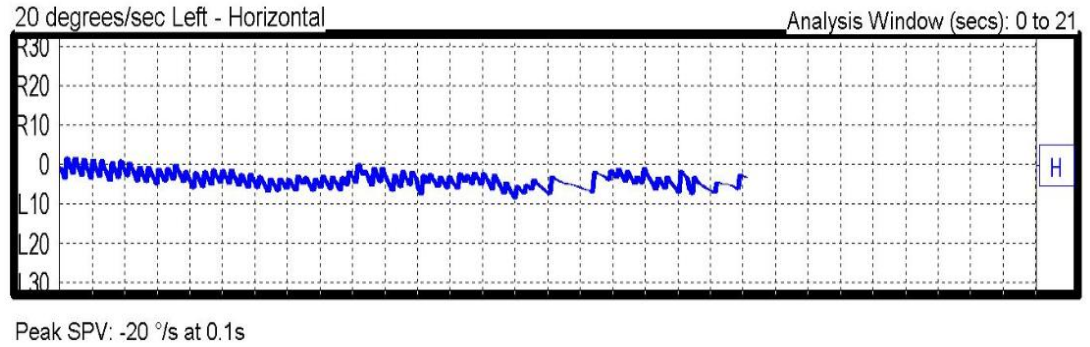
Şekil 8: Traking test dalga traseleri

2.3.6. Optokinetik Test

Oturur ve baş doğal pozisyonda yapılır. Bir bar üzerinde sabit hızla hareket eden ışık takip ettirilir. Sağdan sola doğru olan hareketi takip ederken oluşan sağa vuran nistagmus ile soldan sağa doğru olan hareketi takip ederken oluşan sola vuran nistagmus benzer morfolojide ve simetrik olmalıdır. Aynı şekilde yukarıdan aşağı ve aşağıdan yukarıya doğru hareket eden ışığı takip ettirilerek vertikal optokinetik nistagmuslara bakılabilir. ENG' de sadece optokinetik teste bozulma mevcutsa serebral korteks patolojileri düşünülmelidir (31).



Şekil 9: Sağa doğru hareket eden objeyi takip ederken sola doğru vuran nistagmus



Şekil 10: Sola doğru hareket eden objeyi takip ederken sağa doğru vuran nistagmus

2.3.7. Statik Pozisyonel Testler

Otururken, sırt üstü yatarken, sağa bakarak sırtüstü uzanırken, sola bakarak sırtüstü uzanırken olmak üzere statik pozisyonel testler dört pozisyonda yapılır. Sağlıklı kişide nistagmus olmamalıdır (32). Dik pozisyonda nistagmus oluyorsa

spontan, sırtüstü yatariken nistagmus oluyorsa pozisyonel nistagmus denir. Pozisyona göre yön değiştireyorsa yön değıştiren, değıştirmiyorsa sabit yönlü pozisyonel nistagmus denir. Nistagmusun hızlı fazının yönü yer çekimine doğru değışiyorsa geotropik ters yöne doğru değışiyorsa ageotropik nistagmus denir. Sabit yönlü ve geotropik nistagmus periferik vestibüler sisteme ait lezyonları düşündürürken, ageotropik nistagmusta santral lezyonlar da düşünlmelidir.

2.3.8. Dinamik Pozisyonel Testler

Barany, Dix ve Hallpike mavevralarını tanımlamıştır (33). Dix Hallpike manevrasında hasta oturur pozisyona getirilir ve baş 45 derece sağa bakacak şekilde yatırılarak baş ekstansiyona getirilir, ardından tekrar oturur pozisyona getirilir. Son olarak hasta 45 derece sola bakacak şekilde tekrar yatırılır ve baş ekstansiyona getirilir, ardından oturur pozisyona geçilir. Sağlıklı kişilerde nistagmus gözlenmez. Periferik lezyonu olanlarda 20 sn'den kısa süren nistagmusun gözlenmediği latans süresi mevcuttur. Santral lezyonu olanlarda latans süresi olmaz. Periferik lezyonu olanlarda nistagmus süresi 60 sn'yi genelde geçmez 60 sn'den uzun sürmesi santral patoloji lehinedir. Periferik lezyonu olanlarda oturur pozisyona geçildiğinde şiddetinin ve süresinin daha az olduğu ters yöne revers nistagmus gözlenir. Revers nistagmus santral lezyonlarda görülmez. Periferik lezyonu olanlarda lezyon tarafına tekrar yatırıldığında nistagmusun şiddeti ve süresi azalır buna yorulma denir, santral patolojisi olanlarda ise yorulma gözlenmez.

2.3.9. Kalorik Test

Bu test lateral semisirküler kanal yere paralel pozisyondayken yapılır, bunun için hasta sırtüstü uzanırken kafası 30 derece fleksiyona getirilir. Dış kulak yoluna hava veya su verilerek yapılabilir. İlk olarak dış kulak yoluna 30 derece uyarı verilir. Ardından en az beş dakika beklemek şartıyla 44 derece uyarı verilir. Ardından işlem diğer kulağa yapılır. Normalde nistagmus sığağı sever, 44 derece uyarı ile nistagmus uyarılan tarafa doğru olurken 30 derece uyarılan kulağın karşı tarafına doğru olur. Uyarının 60 ve 90'inci saniyesinde nistagmus en şiddetli seviyesine ulaşır (34).

Kalorik test ile lateral semisürküler kanal hakkında bilgi edinilebilir. Jongkees formülüne göre kanal parazisi ve yön üstünlüğü hakkında bilgi edinilebilir.

Jongkees formülüne göre kanal parrezisi, sol sıcak ve soğuk nistagmusların toplamı ile sağ sıcak ve soğuk nistagmusların toplamı arasındaki farkın sağ sıcak ve soğuk, sol sıcak ve soğuk nistagmusların toplamının birbirine oranının 100 ile çarpılmasıdır. Kulaklar arasındaki fark 20'den fazlaysa anlamlıdır.

Jongkees formülüne göre yön üstünlüğü sol soğuk ile sağ sıcak nistagmusların toplamı ile sağ soğuk ve sol sıcak nistagmusların toplamı arasındaki farkın sol sıcak ve soğuk, sağ sıcak ve soğuk nistagmusların toplamının birbirine oranının 100 ile çarpılmasıdır. 30'dan fazlaysa anlamlıdır. Spontan veya pozisyonel nistagmusların yön üstünlüğüne etkisi mevcuttur. Yön üstünlüğü tek başına lokalizasyon tayini açısından yetersizdir.

2.3.10. Rotasyonel Vestibüler Test

Rotasyonel vestibüler testin (RVT) klinik olarak ilk uygulamalarını 1907 yılında Barany yapmıştır. İlk uygulamalarda hasta sandalyeye oturtulup manuel olarak döndürülmesi sağlanıyordu. Oluşan nistagmusun karakteri ve süresi direk gözlem ile not alınıyordu. Günümüzde ise ENG ve Video ENG nin gelişmesi ile kayıtlar otomatik alınmakta koltukların ise bilgisayar kontrolünde otomatik olarak hareketi sağlanmaktadır. RVT'nin tek başına klinik uygulanmasından ziyade diğer test bataryaları ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

RVT ile iki labirentin birlikte oluşturduğu cevaplar analiz edilmektedir. Rotasyon hareketleri ile periferel vestibüler organlar uyarılarak, oluşturdukları vestibüloküler refleksler değerlendirilir. Vestibüloküler refleks başın bir yöne 30 dereceye kadar olan çevirmelerinde, semisirküler kanalların süperior vestibüler siniri uyarılmasıyla gözün ters yöne hareketini sağlar. Bu refleks sayesinde cisimlerin görüntüsünün iz düşümünün fovea üzerinde sabit kalması sağlanır. Ancak 30 dereceden fazla olan baş hareketlerinde görüntü foveadan kayar. Bunun sonucu olarak gözlerde hızlı bir düzeltme hareketi olur. Biz bu düzeltme hareketini nistagmus olarak görürüz. RVT testinde hastanın çevrildiği tarafa doğru olan nistagmuslar görülmektedir.

RVT test bataryasında sinüzoidal rotasyon, step testi, baş rotasyon testi, optokinetik sonrası nistagmus testi bulunmaktadır. Bu testlerde farklı uyarılara vestibüler sistemin cevabı bakılır.

Sinüzoidal rotasyon

Sinüzoidal rotasyon testi vizüel fiksasyonu kaldırmak için karanlık ortamda ve vizüel fiksasyonu değerlendirmek için aydınlık ortamda hasta ile aynı açı ve doğrultuda hareket eden cisme baktırılarak yapılır. Rotasyon sandalyesi, sinüzoidal ritimle farklı ivmeler ve farklı frekanslarla sağa sola döndürülür. Oluşan vizüel fiksasyon bu hareketlerle ortadan kalkıyorsa santral patolojiler lehine değerlendirilir (35). Sinüzoidal rotasyon testi ile ortalama kazanç, açısal faz farkı ve simetri değerlendirilir.

Oluşan vestibüloküler refleksin yavaş fazının hızıyla, rotasyon sandalyesinin hızı oranlanarak ortalama kazanç hesaplanır. Ortalama kazanç yenidoğanda 1'ken zamanla azalmaktadır. Kişiden kişiye göre değişmektedir. 0,3 altı patolojik sayılır (36). Tek taraflı vestibüler lezyonlarda ortalama kazanç normal sınırlarda iken bilateral lezyonlarda normal sınırların dışına çıkar. Taşit tutması ve serebellar lezyonlarda ortalama kazanç 1'in üzerinde olabilir.

Vestibüloküler refleksin yavaş fazı sandalyenin hareketi ile ters yönlüdür. Matematiksel düzeltmeyle, açısal faz 180 derecedir. 0.01 Hz gibi düşük rotasyon hızlarında 20-50 derece gibi yüksek açısal faz kayması görülürken, daha yüksek hızlarda yapılan rotasyonlarda 0-10 derece gibi düşük açısal faz kayması gözlenmektedir. Vestibüler nörit ve vestibüler nörektomide açısal faz kayması fazladır.

Sağa ve sola doğru rotasyon ile oluşan vestibüloküler refleksin yavaş faz hızlarının birbirine oranlanması ile simetriye bakılır. Sağ ve sol vestibüloküler refleksin yavaş faz hızları arasında %15'lik fark normal olarak kabul edilir. Fark periferik vestibüler sistem hasarlarında artmaktadır. Ancak santral kompanzasyonla zamanla azalır. Simetriyle santral kompanzasyon takip edilebilir.

Step testi

Barany ilk olarak step testini uygulamaya sokmuştur. Hasta başı dik olarak rotasyon sandalyesine otutturulur. Sandalye sabit bir hıza ulaştırılır. Dönme esnasında oluşan nistagmus bittikten kısa süre sonra sandalye durdurulur ve postrotasyonel nistagmusun yavaş fazının hızına ve süresine bakılır. Postrotasyonel nistagmusun yavaş fazının hızı ile sandalyenin sabit hıza ulaştığı zamanki hızı oranlanarak ortalama kazanç hesaplanabilir. Ancak step testinde asıl önemli değer zaman sabitidir. Zaman sabitine postrotasyonel nistagmusun yavaş fazının en hızlı halinden hızının %63'üne indiği zaman aralığına bakılır. Normal değeri 13 saniyenin üzerindedir. Bu sürenin kısalması, periferik vestibüler hastalıklar için duyarlılığı yüksektir. Ancak spesifitesi düşüktür. Lezyon lokalizasyonu hakkında bilgi vermez.

Baş rotasyon testi

Baş rotasyon testi için rotasyon yapabilen sandalyeye gerek yoktur. Hastaya nistagmusun yavaş fazının hızını ölçebilecek hız sensörü olan ENG veya VENG başlığı giydirildikten sonra hastanın başı sağa ve sola hızlıca çevrilir. Rotasyon sandalyesinden daha hızlı baş çevrilebildiği için daha fizyolojik cevaplar elde edilir. Nistagmusun hareketi ile baş rotasyonu arasındaki açısal farkın artması periferik vestibüler lezyonları düşündürmektedir. Vestibülotoksik ilaçların monitorizasyonu ve periferik vestibüler lezyonlardan sonra santral kompanzasyonu değerlendirmek için kullanılabilir (37).

Optokinetik sonrası nistagmus

Optokinetik test ENG test bataryasıdır. Optokinetik sonrası test ise RVT bataryası içinde bulunur. Hasta rotasyon sandalyesiyle döndürülürken etrafındaki ışıklı objelere bakması söylenir. Daha sonra ortam karartılarak vizüel fiksasyon kaldırılır. Vizüel fiksasyon kalktıktan sonra oluşan nistagmuslar ölçülür. Optokinetik sonrası nistagmus klinik kullanıma girmemiştir (38).

2.3.11. Vestibüler Myojenik Potansiyeller (VEMP)

Vestibüler uç organların uyarılması, SKM ve ekstraoküler kaslarda refleks yanıt oluşmasına neden olur. VEMP testi ile kaslarda oluşan myojenik refleks cevap ölçülebilmektedir. VEMP testi ile vestibüler sistemin bir kısmının objektif olarak değerlendirilmesi mümkündür. VEMP testine; SKM üzerinden ölçülüyorsa servikal VEMP (sVEMP), ekstraoküler kaslar üzerinden ölçülüyorsa oküler VEMP (oVEMP) denilmektedir.

Servikal VEMP (sVEMP)

sVEMP son zamanlarda yaygın kullanılmaya başlanan noninvaziv elektrofizyolojik ölçümlerden biridir. Vestibüler sistem muayenesinde yardımcı test olarak kullanılmaktadır.

Yüksek düzeyde ses verildikten sonra oluşan sakkülokolik refleksin, SKM üzerinde ölçülen kısa latanslı elektromyografik cevabıdır (39).

Colebatch ve Halmagy, kulağa verilen şiddetli ses uyarısının SKM kasında hareket oluşturduğunu ve bunun gözle görülebileceğini öne sürmüşlerdir (40).

Ses enerjisi sakkül içindeki endolenfi titrerek aksiyon potansiyeli oluşturur. Bu aksiyon potansiyeli sırasıyla inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler çekirdek medyal vestibulospinal yol ve son olarak SKM de sonlanan sVEMP arkı dediğimiz refleks arkını oluşturur. Aynı zamanda kulak ses ile uyarıldıktan sonra aynı taraf SKM kasında yaklaşık 13 msn de ilk pozitif dalga, 23. msn de ise ilk negatif dalga ortaya çıkar. Bu dalgalara p13ve n23 dalgası denilmektedir. Bazı çalışmalarda ise bu elektromyografik dalganın otolit organ ve özellikle sakkül kaynaklı olduğu gösterilmiştir (9).

Ölçüm tekniği

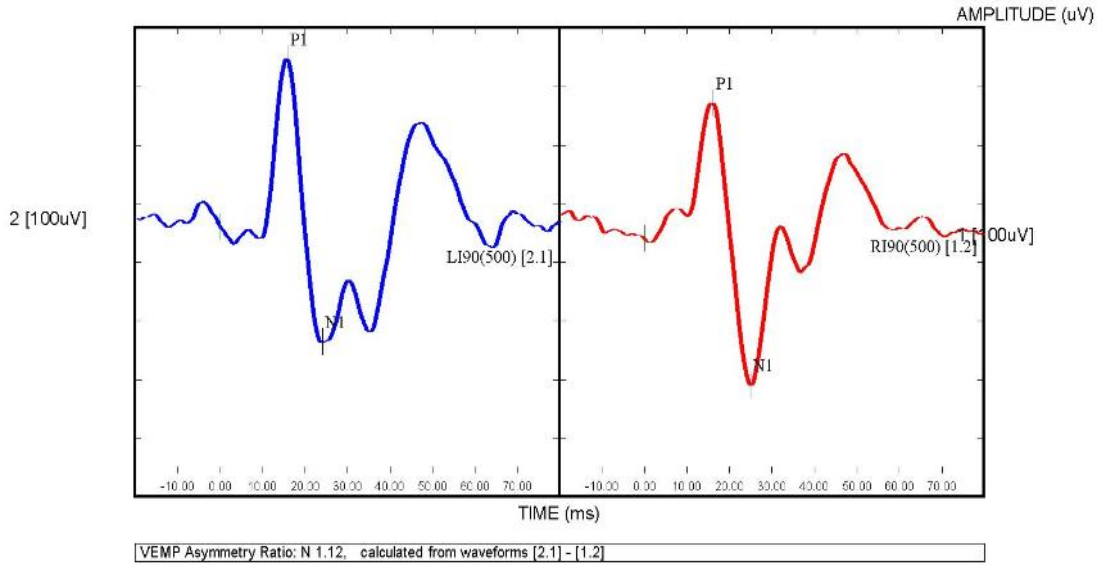
sVEMP için işitsel uyarılmış potansiyelleri ölçebilen cihazlar ve ABR ölçümlerinde ki gibi yüzeyel disk elektrotlar gereklidir. Referans elektrot sternumun incisura jugularisin bir miktar altına yerleştirilir. Aktif elektrotlar ise her iki

SKM'nin 1/3 inferioruna yerleştirilir. Toprak elektrot ise alna yerleştirilir. Ölçüm esnasında elektrot impedanslarının düşük olmasına özen gösterilmelidir. Hastanın pozisyonu sırtüstü, başı ekstansiyona getirecek şekilde ayarlanmalı ve hastadan ön boyun kaslarını ve SKM kasını belli bir kuvvetle kasmaı istenmelidir. Hasta kaslarını kasmaz gevşek halde beklerse sVEMP dalgalarını elde edemeyiz. Klik uyaran sonrası hasta rahat pozisyona geçebilir ve kaslarını gevşetebilir. Kulaklık ile 95-100 dB klik veya tone burst uyarı saniyede 5 kez verilmelidir. sVEMP dalgaları 500 ve 1000 Hz frekanslarda en iyi elde edilmektedir. Band geçiren filtre aralığı 30-3000 Hz olarak ayarlanmalıdır. Temiz bir sVEMP dalgası elde etmek için yaklaşık 200 stimulusun averajlanması gerekir. sVEMP cevapları unilateraldır. sVEMP dalgalarının amplitudu EEG dalgaları ve beyin sapı cevaplarına göre çok büyüktürler. sVEMP dalgaları klik uyaran sonrası ilk 60-70 msn de alınırlar.

sVEMP cevapları, sensöryal işitme kayıplarında çok az etkilenirken genellikle 20 dB den fazla gap olan iletim tipi işitme kayıplarında sVEMP arkı sağlam olmasına rağmen cevap alınamayabilir. (41). Bu yüzden iletim tipi işitme kaybı olanlarda sVEMP arkını değerlendirmek için kullanılmamaktadır.

sVEMP testi bize sakkül, inferior vestibüler sinir, vestibüler nükleus, medial vestibulospinal traktus, aksesuar nükleus, aksesuar sinir ve SKM hakkında bilgi verir. Bu yapıların herhangi birindeki lezyon sVEMP cevaplarının anormal olmasına neden olur.

sVEMP testinde bir kulakta elde edilen amplitud değerlerinin diğer kulakta elde edilen amplitud değerlerinden 2 kat fazla olması, amplitüd değerlerinin 70 mikrovoltun altında olması ve amplitüdün alınamaması patolojik olarak kabul edilir.



Şekil 11: sVEMP testinde p1 ve n1 dalga traseleri

Klinik Kullanımı

Superior semisirküler kanal dehisansı sendromunda (SSKD) iç kulak kaynaklı iletim tipi işitme kaybı mevcuttur. Normalde iletim tipi işitme kaybı olan hastalarda sVEMP cevabı elde edilemezken SSKD olan hastalarda sVEMP dalgaları elde edilir. Dehisanstaki kaynaklanan üçüncü pencere sayesinde endolenfin hareketini engelleyen direnç azalır. Bundan dolayı sesin mekanik etkisiyle endolenfin titreşimi sağlıklı kulağa göre artmıştır. SSKD’da sVEMP dalga amplitüdü sağlıklı olan kulağa göre daha yüksektir. sVEMP eşikleri ise azalmıştır (42,43). sVEMP testi otoskleroz ve SSKD sendromu ayırıcı tanısında kullanılabilir.

Vestibüler nörit hastalarının %25’inde amplitüd değerleri düşer dalga latansları uzar, eşik değerleri ise yükselir (44). Sakkülü ilgilendiren lezyonlarda da aynı bulgular gözlenir. Ayırıcı tanısı vestibüler nöritte sVEMP cevapları düzelirken sakkül lezyonlarında düzelme gözlenmez (45).

Akustik nörinomlu hastalarda spesifik olmayan sVEMP dalgalarının eşiklerinde yükselme, latanslarında uzama amplitüdülerinde düşme gibi bulgular gözlenebilir.

Meniere hastalarında etkilenen tarafta sakkül kollapsına bağlı olarak sVEMP cevapları alınmaz ya da sVEMP eşikleri yüksektir (46).

sVEMP testi intratimpanik gentamisin sonrası ototoksitenin monitorizasyonu için kullanılabilir. Kalan vestibüler fonksiyon hakkında bize bilgi verir (47).

Oküler VEMP (oVEMP)

Yapılan elektroensefalografi (EEG) kayıtlarında, göz hareketlerinden hemen önce kısa latanslı elektriksel aktivitelerin olduğu gözlenmiştir. İlk zamanlarda bu elektriksel aktivitelerin kornea-retina arasındaki elektriksel farktan kaynaklandığı düşünülmüş ve presakkadik potansiyeller olarak adlandırılmıştır (42,48,49). Potansiyellerin ekstraoküler kasların etrafında yoğunlaşması ve lateral rektus kas felci olan hastalarda gözlenmemesi, bu potansiyellerin kornea-retina arasındaki elektriksel farktan ziyade vestibüloküler refleks sonrası oluşan myojenik potansiyeller olduğunu düşündürmüştür (50,51).

oVEMP'te elde edilen yanıtların süperior vestibüler sinir aracılığıyla kontralateral utrikuldan kaynaklandığı düşünülmektedir (52). oVEMP yanıtları en iyi inferior oblik kastan elde edilmektedir. Aktif elektrotlar hastanın infraorbital bölgesine yapıştırılır ve hastanın yaklaşık 30-40 derece yukarı bakması istenir. Göz hareketleri test cevaplarını bozmaktadır (53,54). Gözün hareketsiz kalması, hastanın sabit bir nesneye baktırılması ile sağlanabilir. Uyarı verildikten sonra birkaç adet negatif ve pozitif dalga elde edilir. oVEMP testinde kas aktivitesinin en erken belirtisi, uyarıdan yaklaşık 10 msn sonra olan negatif dalgadır ve n1 (n10) dalgası olarak adlandırılmaktadır. N1 dalgasının latans ve amplitüd değerleri klinik kullanım da önemlidir. Diğer ekstraoküler kasların da oVEMP cevaplarına etkisi mevcuttur.

Alternatif VEMP yöntemleri

VEMP'in sesle oluşturulmadığı veya ölçümün SKM yada ekstraoküler kaslardan yapılmadığı alternatif VEMP yöntemleri mevcuttur.

Ekstremitte kaslarından elde edilen VEMP'te kulak ses ile uyarıldıktan sonra VEMP cevapları gastrokinemius ve trisesps üzerinden bakılır. Şu an deneysel seviyededir. Dalga latansları servikal VEMP'e göre daha uzundur (55,56).

Kemik yolu iletimi ile VEMP tekniğinde ise iletim tipi işitme kayıpları olanlarda hava yolu ile VEMP cevapları alınmadığı için uyarıyı hava yolu yerine güçlü vibratörlerle oluşturulur. İki kulak aynı anda uyarılır.

Galvanik akım mastoid apekse verilerek, vestibüler organları uyarılmasına gerek kalmadan vestibüler uç organların aferentlerini eşit derecede uyarır (42). Galvanik akımın vestibüler uç organlardan bağımsız olarak VEMP cevapları oluşturması, vestibüler uç organları tutan lezyonlarla, vestibüler siniri tutan lezyonların ayırıcı tanısında kullanılmasını sağlar. Örnek olarak; meniere hastalarında patoloji sakkülde olduğu için sVEMP cevapları alınmazken, galvanik akımla sVEMP cevapları alınmaktadır. Akustik nörinomda ise galvanik akıma rağmen VEMP cevapları alınmayabilir. Galvanik sVEMP aynı zamanda dış kulak yolu patolojisi ve iletim tipi işitme kaybı olan hastalarda kullanılabilir.

2.4. Otoimmün iç kulak hastalıkları

Otoimmün iç kulak hastalıkları; otoimmün sensörinöral işitme kaybı (57), immün aracılı iç kulak hastalığı (58-59), bilateral idiopatik hızlı ilerleyen sensörinöral işitme kaybı (60), immün aracılı bilateral meniere hastalığı (61), ani sensörinöral işitme kaybı (60) gibi sendromları içermektedir. Bu sendromların etyolojisinde otoimmün patoloji olduğu düşünüldüğü için bu hastalıklara genel olarak otoimmün vestibülokoklear hastalıklar denilmektedir. Sensörinöral işitme kaybı, vertigo, tinnitus, kulakta dolgunluk gibi semptomları olup, genel olarak klinikleri biraz farklılık gösterir ve her birinin kendine göre tanı kriterleri mevcuttur. Bilateral (%79) fluktuan SNİK gözlenir. İşitme kaybı; ani işitme kaybından yavaş, presbiakuziden hızlı gelişir. %50 vakada dengesizlik, ataksi, pozisyonel vertigo, hareket intoleransı gibi vestibüler semptomlar ve %25-50 vakada fluktuan tinnitus gözlenebilir.

İç kulakta kan ve labirentin arasında hücrel ve humoral immüniteyi engelleyen bariyer mevcuttur. İç kulakta immüntenin gelişmesi, viral veya bakteriyel labirentit veya travma gibi labirentin bütünlüğünü bozan durumlar sonrası gelişebilir. Perilenfte bulunan immünglobülinlerin, tam olarak kaynağı netleştirilememiştir. Perilenfteki immünglobülinlerin kaynağının; perilenfi saran kan

damarlarından filtrasyon yolu ile, lokal olarak iç kulakta üretim ile veya koklear akuaduktus aracılığıyla BOS kaynaklı olduğunu savunan yayınlar mevcuttur (62,63).

Otoimmün iç kulak hastalıkları primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılabilir. Primer iç kulak hastalıklarında, immün cevap iç kulak antijenlerine karşı gelişmektedir. Yıllık insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte oldukça nadir görülmektedirler. 20-50 yaş arası kadınlarda daha sık gözükürler ve klinik olarak genellikle, steroide cevap veren bilateral progresif sensörinöral işitme kaybı şeklinde gözükür.

Sekonder otoimmün iç kulak hastalıkları, diğer sistemik otoimmün hastalıkların iç kulağı etkilemesi sonucu oluşur. Diğer sistemik otoimmün hastalıklar ile etkileşim; iç kulak antijenleriyle çapraz reaksiyon, vaskülit sonrası kan labirent bariyerinin bozulması veya koklear akuaduktus aracılığıyla BOS'tan geçiş yoluyla olabilir.

Yoo ve Yazawa (64) tekrarlayan perikondrit, SLE, disemine vaskülit, Romatoid artrit, Sygrojen sendromu, Sistemik sklerozis, Myastenia Graves, Hashimoto tiroiditi, Goodpasture sendromu, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, Cogan sendromu, Sarkoidoz, Wegener granulomatozisi, Behçet hastalığı gibi sistemik otoimmün hastalıkların kulağı etkileyebileceğini söylemişlerdir. Gene Veldman otoimmün endokrin hastalıklardan Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığını otolojik belirti veren sistemik otoimmün hastalıklar arasında saymıştır.

Yoo ve Yazawa (64) otoimmün SNİK, meniere hastalığı, otoskleroz, koklear vaskülit ve ani işitme kaybının etyolojisinde sistemik otoimmün hastalıkların rol alabileceğini söylemişlerdir. Cogan sendromunda göze ve kulağa karşı immün cevap vardır. Wegener hastalığında ise %30-50 oranlarında kulak semptomları bulunmaktadır (65).

2.4.1. İmmün Mekanizmalar

Viral enfeksiyon, iç kulağa fiziksel veya akustik travma, vaskülit sonrası iç kulak kaynaklı antijenler açığa çıkar ve lenfositleri uyarır (66). Antijenik uyarı sonrası, lenfositler ilk olarak endolenfatik kesede görülmektedir. Lokal immün cevabın ilk olarak endolenfatik kesede görülmesi daha sonra kohlea ve diğer yapılara

dağılması, endolenfatik kesenin lokal immün yanıtta predominant rolünün olduğunu düşündürmektedir. Endolenfatik keseden İL2 gibi mediatörler salınarak dolaşımdan lenfositlerin migrasyonunu sağlar. İL2 travma sonrası 18. saatte pik yapar ve 5 gün içerisinde zamanla azalır (67). Bu mediatörlerin salınımı aynı zamanda spiral modiolar venin endotelial hücrelerinde kan dolaşımındaki lökositlerin adezyonunu sağlayan İCAM1'in ekspresyonunu sağlar (68). İCAM1 seviyesi travma sonrası 2. gün pik yapar sonra seviyesi zamanla azalır (69).

Yoo ve ark (70). Guinea piglerde ve ratlarda tip 2 kollejene karşı gelişen vestibüler disfonksiyon ve otoimmün işitme kaybı tespit etmişlerdir. Soliman (71) iç kulak antijenleriyle immünize ettiği hayvanlarda %20 işitme kaybı ve patolojik olarak yapısal değişiklikler kaydetmiştir.

2.4.2. Labaratuvar Bulguları

İç kulak antijenleri, lenfosit migrasyon testi, lenfosit transformasyon testi, indirekt immünflorasan veya western blot yöntemiyle analiz edilebilmektedir (72).

Western blot tekniğiyle elde edilen 68 kDa antijeni işitme kaybı 3 aydan hızlı ilerleyen SNIK hastaların %89'unda pozitifken 3 aydan daha uzun dönemde gelişen SNIK hastalarda hiç tespit edilememiştir. Steroid tedavisine cevap, seropozitif grupta %75, seronegatif grubunda %18 civarındadır.

2.4.3. Patolojik Bulgular

İmmün cevap endolenfatik kesenin düzgün çalışmasıyla oluşur (73). Bazı kemiklerde fibrozis görülürken, skalada osteogenezis görülmektedir. Bazı kemiklerde ise selüler atrofi ve iskemik değişiklikler görülmektedir (74,75). Yapılan emisyon çalışmaları dış tüylü hücrelerde azalma olduğunu düşündürmektedir (76). Akut labirentit, fokal veya diffüz neo-osteogenezis, nöronal dejenerasyon patolojik olarak gösterilebilir (77).

2.4.4. Tedavi

Tedavi de steroid ve antiinflamatuvar ajanlar kullanılmaktadır. Steroidin kontraendike olduğu veya steroide cevap alınamayan hastalarda metotreksat ve siklofosfamid gibi sitotoksik ajanlar kullanılabilir.

2.5. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları graves hastalığı, hashimoto tiroiditi, postpartum tiroidit, çeşitli ilaç ve çevresel faktörlere bağılı olan tiroiditleri kapsamaktadır. Toplumun %2-5'inde görülmektedir. Diğer otoimmün hastalıklar ile birlikteliğı siktir. Otoimmün tiroid hastalarının bazılarında tiroid bezi hipofonksiyonel iken bazı otoimmün tiroiditlerde ise hiperfonksiyoneldir.

Etyolojisinde genetik yatkınlık ve fazla iyot alımı, ilaç, infeksiyon, stres gibi çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Tiroid mikrozomal antijen olan olan tiroid peroksidaz (TPO) otoimmün tiroiditler için otoantijen görevi görmektedir. Anti-TPO yüksekliğı hipotiroidi açısından risk faktörüdür (78). Anti-TPO ötiroid olan kişilerin %11,3'ünde yüksek düzeyde görülmektedir (79), yaşla birlikte görülme oranı azalmaktadır. 100 yaş üzerinde %5,8 oranında görülmesi anti-TPO düzeyinin yüksek olmasının yaşam beklentisinin azalması ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Anti-TPO hashimoto tiroiditi bulunan hastalarının tamamına yakınında graves hastalığı olanların 3/4'ünde postpartum tiroidit hastalığı bulunanların 2/3'ünde yüksek düzeyde tespit edilmektedir (80).

TSH reseptör antikoları graves hastalığının hem tiroid hem de diğer dokulardaki etkilerinden sorumludur. Tiroid dokusunda olduğu gibi adiposit kemik hücreleri ve fibroblastlarda TSH reseptörü bulunmaktadır. TSH reseptör antikoları düşük serum konsantrasyonuna rağmen tiroid dokusunda fonksiyonunda artış veya azalma yapabilir (81).

Anti-Tg antikoru graves hastalarının %20-40'ında yüksek düzeydeyken otoimmün tiroiditlerin %60-70'inde yüksek düzeyde saptanmaktadır. TPO antikoru

ile kıyaslandığında anti-Tg antikorunun sensitivitesi düşüktür. Bu yüzden klinik kullanımını kısıtlıdır.

2.5.1. Hashimoto Tiroiditi

Diğer adı kronik lenfositik tiroidit olan Hashimoto tiroiditi 1912 yılında dört hastanın tiroid dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi sonrasında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır. Orta yaş kadınlarda sık görülür. Guatr hastalığı ile birlikte hipotiroidinin en sık nedenlerindedir (82,83).

Hashimoto tiroiditi, tiroid dokusunda mononükleer hücre ile infiltrasyonu, tiroid foliküllerin miktarının azalması, fibrozis, pembe stoplazma içeren granüler görünümde büyük tirositlerin (Hürthle) gösterilmesi ve dolaşım sisteminde anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) ve antitiroglobulin antikor (anti-Tg) varlığının gösterilmesi ile tanımlanır (84).

2.5.1.1. Patogenez

Etyolojisinde genetik faktörlerin ve çevresel faktörlerin birlikteliği mevcuttur. Genetik faktörler, çevresel faktörlere göre daha fazla rol oynamaktadır (85).

Hashimoto tiroiditin gelişmesi için poligenetik yatkınlığın olması gerekir. Genetik araştırmalar sonucu HLA-DR4, DR5, DQw3.1 ve DQA2 alelleri hashimoto hastalarında normal popülasyona göre sık gözlemlendiği gösterilmiştir. HLA-DRw52 aleli taşıyanların birçoğunda hashimoto hastalığı olduğu gösterilmiştir ve bunların birinci derece akrabalarının %50'sinde tiroid otoantikörleri yüksek seviyede tespit edilmektedir (86).

Hashimoto tiroiditinde, otoimmünün cevap tiroid dokusunda destrüksiyona sebep olmaktadır. Hashimoto tiroiditinde immün mekanizmalarda bozulma sonucunda immün hücreler ile tiroid dokusu arasında etkilenme olur. Tiroid antijenlerine karşı lenfositler sensitize olur ve tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı antikor üretirler. Üretilen otoantikörlerle antijenlerin birleşmesi sonucu lenfositik infiltrasyon gerçekleşmesine bağlı tiroid dokusunda yıkım oluşur. Tiroid

dokusundaki destrüksiyonun moleküler patogenezinin incelendiğinde apoptotik yolaktaki Fas ve Fas ligandı önemli rol oynamaktadır (87).

TNF reseptör ailesinden olan Fas, 48 kDa ağırlığında tip 1 membran proteindir. Fas proteini tiroid, timus, karaciğer, over ve kalpte bulunur. Ligandı olan FasL ile çapraz bağlanması sonucunda çeşitli mekanizmalar ile apoptozisi tetikler. FasL ise T lenfositlerde, dalak dokusunda ve makrofajlarda bulunmaktadır. Hashimoto tiroiditinde apoptozisi inhibe eden Bcl-2 protoonkogeninin apoptozisin erken dönemlerinde önemli derecede down regüle edildiği gösterilmiştir (88).

Tiroid dokusunda yapılan immunolojik boyamalarda hashimoto tiroiditi olanların %30'unda apoptozis gösterilmiş, Fas ve FasL ile kuvvetli derecede boyanma olduğu gösterilmiştir. Kontrol tiroid dokusunda ise FasL ve apoptozis gösterilememişken orta derecede Fas ile boyanma gösterilmiştir. Bcl-2 protoonkogeni ile boyanma hashimoto tiroiditinde çok düşük düzeylerde iken normal tiroid dokusunda belirgin boyanma gözlenmektedir. Hashimoto tiroiditindeki folikül hücrelerindeki yıkımda Fas ve FasL etkileşiminin ve Bcl-2 protoonkogenini down regülasyonunun önemli rol aldığı düşünülmektedir.

Hashimoto tiroiditinde ayrıca sodyum iyod simporter'a karşı otoantikolar geliştiği gösterilmiştir. Bu otoantikoların iyod transportu üzerine negatif etkisi olduğu bilinmektedir. İyod simporter'a karşı gelişen otoantikolar sayesinde foliküler hücrelerde iyod transportunun bozulmasına bağlı olarak tiroid hormon sentezinin azaldığı gözlenmiştir. Hashimoto hastalarında hipotiroidi oluşmasında foliküler hücrelerde destrüksiyona ek olarak iyod simporter'a karşı gelişen otoantikoların etkisi de mevcuttur (89).

Hipotiroidisi olan hashimoto tiroiditi hastalarında TSH düzeylerindeki azalmanın vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinde azalmaya buna bağlı anjiogeneziste azalma ve tiroid bezinde küçülmeye neden olur (90).

Tiroid hormonu sentezinde görev alan TPO tiroidin foliküler hücrelerinin membranlarının apikal bölümünde bulunmaktadır. Çözünen bir protein olan Tg ise tiroid folikül kolloidal materyalinde bulunur. İyod eksikliği olan bölgelerde diyetle iyod eklendiği zaman tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyonun arttığı dolaşımda ise Tg ve TPO antikorlarının seviyelerinin belirgin derecede arttığı gözlenmiştir. Orta derecede iyod eksikliği olan bölgelerde tiroid otoantikolarının %18 civarındadır

(91). Hashimoto tiroiditinin oluşumuna neden olan çevresel faktörler arasında, dışarıdan iyot alımı ile birlikte gebelik, sitokin tedavisi ve enfeksiyonlar bulunmaktadır (92,93).

2.5.1.2. Klinik, Tanı ve Tedavi

Hashimoto tiroiditi sık görülen tiroid hastalıklarındandır. 30-50 yaş arasında sık görülmekle birlikte yaşla beraber sıklığı artmaktadır. Toplumun %2'sinde görülür. İnsidansı kadınlarda 1000 de 3,5 iken erkeklerde 1000 kişide 0.8'dir.

Klinik, asemptomatik guatrdan miks ödeme kadar çeşitlilik gösterir. Hashimoto tiroiditi olan hastalar genellikle boyunda şişlik şikayeti ile doktora başvururlar. Nadiren ağrı ve hassasiyet şikayeti olur (82, 94). Hastalar farklı bir şikayet ile başvurduğunda, asemptomatik haldeyken tanı alabilirler.

İlk başvuruda hastaların %75'inde ötiroid guatr mevcuttur. %20'sinde hipotiroidi gözlenmektedir. %5'inden azı ise hipertiroidi ile başvurmaktadır. Bu klinik hashitoksikozis olarak isimlendirilir. Hastalarda zamanla hipotiroidi gelişme eğilimi mevcuttur (94).

Anti-TPO ve anti-Tg düzeylerine bakılarak konulur. Anti-TPO tanı koymada anti-Tg seviyesinden daha değerlidir. Anti-TPO antikorları hastaların %90'ında bulunurken, anti-Tg antikorlar %70-80'inde pozitif olarak bulunmaktadır. Antikor seviyesi düşük olanlarda tanı koymak ve malignite ekartasyonu için İİAB kullanılabilir (95).

Hashimoto tiroiditinin ultrasonografi ile grey-scale histogram analizinde lenfositik infiltrasyonu ve tiroid dokusunun mimari değişikliği, tiroid glandının ekojinitesinin azalması olarak gözlenir (96,97).

Hashimoto tiroiditinin sintigrafik bulguları son derece değişkendir. Tiroid dokusu diffüz, nodüler veya multinodüler olarak gözlenebilir (98).

Hipotiroidisi olan hashimoto tiroiditili hastalara, tedavi için TSH düzeyini normal (0,3-1,0 IU/L) sınıra getirecek dozda L-tiroksin tedavisi başlanmalıdır. Subklinik hipotiroidisi olanlarda; hipotiroidi semptomları, guatr, hiperlipidemi, kardiyovasküler risk faktörleri gibi durumların tespiti halinde hormon replasmanı gerekir.

Hipotiroidili hashimoto hastalarının takibinde bu hastaların %25'inin ilerleyen dönemlerde ötiroid hale geldiği gösterilmiştir.

Tiroid bezinin hızlı büyüme gösterdiği formunda, tedavide kortikosteroidler kullanılabilir. Tiroid bezinin çok büyüdüğü ve obstrüktif semptomlara neden olan olgularda cerrahi endikasyon mevcuttur.

2.5.2. Graves Hastalığı

Tiroid bezinin otoimmün hastalıklarından olan graves hastalığının prevalansı %1-2 civarındadır (99). %70-85 oranında tirotoksikozun en sık nedenidir. 20-40 yaş kadınlarda sık görülmekle birlikte her yaşta görülebilir. Toksik diffüz guatr, infiltratif orbitopati ve daha nadir görülen dermatopatiden oluşan klasik triadı mevcuttur. Hastada sadece toksik diffüz guatr olması graves hastalığını ekarte ettirmez. En sık bulgusu, TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikörlerin tiroid bezini uyararak hipertiroidi oluşturmasıdır. Bu otoantikör tiroid bezini TSH gibi uyararak bezin diffüz büyümesine neden olur. Bundan dolayı graves hastalığına toksik diffüz guatr da denmektedir. Hastaların tiroid bezinde multifokal lenfosit infiltrasyonu, foliküler hiperplazi ve nadir olarak germinal merkezler mevcuttur. Genellikle tiroid bezi içerisinde T lenfosit hakimiyeti mevcuttur. B lenfositler hashimoto tiroiditinin aksine graves hastalığında az bulunurlar. Tiroidin epitel hücrelerinin hacmi ile lenfosit infiltrasyonu arasında ilişki mevcuttur. Tiroid epitel hücrelerinin büyük olması TSH reseptör antikörleri tarafından stimule edildiğini göstermektedir.

2.5.2.1. Patogenez

Graves hastalarında tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonu olur. Lenfositlerin büyük bölümü T lenfosittir. T lenfositler tiroid bezinin antijenlerinden türemiş olan peptidlerle reaksiyona girerek aktifleşirler. Aktif olan T hücreleri B hücrelerini uyararak tiroid bezine karşı otoantikörlerin sentezi ve salınımını uyarırlar. Graves hastalarının tiroid dokusu invitro ortamda incelendiğinde, TSH reseptör otoantikörleri da içinde olmak üzere tiroid otoantikörlerini spontan salgıladıkları görülmüştür. Bu spontan salınım tiroid dokusundaki lenfositlerin aktif olduğunu

göstermektedir. Tiroid dokusundaki T lenfositlerin Th1 ve çoğunun Th2 olduğu gösterilmiştir.

Tiroid bezinde T lenfositlerin neden aktive olduğu tam olarak aydınlatılamasa da moleküler benzerlik, tiroid hücrelerinde HLA sınıf 2 molekül salgılanması ve sessiz hücrelerin akvitasyonu gibi immün mekanizmaların olduğu bilinmektedir.

Moleküler benzerlik mekanizmasında, enfeksiyöz bir ajana veya dışarıdan gelen ekzojen antijene karşı geliştirilen antikorlar tiroid otoantijenlerine çapraz reaksiyon göstermektedir. Aynı zamanda bakteriyel ısı şok proteinleri tiroid dokusunun ısı şok proteinleri ile reaksiyona girerek immün cevabı başlatabilirler. İkizlerde yapılan bir çalışmada graves olan ikizlerin, olmayanlara göre daha fazla yersinia enfeksiyonu geçirdiği ortaya konmuştur (100). Aynı zamanda başka bir çalışmada yersinia enfeksiyonu geçiren hastaların serumunun TSH'ın reseptörüne bağlanmasını engellediği gösterilmiştir (101).

HLA sınıf 2 ekspresyonu tiroid dokusunda yapılmamaktadır. Gravesli hastaların tiroid dokusunun ise HLA sınıf 2 molekülü mevcuttur. Gravesli hastalarda HLA sınıf 2 antijenlerinin olması ise enfeksiyon veya travmaya sekonder tiroid bezi hasarı ve buna bağlı olarak salınan interferon gama ve diğer sitokinlerin HLA sınıf 2 üretimini uyardığı düşünülmektedir. Farelere interferon gama verilen bir çalışmada tiroid bezinde HLA sınıf 2 molekül üretimine bağlı otoimmün tiroidit geliştiği gözlenmiştir (102). Reovirüs tip1, tip3 ve CMV' nin sitokin salınımına gerek duymadan HLA sınıf 2 molekül üretimini direk olarak uyardığı gösterilmiştir (103,104). HLA sınıf 2 molekülü tiroid antijenlerini T lenfositlere sunarak T lenfositlerin aktifleşmesini sağlarlar.

Hashimoto tiroiditi ve gravesli hastalar ile defektif CD24-25 Treg (regulatör) hücreleri ilişkilendirilmiştir (105). CD24-25 Treg hücrelerindeki defekt tam olarak anlaşılammış bir mekanizmayla hashimoto tiroiditinde Th1 lenfositlerinin sitokinlerinin artmasına neden olurken, gravesli hastalarda Th2 lenfositlerin sitokinlerinin artmasına neden olur. Aynı zamanda Treg hücrelerinin baskılanması Th2 ye benzeyen hücrelerin oluşmasına neden olur.

Graves hastalarının tiroid dokusunda, sFas (soluble Fas) düzeyleri artmıştır. sFas, Fas ve FasL aracılı hücre ölümünü baskılıyarak apoptozisi engeller.

2.5.2.2. Graves Hastalığında Otoimmünite

Graves hastalığında TSH reseptörüne, TPO ve Tg'e karşı otoantikolar gösterilmiştir. Bunlar haricinde tiroid hücre tiroglobülin reseptörü (megaline), tiroid iyod symporterine, fibroblastlara ve göz kas bileşenlerine karşı otoantikolar görülebilir. Nadir olarak T4 ve T3'e karşı antikor gelişir. Graves hastalığı, otoimmün multiple endokrin sendromunun komponenti olabilir. Bundan dolayı diğer organlara spesifik otoantikolara bakılması gerekir. Antikardiyolipin otoantikoları yüksek düzeyde olabilir. Antikardiyolipin antikorları, immün disregülasyonunu gösterir, yüksek düzeyde saptanması her zaman patojenik değildir.

TSH Reseptör Antikorları

TSH reseptör antijeni graves hastalığının patogenizde önemli rol oynamaktadır. TSH reseptör antijeni glikoprotein yapıdadır. Ekstraselüler, transmembran ve intraselüler olmak üzere üç komponenti bulunmaktadır (106). Antikorlar ekstraselüler komponentinin lösinden zengin peptid dizinlerine karşı gelişirler. Antikorların bağlandığı epitoplara farklı olabilir. Graves hastalığının kliniği antikorların bağlandığı epitop veya epitoplara göre değişiklik gösterir (107).

İlk olarak Adams Purves 1956 yılında graves hastalarının serumlarında tiroid bezini uyaran bir madde olduğunu göstermiştir. Bu madde tirotiropinden daha uzun ömürlü olduğu için LATS (long-acting thyroid stimulator) denilmiştir. 1964 yılında LATS'ın antikor olduğu gösterilmiştir. TSH reseptörü 1966 yılında ortaya konmuştur. LATS'ın 1970-1974 yıllarında tiroitlerde TSH gibi adenilat siklazı uyardığı gösterilmiştir. Yaklaşık 30 yıl sonra ise LATS'ın TSH reseptörlerine karşı gelişen bir otoantikor olduğu anlaşılmıştır (108,109).

Tiroid uyarıcı antikorlar (thyroid stimulating antibodies, TSAb), tiroidin uyarılmasını bloke eden antikorlar (thyroid stimulation blocking antibodies, TSBAAb) ve nötral tip antikorlar olmak üzere TSH reseptör antikorları üç tipte sınıflandırılırlar. Bu otoantikoların her birinin bağlandığı TSH reseptör antijen epitoplara farklıdır.

Tiroid stimulan tip antikorlar adenilat siklaz ve fosfolipaz A2 TSH reseptörü üzerinden uyarılırlar. Adenilat siklaz aktivasyonu sonrasında tiroid hormon sentezi ve

salgısı artar. Ayrıca sodyum iyod symporter sentezini de arttırarak tiroid dokusuna iyod alınımını arttırır. Stimulan tip antikoları PKC yolağını da uyararak hücre proliferasyonunu uyarır ve hücrelerin daha uzun yaşamasını sağlar. Stimulan tip otoantikoları etkileri TSH ile aynıdır. Gravesli annelerin hipertiroidili doğan çocuklarının serumlarında stimulan tip otoantikolar gösterilmiştir.

Tiroid uyarısını bloke eden otoantikolar TSH'ın reseptörüne bağlanmasını engelleyerek tiroid hormon sentezini baskılar. Hastalarda hipotiroidi ve tiroid bezinde atrofi görülebilir.

Nötral tip otoantikolar tirotropinin TSH reseptörüne bağlanmasını engellerler, bu yüzden nötral tip otoantikolara aynı zamanda tirotropin bağlanmasını inhibe eden immünoglobulinler de (TBII) denmektedir. Bu otoantikolar TSH reseptörünü ne uyarır ne de bloke ederler.

TSH reseptör antikoları, anti-TPO ve anti-Tg antikolarının aksine normal populyasyonda görülmemektedir. Gravesli özgü antikolardır. Hassas yöntemlerle bakıldığında graves hastalarının hemen hemen hepsinde tespit edilirler. Gravesli hastalarda TSH reseptör antikolarının birden çok tipi bulunabilir. Kliniği ise baskın olan antikor belirlemektedir. Zamanla antikolardaki baskınlık değişebilir buna bağlı olarak klinikte değişir.

TSH reseptör antikor düzeyleri hastalığın prognozunda ve neonatal hipertiroidin tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Ötiroid oftalmopati hastalarının serum TSH reseptör antikolarına bakılarak graves tanısı konulabilmektedir.

2.5.2.3. Risk Faktörleri

Graves hastalığının gelişmesinde genetik faktörlerin rolü %79'dur. Graves hastalığının birlikte görülme oranı monozigot ikizlerde %20-50 iken dizigot ikizlerde %5'tir. Gravesli kişilerin kardeşinde graves gelişme oranı 10 kat fazladır. Aynı zamanda gravesli hastaların kardeşlerinde tiroid otoantikor bulunma oranı %50 iken genel populyasyonda %7-20'dir (110,111). HLA-B8 graves riskini 1,5-3,5 kat arttırmaktadır. HLA-DR3 molekülü graves riskini 5-7 kat arttırmaktadır. HLA-DR beta1*07 molekülünün ise graves hastalığından koruyucu olduğu gösterilmiştir (112).

Kadınlarda graves hastalığı görülme oranı erkeklere göre 7-10 kat daha fazladır.

Yersinia, subakut tiroidit, konjenital rubella ve bazı virüs enfeksiyonları graves hastalığı ile ilişkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde verilen interferon gama kullanımının graves hastalığını attırdığı gösterilmiştir.

Sigara içmek graves hastalığı riskini 2 kat arttırmakla birlikte graves hastalığı olanlarda oftalmopati gelişimini ve şiddetini de artırır.

Gravesli bayanların %30'u graves tanısını almasının 1 yıl önceki döneminde gebelik öyküsü olması duyarlı kişiler için gebeliğin major bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Graves hastalığında infertilite ve düşük oranları yüksektir. Gebelik halinde ise immün sistemin baskılanmasından dolayı graves hastalığının şiddeti azalır.

Ekzojen iyod alınımları veya iyod içeren ilaç kullanımı graves hastalığını tetikleyebilir. Aynı zamanda hastaların şikayetlerini de arttırabilir.

2.5.2.4. Tedavi

Anti tiroid ilaç tedavisi, radyoaktif iyod tedavisi ve tiroidektomi olmak üzere üç yöntem mevcuttur. Hangi tedavinin yapılacağını belirlemek için hastaya hastalığı ve tedavi seçenekleri anlatılarak tedavi için hasta ile ortak bir karar alınmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınan (14-KAEK-154) çalışmaya 2014 ocak ve haziran ayları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran 8'i kadın 11 graves hastası, 25'i kadın 27 hashimoto tiroiditi hastası ve 29'u kadın 37 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Graves hasta grubun yaş ortalaması 37,36, hashimoto tiroiditi hasta grubunun yaş ortalaması 39,78, kontrol grubunun yaş ortalaması 35,89 idi.

3.1. Hasta Seçimi

Graves hastalığı ve hashimoto tiroiditi olan hasta gruplarının çalışma kriterleri sırasıyla aşağıda verilmiştir.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- 18-60 yaş arası olmak
- Hashimoto tiroiditi veya graves hastalığı tanısı almış olmak
- Vestibülokohelear hastalığı olmaması

Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri

- 18 yaş altı 60 yaş üstü hasta grubu
- Orta kulak veya dış kulak yolu patolojisi olması
- Nöromüsküler hastalığı olması
- Hipotiroidi mevcut olması
- Hipertiroidi mevcut olması
- İletim tipi işitme kaybı olması
- Vestibülokohelear hastalığı olması

Kontrol grubunun çalışma kriterleri aşağıda verilmiştir.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- 18 -60 yaş arasında olmak
- Hashimoto tiroiditi veya graves tanısı almamış olmak
- Ötiroid olmak
- Bilinen vestibülokohlear patolojisi olmaması

Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri

- 18 yaş altı 60 yaş üstü olmak
- Orta kulak veya dış kulak yolu patolojisi olması
- Nöromusküler hastalığı olması
- İletim tipi işitme kaybı olması
- Bilinen otoimmün hastalığının olması
- Bilinen vestibülokohlear patolojisi olması

Çalışmaya; anti-Tg antikor seviyesi 115 IU/mL'den yüksek veya anti-TPO seviyesi 34 IU/mL'den yüksek olan ötiroid hastalar dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastalara otoskopik kulak muayenesi yapıldı. Dış kulak yolu ve kulak zarı doğal olan hastalar çalışmaya alındı. İşitme azlığı tarif eden hastalara odimetri testi yapıldı. İşitmesi normal sınırlarda olan veya sensörinöral işitme kaybı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İletim tipi işitme kaybı olanlarda sVEMP dalgası elde edilemediği için çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya katılan hastalara Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Odiyoloji Laboratuvarında otometric Chartr EP 200 model cihaz ile sVEMP testi uygulandı.

sVEMP dalgaları her iki SKM kasına yerleştirilen elektrotlar sayesinde tespit edildi. Toprak elektrod alın orta hatta yerletirilirken referans elektrod suprasternal çentiğe yerleştirildi. Hastalardan kayıt yapılacak olan kulağın karşı tarafına kafasını çevirmesi ve belli bir kuvvette boynunu kasmaı istendi. Kulaklar kulaklık vasıtasıyla 500 Hz frekansta 90 dB işitsel uyararla uyarıldı.

Yapılan sVEMP testinde elde edilen p1 latansı, n1 latansı, p1-n1 amplitüdü, intermik intervals değerleri gruplar arasında değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk's testi, histogram ve q-q plot grafikleri ile incelendi. Değişkenlerin normal dağılım gösterdiği bulundu. Parametrik test uygulayabilmek için varsayımlardan biri olan varyansların homojenliği de Levene testi ile incelendi ve varyansların homojen olduğu görüldü. Bundan dolayı; sürekli değişkenler yönünden iki grup (kadın ve erkekler arasında, Graves+Hashimoto ve Kontrol) arasında farklılık arandığında, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Sürekli değişkenler yönünden üç grup arasında farklılık arandığında, tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığı Ki-Kare testleri ile incelendi. Nicel değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve nitel değişkenler sayı ve yüzde biçiminde gösterildi. p değerleri 0.05'den küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc. an IBM Co. Somers, NY).

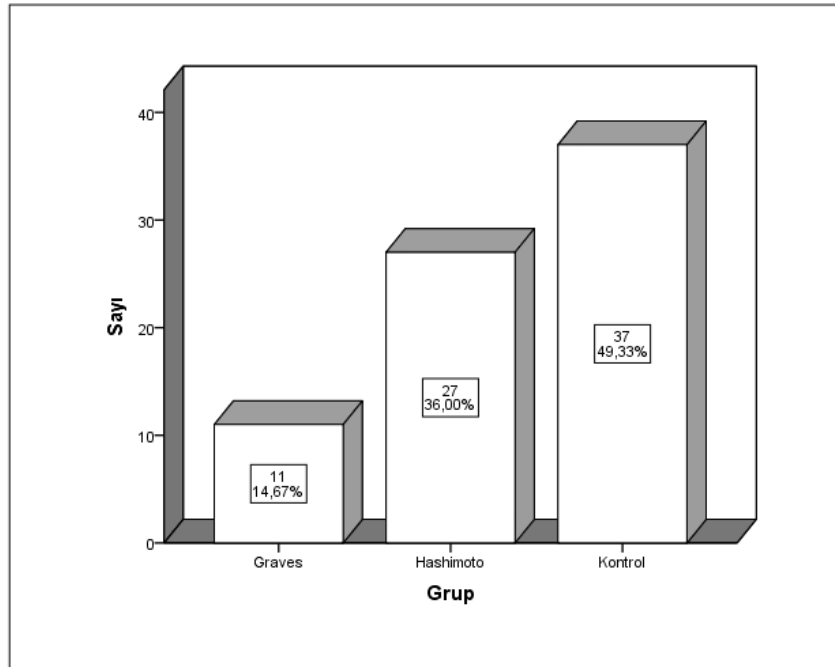
4. BULGULAR

2014 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine graves hastalığı tanısı ile başvuran 11 hasta ile hashimoto tiroiditi tanısı ile başvuran 27 hasta ve 37 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışmaya katılanların 62'si (%82,7) kadınken, 13'ü (%17,3) erkekti (Tablo 1).

Tablo 1. Nitel değişkenlerin genel dağılımı

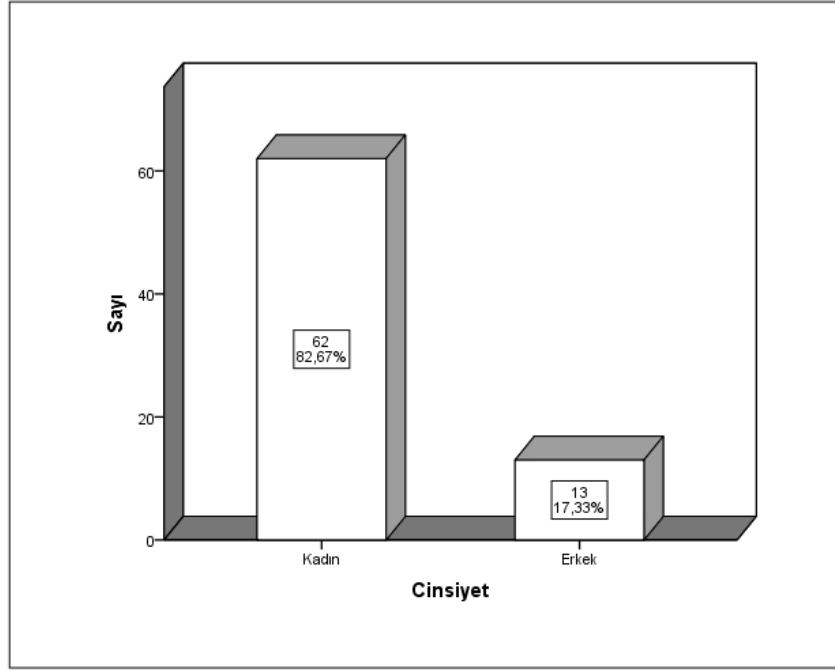
Değişkenler		Sayı	Yüzde
Grup	Graves	11	14,7
	Hashimoto	27	36,0
	Kontrol	37	49,3
Cinsiyet	Kadın	62	82,7
	Erkek	13	17,3

Gruplara ilişkin hasta dağılım grafiği gösterilmiştir. (Şekil 12)



Şekil 12. Gruba ilişkin kutu grafiği

Cinsiyete ilişkin dağılım grafiği gösterilmiştir. (şekil 13)



şekil 13. Cinsiyete ilişkin kutu grafiği

Çalışmaya alınan 11 graves hastasının 8'i (%72,7) kadınken 3'ü (%27,3) erkekti. Çalışmaya alınan 27 hashimoto tiroiditi hastasının 25'i (%92,6) kadınken 2'si (%7,4) erkekti. Kontrol grubuna alınan 37 kişinin 29'u kadınken 8'i erkekti. Gruplar cinsiyet ayırımına göre değerlendirildiğinde anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyetin Grup değişkenine göre dağılımı

		Grup			X ²	p
		Graves	Hashimoto	Kontrol		
		Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)		
Cinsiyet	Kadın	8(72,7)	25(92,6)	29(78,4)	3,090	0,213
	Erkek	3(27,3)	2(7,4)	8(21,6)		

Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı

Çalışmaya alınan 38 otoimmün tiroid hastasının 33'ünü kadınlar oluştururken 5'ini erkekler oluşturmaktadır. 37 kişilik kontrol grubunun ise 29'unu kadınlar oluştururken 8'ini erkekler oluşturmaktadır. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyetin Grup kod değişkenine göre dağılımı

		Grup kod		X ²	P
		Graves+Hashimato	Kontrol		
		Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)		
Cinsiyet	Kadın	33(86,8)	29(78,4)	0,440	0,507
	Erkek	5(13,2)	8(21,6)		

Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi kullanıldı

Çalışmaya katılanların genel yaşlarının ortalama değeri 37,51 olarak tespit edildi.

Sağ p1 dalgalarının latanslarının ortalama değeri 17,43 msn, sağ n1 dalgasının latanslarının ortalama değeri 26,74 msn, ortalama sağ p1-n1 amplitud değeri 326,79 mV, ortalama sağ intermik intervals değeri 9,31 msn olarak ölçüldü.

Sol p1 dalgalarının latanslarının ortalama değeri 15,37 msn, sol n1 dalgalarının latanslarının ortalama değeri 24,32 msn, ortalama sol p1-n1 amplitud değeri 336,39 mVortalama sol intermik intervals değeri 8,87 msn olarak ölçüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Nicel değişkenlerin genel dağılımı

Değişkenler	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	37,51	11,20
sağ p1 latans	17,43	6,24
sağ n1 latans	26,74	8,19
sağ p1, n1 amplitud	326,79	188,77
sağ interpiik intervals	9,31	2,72
sol p1 latans	15,37	3,11
sol n1 latans	24,32	3,61
sol p1, n1 amplitud	336,39	174,31
sol interpiik intervals	8,87	2,41

Latans değerleri msn, amplitüd değerleri mV, interpiik intervals değerleri msn cinsindedir.

Kadın-erkek gruplarına göre parametreleri değerlendirdiğimizde; yaş açısından anlamlı fark gözlenmedi. Sağ p1 dalgalarının latans değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi. Sağ n1 dalgalarının latans değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi. Sağ p1, n1 amplitud değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sağ interpiik intervals değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi. Sol p1 dalgalarının latans değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi. Sol n1 dalgalarının latans değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi. Sol p1, n1 amplitud değerleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sol interpiik intervals değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Nicel değişkenlerin cinsiyet değişkenine göre dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet		T	P
	Kadın	Erkek		
	Ort±SS	Ort±SS		
Yaş	38,58±11,27	32,38±9,64	1,843	0,069
sağ p1 latans	17,4±6,48	17,56±5,12	0,086	0,931
sağ n1 latans	26,51±8,61	27,85±5,96	0,531	0,597
sağ p1, n1 amplitud	328,25±190,24	319,8±188,97	0,146	0,884
sağ interpik intervals	9,11±2,7	10,28±2,71	1,419	0,16
sol p1 latans	15,22±3,23	16,1±2,41	0,934	0,354
sol n1 latans	24,03±3,74	25,69±2,62	1,521	0,133
sol p1, n1 amplitud	341,26±180,57	313,16±144,62	0,526	0,601
sol interpik intervals	8,72±2,23	9,59±3,14	1,189	0,238

İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı.

Latans değerleri msn, amplitüd değerleri mV, interpik intervals değerleri msn cinsindedir.

Graves hastalığı, hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu arasında değişkenler karşılaştırıldığında yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sağ p1 dalgalarının latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sağ n1 dalgaların latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sağ p1, n1 amplitüd değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sol p1 dalgalarının latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sol n1 dalgalarının latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sol p1, n1 amplitüd değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Nicel değişkenlerin grup değişkenine göre dağılımı

Değişkenler	Grup			F	P
	Graves	Hashimoto	Kontrol		
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Yaş	37,36±12,13	39,78±11,6	35,89±10,63	0,940	0,395
sağ p1 latans	17,12±5,58	17,36±6,03	17,57±6,71	0,024	0,976
sağ n1 latans	26,21±7,05	26,41±8,99	27,15±8,08	0,089	0,915
sağ p1, n1 amplitud	385,31±223,04	301,52±198,09	327,83±171,93	0,766	0,468
sağ interpik intervals	9,14±2,77	8,94±2,82	9,64±2,67	0,534	0,588
sol p1 latans	15,7±2,62	14,93±1,31	15,6±4,05	0,430	0,652
Sol n1 latans	23,89±2,8	23,65±2,58	24,94±4,35	1,089	0,342
sol p1, n1 amplitud	392,17±170,66	316,29±181,55	334,46±171,17	0,740	0,481
sol interpik intervals	8,2±2,31	8,54±2,61	9,31±2,27	1,317	0,274

Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı.

Latans değerleri msn, amplitüd değerleri mV, interpik intervals değerleri msn cinsindedir.

Otoimmün tiroid hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sağ p1 dalgalarının latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sağ n1 dalgaların latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sağ p1, n1 amplitüd değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sol p1 dalgalarının latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sol n1 dalgalarının latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sol p1, n1 amplitüd değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Nicel değişkenlerin grup kod değişkenine göre dağılımı

Değişkenler	Grup kod		T	P
	Graves+Hashimoto	Kontrol		
	Ort±SS	Ort±SS		
Yaş	39,08±11,64	35,89±10,63	1,237	0,220
sağ p1 latans	17,29±5,83	17,57±6,71	0,193	0,848
sağ n1 latans	26,35±8,38	27,15±8,08	0,420	0,676
sağ p1, n1 amplitud	325,77±206,16	327,83±171,93	0,047	0,963
sağ interpike intervals	9±2,77	9,64±2,67	1,021	0,310
sol p1 latans	15,15±1,79	15,6±4,05	0,624	0,534
sol n1 latans	23,72±2,61	24,94±4,35	1,473	0,145
sol p1, n1 amplitud	338,26±179,58	334,46±171,17	0,094	0,926
sol interpike intervals	8,44±2,5	9,31±2,27	1,583	0,118

İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı

Latans değerleri msn, amplitüd değerleri mV, interpike intervals değerleri msn cinsindedir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Vestibüler sistem hastalıklarının vertigo, dizziness, tinnitus, kulakta dolgunluk hissi ve işitme azlığı gibi hastanın günlük aktivitelerini kısıtlayan spesifik olmayan semptomları mevcuttur. Hastaların büyük bir bölümüne anamnez ve fizik muayeneye tanı koyulabilmesine rağmen vestibüler hastalıkların hastaya göre farklı semptom ve bulgu vermesinden dolayı bu her zaman mümkün olmayabilir. Hatta bazı vakalarda santral ve periferik ayrımı zor yapılmaktadır. Semptomların ve bulguların spesifik olmaması patolojinin tespiti ve lokalizasyonu saptayabilmek için fizik muayeneye ve anamneze yardımcı olmak üzere vestibüler fonksiyon test bataryaları geliştirilmiştir. Bu test bataryaları ile hastanın tanı alması daha kolay olmakta ve santral, periferik ayrımı çoğu vakada bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi ileri görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan yapılabilmektedir. sVEMP testi bu test bataryalarından biridir.

sVEMP testi noninvaziv, ucuz, hızlı ve kolay uygulanmaktadır. sVEMP testi ile vestibüler sistemin spesifik bir bölümünü değerlendirmek mümkündür. sVEMP ile sakkül, inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler çekirdek, medyal vestibulospinal yol ve son olarak SKM de sonlanan refleks arkı değerlendirilmektedir. Oküler VEMP ile utrikul, süperior vestibüler sinir ve inferior oblik kası ilgilendiren refleks arkı hakkında bilgi edinilmektedir. Bu yapılardan herhangi birinin patolojisinde VEMP cevapları alınmaz veya patolojik VEMP dalgaları elde edilir.

Sistemik otoimmün hastalıklarının tam olarak patofizyolojisi açıklanamasa da vestibüler sistemi; çapraz reaksiyon, immün kompleks birikimi, vaskülit veya otoantikorların BOS yoluyla perilenfe geçmesi gibi yöntemlerle etkileyebileceğini öne süren ve hasta serileriyle sistemik otoimmün hastalıkların vestibüler sistemi etkilediğini gösteren yayınlar mevcuttur (113,115). Bazı çalışmalar otoimmün tiroditlerin de vestibüler sistemi etkilediğini göstermişlerdir (6). Biz bu çalışmamızda; toplumun %4'ü gibi büyük kısmını etkileyen otoimmün tiroid hastalığında sVEMP testini değerlendirerek, otoimmün tiroid hastalıklarının vestibüler sisteme etkisini ve sVEMP testinin otoimmün tiroidit hastalarında kullanılabilirliğini inceledik. Çalışmaya ötiroid 27 (%92,6'sı kadın) hashimoto

tiroiditi, ötiroid 11 (%72,7 kadın) graves hastası ve 37 sağlıklı kişi alındı. Yaptığımız çalışmada p1, n1 amplitüd değerleri, p1ve n1 dalga latansları ve interpik intervalsi değerlendirildi. Bakılan bütün parametrelerde hashimoto tiroiditi, graves hastalığı ve kontrol gurubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hughes ve ark (1). iç kulağın immünolojik hastalıklarını primer ve sekonder olmak üzere iki grupta incelemiştir. Primer iç kulağın otoimmün hastalıklarında, kulak kaynaklı antijenlere karşı antikor oluşumu mevcutken sekonder iç kulağın otoimmün hastalıklarında ise kulak harici otoantijenlere karşı gelişen antikorlar ile iç kulak arasında etkilenme vardır. Bu etkileşim değişik yollarla olabilir. Otoanikorlar kulak antijenleriyle cross reaksiyon vererek, iç kulağı direk etkileyebilir. Normalde dolaşımda bulunan immün kompleksler, stria vaskülaris tarafından yakalanmaktadır. İç kulağın etkilenmesi vaskülit sonrası kan dolaşımının bozulmasına bağlı olabilir veya BOS'a geçen immün komplekslerin perilenfe geçmesiyle olabilir (1).

Litaratürde otoimmünitenin iç kulağı etkilediğine yönelik ilk çalışma 1979 yılında McCabe (116) tarafından yayınlanmıştır. McCabe progresif bilateral sensörinöral işitme kaybı olan 18 hastanın steroid tedavisine cevap verdiğini göstermiştir. McCabe'nin bu yayını tıp dünyasında heyecanla karşılanmıştır. Çünkü daha önce sensörinöral işitme kaybının tedavi sonrası geri döndüğü gösterilmemiştir.

Yoo ve ark. (117) sensörinöral işitme kaybı, meniere hastalığı, otoskleroz, koklear vaskülit ve ani işitme kaybı gibi iç kulak hastalıklarının etyolojisinde otoimmün sistemik hastalıkların da rol alabileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı zamanda iç kulak bulgusu veren otoimmün hastalıklar içinde hashimoto tiroiditini göstermişlerdir.

Otomimmün sistemik hastalıklardan olan Behçet hastalığının işitmeye etkisini araştıran Bakhsae ve ark. (118) 27 Behçet hastasının ve 35 kontrol grubunun odyogram sonuçlarını karşılaştırdığında anlamlı derecede özellikle yüksek frekanslarda işitme kaybı tespit etmişler. Çalışmanın sonucunda Behçet hastalığının iç kulağı etkilediğini öne sürmüşlerdir.

Behçet hastalığının iç kulağa etkisini araştıran Gemignani ve ark. (119) 20 tane Behçet hastasınının 12'sinde sensörinöral işitme kaybı tespit etmişlerdir. İşitme kayıplarının 2'si ani işitme kaybı şeklinde olmuş, 2 hastada vestibüler fonksiyon bozukluğu, 3 hastada kalorik testinde değişiklikler tespit etmişlerdir. 20 hastanın

14'ünde iç kulak bulguları mevcutken 6 hastada yokmuş. Kulak bulguları olan 14 hastanın 10'unda HLA-B51 antijeni tespit edilirken diğer 6 hastanın sadece 3'ünde tespit edilmesinden dolayı HLA-B51 antijeninin otoimmün iç kulak hastalıkları ile ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı zamanda vestibüler disfonksiyonunun nörobeçet için erken bulgu olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Sistemik otoimmün hastalıklardan olan romatoid artrit hastalığının ABR ve odyogram sonuçlarını karşılaştıran Magaro ve ark. (120) 20 romatoid artritli hastaların 5'inde anormal odyogram sonuçları elde ederken ABR sonuçları normal olarak sonuçlanmış ve bu hastaların işitme kaybını koklear patoloji leyhine yorumlamışlardır. 6 hastanın ise hem ABR hem odyogram sonuçları anormal olarak sonuçlanması bu hastalarda retrokoklear patolojinin olduğunu düşündürmüştür. Hastalığın aktif durumda olması ve romatoid faktör pozitifliği ile işitme kaybı arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Halligan ve ark. (121) ise 29 tane işitme azlığı şikayeti olmayan romatoid artritli hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamamıştır.

Bovo ve ark. (113) hazırlamış olduğu derleme de bilateral vestibülopatisi olan hastaların %15-30'unda sistemik otoimmün hastalığın eşlik ettiğini göstermişlerdir.

Schüler ve ark. (122) olgu sunumlarında işitmesi normal olan bilatereal vestibülopatisi olan hastayı kortikosteroid ile tedavi etmişler ve hastalığın etyolojisinde otoimmünitenin olduğunu düşünmüşlerdir. Hipotezlerinde ise genellikle bilateral işitme azlığı ile başvuran hastaların etyolojisinde otoimmünite araştırılırken bilateral vestibülopatisi olanlarda otoimmünitenin daha az sorgulandığını oysaki otoimmün hastalıkların koklear semptomlar vermeden, izole vestibüler semptomlar ortaya çıkarabileceğini, bu yüzden vestibülopatilerde otoimmüniteyi de sorgulamamız gerektiğini vurgulamışlardır.

Bilateral vestibülopati olan 255 hastanın etyolojisini inceleyen Zingler ve ark. (115) vestibülopatinin 2'sinin kesin, 6'sının muhtemel nedeninin sistemik otoimmün hastalık olduğunu göstermişlerdir.

Bilateral vestibülopatide otoimmüniteyi, hayvan deneyi ile araştıran Arbusow ve ark. (123) bilateral vestibülopatisi olan 12 ratın 8'inde immünfloresan cyrosection yöntemiyle semisürküler kanal, ampulla, utrikul veya sakkül membranöz labirentine

karşı Ig G tipi antikorlar tespit etmişler, 22 ratın olduğu kontrol grubunda ise sadece 1'inde boyanma gözlemişlerdir.

Riente ve ark. (8) daha önce western blot yöntemiyle iç kulak kollojen ve membranlarına karşı gelişmiş antikorların tespit edildiği 25 meniere hastasının 11'inde (%44) moleküler ağırlığı 44 kD olan, 10'unda (%40) ise moleküler ağırlığı 53 kD olan antijenler tespit etmişler, kontrol grubunda ise bu antijenleri tespit edememişlerdir. Riente ve arkadaşlarının hipotezine göre bu antijenlere karşı gelişen antikorlar meniere hastalığının etyolojisinde yer alan faktörlerden biri olabilir.

Graves hastalığının işitmeye etkisini araştıran Berker ve ark. (124) 22 graves hastasının odyogram sonuçlarını kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında; graves hastalığı olanların T3 ve T4 seviyesi ile orantılı olarak 4000 Hz ve 8000 Hz de anlamlı olarak işitme kaybı gözlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ötiroid graves hastalarının sVEMP sonuçları ile kontrol grubunda anlamlı fark saptanmaması, graves hastalığının iç kulak etkilerinin otoimmüniteden ziyade, tiroid hormon metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Gavron ve ark. (114) hashimoto tiroiditi olan iki bayan hastada bilateral fluktuan koklear tip işitme kaybı ve vestibüler fonksiyon kaybı olduğunu göstermişler ve muhtemel nedenin hashimoto tiroiditine bağlı otoimmünite olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak patolojinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Brookler ve ark. (125) 46 yaşında graves hastası olan bayan hastayı ENG ile değerlendirmişler. Hastanın, 16 yıl önce başlayan toplam 8-9 kez şiddeti artan ataklar halinde gelen baş dönmesi ve diziness şikayeti mevcutmuş. ENG testi sonucunda spontan nistagmus gözlenmiş. İki kulakta da soğuk ve sıcak kalorik uyarana cevap alınamamış ve işitme testi ile manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) normal olarak değerlendirilmesi sonucunda, şikayetinin vestibüler sistemin otoimmün tutulumuna bağlı olduğu düşünülmüş ve otoimmüniteye yönelik tedavi verilmesini önermişlerdir.

Meniere hastalığı ile otoimmün hastalıkların ilişkisini araştıran, Hietikko ve ark. (126) 250 meniere hastasını American Academy of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (1995) kriterlerine göre 149'unu sporadik, 101'ini familial form olarak iki sınıfa ayırmıştır. Familial form meniere hastalığında sporadik forma göre

anlamli derecede otoimmün hastalıkların birlikteliğini saptamışlar, aynı zamanda familial form meniere hastalığının daha erken yaşta ortaya çıktığını ve atak dönemlerinin daha uzun sürdüğünü göstermişlerdir.

Fattori ve ark. (127) 50 meniere, 50 akut tek taraflı periferal vestibülopatisi olan hastayı ve 82 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırarak, meniere hastalığı ile akut tek taraflı periferal vestibülopati hastalığının otoimmün tiroid hastalıklarıyla olan ilişkisini araştırmışlardır. Anti-TPO yüksekliği, meniere hastalarının 13'ünde, akut tek taraflı periferal vestibülopatisi olanların ve kontrol grubunun 2'sinde tespit etmişlerdir. Meniere hastalığı ile otoimmün tiroid hastalıklarını tiroid hormonundan bağımsız olarak anlamlı derecede ilişkilendirmişlerdir.

Nacci ve ark. (3) 55 meniere, 55 tek taraflı akut vestibülopatisi olan ve 55 sağlıklı kişinin otoimmün profilini ortaya koymuşlar. Çalışmanın neticesinde meniere hatalarının 33'ünde (%60) en az bir tane otoantikör yüksek seviyede elde edilmişken, tek taraflı akut vestibülopati ile başvuranların 16'sında (%29,1), kontrol grubunun 13'ünde (%23,6) otoantikör seviyesini yüksek tespit etmişler. Meniere ile otoimmünite arasında anlamlı derecede ilişki bulmuşlar. Otoimmün tiroidit antikörlerinden olan anti-TPO meniere hastalarının 8'inde izole, 2'sinde anti-Tg ile birlikte, 3'ünde TSH reseptör antikörleri ile birlikte ve 5'inde serum antinükleer antikör (ANA) ile birlikte görülmüş. Akut tek taraflı vestibülopati ile başvuran hastaların ise 5'inde, kontrol grubunun ise 3'ünde anti-TPO düzeyi yüksek bulunmuş. Kontrol grubu ve akut tek taraflı vestibülopati ile başvuran hastaların hiç birinde TSH reseptörlerine karşı otoantikör saptanmamıştır. Meniere hastalığı otoimmün tiroid hastalıklarıyla özellikle anti-TPO pozitifliğiyle anlamlı derecede ilişkilendirmişlerdir. Aynı zamanda meniere hastalığı ile ANA pozitifliği de ilişkilendirilmiştir.

Modugno ve ark. (4) 70 tane BPPV hastasının 34'ünde (%48,5) otoantikörler tespit etmişlerdir. Bu 34 hastanın 19'unda (%27,1) tiroid otoantikörleri yüksek seviyede gözlenmiş. Tiroid otoantikörleri ile BPPV hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. Hipotezlerine göre tiroid antikörleri, diffüzyonla iç kulağa geçip endolenf ile reaksiyona girerek endolenfin yapısını değiştirebilir. Endolenfin içinde oluşan yeni yapı, mekanik etkiyle reseptörleri uyararak tipik pozisyonel vertigo oluşturabilir.

Papi ve ark. (128) BPPV hastalarında yapmış oldukları çalışmada BPPV tanısı alan hastaların %34'ünde hashimoto tiroiditi tespit etmişlerdir. Papi ve ark.(5) başka bir çalışmalarında ise 200 tane ötiroid hashimoto tiroiditi hastalarından 36'sında (%18) BPPV saptamışlardır. 200 kişilik kontrol grubunda ise sadece 4 (%2) hastada BPPV tespit gözlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda BPPV ile hashimoto tiroiditi arasında anlamlı derecede ilişki bulmuşlardır.

Otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkilendirilen vestibüler hastalıklardan olan meniere ve BPPV'nin sVEMP cevaplarını araştıran literatürde birçok yayın mevcuttur.

Katayama ve ark. (129) 40 meniere hastasının etkilenen 49 kulağına, intratimpanik salin ile dilüe edilmiş godolinyum enjekte etmişler ve ertesi gün MRG ile vestibül ve kokleanın endolenfatik boşluğunu görüntülemişlerdir. 49 kulağın 28'inde sVEMP cevabı alamamışlardır. 5 tane geniş endolenfatik hidropsu olan kulakların hiç birinde sVEMP cevabı alamamışlar. Hidrops derecesi ile sVEMP cevabı alınmaması arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. MRG sonuçlarını değerlendirdiklerinde, endolenfatik hidropsun kokleadan ziyade vestibülü daha çok etkilediğini saptamışlardır.

Jariengprasert ve ark. (130) 22 meniere hastasının 14'ünde sVEMP cevabı alamamış, 5'inde ise anormal sVEMP cevapları tespit etmişlerdir. Kontrol gurubunun sVEMP cevaplarının hepsini normal sınırlarda tespit etmişlerdir. Meniere hastalığının sVEMP sonuçlarına anlamlı derecede etki ettiğini bildirmişlerdir.

Huang ve ark. (131) 42 BPPV hastasının lezyon tarafı olan kulaklarının %67,31'inde, lezyonun karşı tarafında olan kulakların %65,38'inde sVEMP cevabı elde etmişlerdir. 38 kişilik kontrol grubunun %92,11'inde sol kulakta, %94,74'ünde sVEMP cevabı elde etmişlerdir. BPPV hastalarında anlamlı derecede sVEMP cevaplarında azalma tespit etmişlerdir. Huang ve ark. (131) aynı hastalara oküler VEMP'te yapmışlar. Oküler VEMP sonuçları ile sVEMP sonuçları arasında korelasyon gözlemlemişlerdir.

Yetişer ve ark. (132) 102 BPPV hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada; BPPV'nin yaştan, nistagmus şiddetinden, epley manevra sayısından ve şikayetlerin persistan olmasından bağımsız olarak, hastaların %23,5'inde major sVEMP anormallikleri tespit etmişlerdir. Posterior semisürküler kanalın inferior vestibüler

sinire lif göndermesinden dolayı, BPPV'nin sakkül disfonksiyonu olmadan sVEMP arkını etkileyebildiği; bunun sonucu olarak BPPV'nin sVEMP testini anlamlı derecede etkilediğini öne sürmüşlerdir. BPPV'nin test bataryasında sVEMP'in olabileceğini bildirmişlerdir.

Akkuzu ve ark. (133) 25 kişilik BPPV grubunun SVEMP sonuçlarında; 8 kişide dalga latanslarında uzama ve 1 kişide düşük amplitudlar tespit etmişlerdir. 20 kişilik meniere grubunun sVEMP sonuçlarında; 6 kişide dalga latanslarında uzama, 4 kişide ise alnamayan sVEMP cevabı elde etmişlerdir. 17 kişilik kontrol grubunda ise sadece 2 hastada anormal sVEMP cevapları elde etmişlerdir. Meniere hastalığı ve BPPV'nin anlamlı derecede sVEMP'i etkilediğini öne sürmüşlerdir.

Hong ve ark. (134) 134 kişilik vestibüler nörit grubunun %36,6'sında, 62 kişilik BPPV grubunun %25,8'inde ve 29 kişilik meniere grubunun % 69'unda sVEMP anormallikleri saptamışlardır. BPPV'yi p13 latanslarında gecikme ile meniere hastalığını ise iki kulak arasındaki asimetrik cevap elde edilmesi ile, anlamlı derecede ilişkilendirmişlerdir.

Chiarella ve ark. (6) ötiroid hashimoto tiroiditi, multinodüler guatr ve kontrol grubunun odyogramları arasında anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Çalışmaya vestibüler semptomları olan hastaları almamışlardır. Hashimoto tiroiditi grubunun %52,2'sinde sVEMP değişiklikleri, %44,7'sinde kalorik test değişiklikleri tespit etmişlerdir. Anti-TPO düzeyi ile sublinik vestibüler hastalıklar arasında anlamlı korelasyon olduğunu öne sürmüşlerdir. Hashimoto tiroiditi hastalarının rutin test bataryalarında sVEMP testinin olması gerektiğini bildirmişlerdir. Chiarella ve ark. sVEMP değişikliklerinin neler olduğunu açıklamamış ve çalışmaya katılan hashimoto tiroiditi olan 5 erkek hastanın hepsinde sVEMP sonuçlarını normal sınırlarda bildirmişlerdir. Bizim çalışmamıza aldığımız hastaların hiç birinde günlük aktivitesini engelleyecek şiddette vestibüler semptom yoktu. Chiarella ve ark. çalışmasının aksine bizim çalışmamızda hashimoto tiroiditi olan hastalarda; sVEMP'in p1 latansı, n1 latansı, p1-n1 amplitudu, p1-n1 interpik intervalsi gibi parametrelerinin hiç birinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bizim çalışmamız sVEMP testinin hashimoto tiroiditinde kullanılabilirliğini desteklememektedir.

sVEMP testinin standardizasyon çalışmaları günümüzde devam etmektedir. sVEMP testinin uygulama yöntemine göre cevaplarında farklılık gözlenmektedir.

Murofishi ve ark. (135) referans elektrodunu SKM'nin farklı bölgelerine yapıştırarak elde ettiği sVEMP cevaplarında, SKM bölgeleri anlamlı fark tespit etmezken, Sheykholeslami ve ark. (136), en iyi sVEMP cevaplarının referans elektrodunun SKM'nin orta kısmına yapıştırıldığında elde edildiğini bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda referans elektrodu SKM'nin orta kısmına uyguladık. Colebatch ve Halmagyi (40) sVEMP cevabı elde etmek için, uyaran türünün önemli olmadığını, akustik uyaranın yüksek şiddette verilmesinin önemli olduğunu bildirmişlerdir. Patko ve ark. (137) ile Akin ve ark. (39) ise tone burst uyarının klik uyarıya üstün olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda, 500 Hz tone burst uyaran kullandık.

Derinsu ve ark. (138) ile Welgampola ve Colebatch'ın (139) yapmış oldukları standardizasyon çalışmaları arasında; n1 latans değerlerinde korelasyon gösterilmişken, p1 latans değerlerinde korelasyon gösterilememiştir. sVEMP çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeni, ölçüm esnasında farklı yöntemler kullanılması olabilir. İlerleyen dönemlerde; sVEMP ölçüm tekniğine ve parametrelerin referans değerlerine standardizasyon getirilmesi ile daha güvenilir sVEMP cevapları alınabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, otoimmün tiroid hastalıklarının sVEMP sonuçlarına etki etmediğini ve sakkülokolik yol üzerinde bir değişiklik oluşturmadığını düşündürmektedir. Daha önceki yapılan çalışmalarda vestibüler sistem hastalıkları ile otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki ilişki; Berker ve ark.'nın da (124) belirttiği gibi, tiroid hormon metabolizmasına bağlı olabilir veya otoimmün tiroid hastalıklarının sakkülokolik ark harici vestibüler sistemin başka komponentini etkilemesine bağlı olabilir. Vestibüler sistem ile otoimmün tiroid hastalıklarının arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Akyıldız A.N. İç Kulakla İlgili Otoimmün Hastalıklar. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998;2. Cilt:516-527.
2. Evans, K.L., et al., Immune status in patients with Meniere's disease. Arch Otorhinolaryngol, 1988. 245(5): p. 287-92.
3. Nacci, A., et al., Elevated antithyroid peroxidase and antinuclear autoantibody titers in Meniere's disease patients: more than a chance association? Audiol Neurootol, 2010. 15(1): p. 1-6.
4. Modugno, G.C., et al., A relationship between autoimmune thyroiditis and benign paroxysmal positional vertigo? Med Hypotheses, 2000. 54(4): p. 614-5.
5. Papi, G., et al., The association between benign paroxysmal positional vertigo and autoimmune chronic thyroiditis is not related to thyroid status. Thyroid, 2010. 20(2): p. 237-8.
6. Chiarella, G., et al., Vestibular disorders in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: role of thyroid autoimmunity. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. 81(4): p. 600-5.
7. Hughes, G.B., et al., Autoimmune reactivity in Meniere's disease: a preliminary report. Laryngoscope, 1983. 93(4): p. 410-7.
8. Riente, L., et al., Antibodies to inner ear antigens in Meniere's disease. Clin Exp Immunol, 2004. 135(1): p. 159-63.
9. Colebatch, J.G., G.M. Halmagyi, and N.F. Skuse, Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994. 57(2): p. 190-7.
10. Lee K J.Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery.7th ed.: 11-22. 1998.
11. Baloh, R.W. and V. Honrubia, Clinical neurophysiology of the vestibular system. Contemp Neurol Ser, 1979. 18: p. 1-21.

12. Parnes, L.S., S.K. Agrawal, and J. Atlas, Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ*, 2003. 169(7): p. 681-93.
13. Akyıldız A.N.: Denge organının anatomisi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998;1. Cilt:62-71.
14. Kim HN, Kim YH, Park IY, Kim GR, Chung IH. Variability of the surgical anatomy of the neuro-vascular complex of the cerebellopontine angle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99(4 Pt 1):288-96.
15. Haynes, D.S., et al., Treatment of benign positional vertigo using the semont maneuver: efficacy in patients presenting without nystagmus. *Laryngoscope*, 2002. 112(5): p. 796-801.
16. Lysakowski A, McCrea RA. Tomlinson RD: Anatomy of vestibular end organs and neural pathways. In: Cummings CW, et al. Eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 3 rd ed. Mosby-Years Book Inc., St Louis, 1998;2561-83.
17. Naganuma, H., et al., Three-dimensional analysis of morphological aspects of the human utricular macula. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2003. 112(5): p. 419-24.
18. Zileli T, Baysal Aİ. Klinik noroanatomisi ve norofizyoloji. *Hacettepe yayınları*,1985:87-131.
19. Goldberg ME, Hudspeth AJ. The vestibular system. In: Kandel ER, Schwartz JE, Jessel TM, eds. *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2000. p 801-7.
20. Truex RC, Carpenter MB. *Human Neuroanatomy*. 6th ed. Maryland: Williams and Wilkins; 1969. p. 347-36.
21. Raphan T, Cohen B. How does the vestibuloocular reflex work. In: Baloh RW, Halmagyi GH, eds. *Disorders of the Vestibular System* New York: Oxford University Press; 1996. p. 12-47.
22. Markham CH. How does the brain generate horizontal vestibular nystagmus? In: BalohRW, Halm agyi GH, eds. *Disorders of the Vestibular System*. New York: Oxford University Press; 1996. p.48-

23. Ardıç FN. Denge sisteminin işleyişi. Ardıç FN, editör. Vertigo. İzmir Güven Kitapevi. İzmir:3-27. 2005.
24. Fluor E, Mellstrom A. The otolith organs and their influence on the oculomotor movements. *Exp Neurol* 1971;30(1):139-47.
25. Demer JL. How does the visual system interact with the vestibulo-ocular reflex? In: Baloh RW, Halmagyi GH, eds. *Disorders of the Vestibular System*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 73-84.
26. de Jong, P.T., et al., Ataxia and nystagmus induced by injection of local anesthetics in the Neck. *Ann Neurol*, 1977. 1(3): p. 240-6.
27. Fetter M, Dichgans J. How do the vestibulospinal reflexes work? In: Baloh RW, Halmagyi GH, eds. *Disorders of the Vestibular System*. New York: Oxford University Press; 1996. p.105-12.
28. Şafak MA. Nörotolojik Tanıda Kullanılan Elektrofizyolojik Teknikler. *Aktüel Tıp Dergisi, KBB Özel Sayısı* 2000;5(3):1-14.).
29. Özünlü A, Gülhan M, Önder T, Aktaş D, Dünder A. The value of electronystagmographic findings in differential diagnosis of vertigo. *Türk J Med Res* 1994;12:170-8.
30. Leigh R, Zee D. *The neurology of eye movements*. Philadelphia: FA Davis; 1991.
31. Coats A. Electronystagmography. In: Bradford J, ed. *Physiological measures of the audiovestibular system*. New York: Academic Press; 1975.
32. Barber H, Stockwell C. *Manuel of Electronystagmography*. St Louis: Mosby Year Book; 1980.
33. Dix MR, Hallpike CS. The pathology symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proc R Soc Med* 1952;45(6):341-54.
34. Teter D. The Electronystagmography test battery and interpretation. *Sem Hear* 1983; 4:11.
35. Shepard NT, Telian SA. *Practical management of the balance disorder patient*. San Diego, London: Singular Publishing Group, Inc; 1996.
36. Tusa RJ. Vestibular function tests. In: Herdman SJ, ed. *Vestibular rehabilitation 3rd ed*. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2007;p.125-43.

37. Cass SP, Wrobel B. Rotasyonel vestibüler test. In: Ardıç FN, ed. Vertigo. Konak-İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2005. p 94.
38. Fife, T.D., et al., Assessment: vestibular testing techniques in adults and children: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2000. 55(10): p. 1431-41.
39. Akin, F.W., O.D. Murnane, and T.M. Proffitt, The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *J Am Acad Audiol*, 2003. 14(9): p. 500-9; quiz 534-5.
40. Colebatch, J.G. and G.M. Halmagyi, Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*, 1992. 42(8): p. 1635-6.
41. Bath, A.P., et al., Effect of conductive hearing loss on the vestibulo-collic reflex. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1999. 24(3): p. 181-3.
42. Rosengren, S.M., M.S. Welgampola, and J.G. Colebatch, Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clin Neurophysiol*, 2010. 121(5): p. 636-51.
43. Merchant, S.N., et al., Clinical investigation and mechanism of air-bone gaps in large vestibular aqueduct syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007. 116(7): p. 532-41.
44. Murofushi, T., et al., Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis. An indicator of inferior vestibular nerve involvement? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996. 122(8): p. 845-8.
45. Kim, H.A., et al., Otolith dysfunction in vestibular neuritis: recovery pattern and a predictor of symptom recovery. *Neurology*, 2008. 70(6): p. 449-53.
46. Young, Y.H., C.C. Wu, and C.H. Wu, Augmentation of vestibular evoked myogenic potentials: an indication for distended saccular hydrops. *Laryngoscope*, 2002. 112(3): p. 509-12.
47. Helling, K., U. Schonfeld, and A.H. Clarke, Treatment of Meniere's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: effect on otolith function. *Laryngoscope*, 2007. 117(12): p. 2244-50.

48. Riemslag, F.C., et al., On the origin of the presaccadic spike potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988. 70(4): p. 281-7.
49. Thickbroom, G.W. and F.L. Mastaglia, Presaccadic spike potential. Relation to eye movement direction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986. 64(3): p. 211-4.
50. Todd, N.P., S.M. Rosengren, and J.G. Colebatch, A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. *J Acoust Soc Am*, 2003. 114(6 Pt 1): p. 3264-72.
51. de Waele, C., et al., Vestibular projections in the human cortex. *Exp Brain Res*, 2001. 141(4): p. 541-51.
52. Rosengren, S.M. and H. Kingma, New perspectives on vestibular evoked myogenic potentials. *Curr Opin Neurol*, 2013. 26(1): p. 74-80.
53. Chihara, Y., et al., Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: another clinical test for vestibular function. *Clin Neurophysiol*, 2007. 118(12): p. 2745-51.
54. Govender, S., S.M. Rosengren, and J.G. Colebatch, The effect of gaze direction on the ocular vestibular evoked myogenic potential produced by air-conducted sound. *Clin Neurophysiol*, 2009. 120(7): p. 1386-91.
55. Cherchi, M., et al., Sound evoked triceps myogenic potentials. *Otol Neurotol*, 2009. 30(4): p. 545-50.
56. Brooke, R.E., N.C. Herbert, and N.J. Thyer, Repeatability of sound-evoked triceps myogenic potentials. *Int J Audiol*, 2014. 53(12): p. 880-6.
57. Sismanis, A., C.M. Wise, and G.D. Johnson, Methotrexate management of immune-mediated cochleovestibular disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997. 116(2): p. 146-52.
58. Stone, J.H. and H.W. Francis, Immune-mediated inner ear disease. *Curr Opin Rheumatol*, 2000. 12(1): p. 32-40.
59. Hirose, K., M.H. Wener, and L.G. Duckert, Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope*, 1999. 109(11): p. 1749-54.
60. Rauch, S.D., Clinical management of immune-mediated inner-ear disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1997. 830: p. 203-10.

61. Kilpatrick, J.K., et al., Low-dose oral methotrexate management of patients with bilateral Meniere's disease. *Ear Nose Throat J*, 2000. 79(2): p. 82-3, 86-8, 91-2.
62. Altmann, F. and J.G. Waltner, The circulation of the labyrinthine fluids; experimental investigations in rabbits. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1947. 56(3): p. 684-708.
63. Kellerhals, B., Perilymph production and cochlear blood flow. *Acta Otolaryngol*, 1979. 87(3-4): p. 370-4.
64. Yoo TFJ, Yazawa Y. Immunology of cochlear and vestibular disorders. In: Luxon L, ed. *Audiological medicine -clinical aspect of hearing and balance*. London: Taylor & Francis; 2003. p.61-87.
65. Stephens, S.D., L. Luxon, and R. Hinchcliffe, Immunological disorders and auditory lesions. *Audiology*, 1982. 21(2): p. 128-48.
66. Gloddek, B. and W. Arnold, Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2002(548): p. 10-4.
67. Gloddek, B. and J.P. Harris, Role of lymphokines in the immune response of the inner ear. *Acta Otolaryngol*, 1989. 108(1-2): p. 68-75.
68. Suzuki, M. and J.P. Harris, Expression of intercellular adhesion molecule-1 during inner ear inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995. 104(1): p. 69-75.
69. Yamane, H., et al., Natural killer cell response in the inner ear. *Acta Otolaryngol*, 1995. 115(6): p. 738-41.
70. Yoo, T.J., et al., Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's Disease. *Science*, 1982. 217(4565): p. 1153-5.
71. Soliman, A.M., Experimental autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope*, 1989. 99(2): p. 188-93.
72. Helfgott, S.M., et al., Correlation between antibodies to type II collagen and treatment outcome in bilateral progressive sensorineural hearing loss. *Lancet*, 1991. 337(8738): p. 387-9.
73. Tomiyama, S. and J.P. Harris, The endolymphatic sac: its importance in inner ear immune responses. *Laryngoscope*, 1986. 96(6): p. 685-91.

74. Haynes, B.F., et al., Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1980. 59(6): p. 426-41.
75. McCabe, B.F., Autoimmune inner ear disease: therapy. *Am J Otol*, 1989. 10(3): p. 196-7.
76. Dagli, M., et al., Evaluation of hearing and cochlear function by DPOAE and audiometric tests in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2007. 27(6): p. 511-6.
77. Schuknecht, H.F. and J.B. Nadol, Jr., Temporal bone pathology in a case of Cogan's syndrome. *Laryngoscope*, 1994. 104(9): p. 1135-42.
78. Vanderpump, M.P., et al., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995. 43(1): p. 55-68.
79. Zophel, K., et al., Autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) in a large population of euthyroid subjects: implications for the definition of TPOAb reference intervals. *Clin Lab*, 2003. 49(11-12): p. 591-600.
80. Mariotti, S., et al., Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 71(3): p. 661-9.
81. Chazenbalk, G.D., et al., Engineering the human thyrotropin receptor ectodomain from a non-secreted form to a secreted, highly immunoreactive glycoprotein that neutralizes autoantibodies in Graves' patients' sera. *J Biol Chem*, 1997. 272(30): p. 18959-65.
82. Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Third edition. Lippincott Williams& Wilkins. S. 456-458.
83. Tunbridge, W.M. and M.P. Vanderpump, Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000. 29(2): p. 239-53, v.
84. Okamoto, Y., et al., Thyroid peroxidase activity-inhibiting immunoglobulins in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989. 68(4): p. 730-4.

85. Chistiakov, D.A., Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis*, 2005. 2(1): p. 1.
86. Rose, N.R., R. Bonita, and C.L. Burek, Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev*, 2002. 1(1-2): p. 97-103.
87. Weetman, A.P., Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol*, 2003. 148(1): p. 1-9.
88. Salmaso, C., et al., Regulation of apoptosis in endocrine autoimmunity: insights from Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 966: p. 496-501.
89. Endo, T., et al., Autoantibody against Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. 224(1): p. 92-5.
90. Iitaka, M., et al., Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(11): p. 3908-12.
91. Pedersen, I.B., et al., Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003. 58(1): p. 36-42.
92. Boukis, M.A., et al., Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983. 57(4): p. 859-62.
93. Ruwhof, C. and H.A. Drexhage, Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid*, 2001. 11(5): p. 427-36.
94. İlicin G, Unal S, Biberoglu K, Akalın S, Suleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Gunes Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
95. Pederson OM, Aordal NP, Larssen TB, Varhauq JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10: 251- 9.
96. Schiemann, U., et al., Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Med Sci Monit*, 2003. 9(4): p. MT13-7.

97. Mazziotti, G., et al., Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003. 59(2): p. 223-9.
98. Yarman, S., et al., Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. *Nucl Med Commun*, 1997. 18(10): p. 951-6.
99. Weetman AP. Graves disease. *N Eng J M* 2000;343:1236-48.
100. Brix, T.H., et al., Too early to dismiss *Yersinia enterocolitica* infection in the aetiology of Graves' disease: evidence from a twin case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008. 69(3): p. 491-6.
101. Gough SC. The genetics of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000;29:255-66.
102. Kawakami, Y., et al., Induction of experimental thyroiditis in mice by recombinant interferon gamma administration. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1990. 122(1): p. 41-8.
103. Neufeld, D.S., M. Platzer, and T.F. Davies, Reovirus induction of MHC class II antigen in rat thyroid cells. *Endocrinology*, 1989. 124(1): p. 543-5.
104. Khoury, E.L., L. Pereira, and F.S. Greenspan, Induction of HLA-DR expression on thyroid follicular cells by cytomegalovirus infection in vitro. Evidence for a dual mechanism of induction. *Am J Pathol*, 1991. 138(5): p. 1209-23.
105. Wang, S.H. and J.R. Baker, The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid*, 2007. 17(10): p. 975-9.
106. Davies TF, Larsen PR. Graves' disease. In: Kronenberg HM, Mel med S, Polonsky K, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Saunders Elsevier; 2008.p.337-59.
107. Kabalak T, Ateş Y. Graves hastalığı. Kabalak T., Editör. *Tiroid El Kitabı*. 1. baskı. İzmir: Güven® Bilimsel; 2009. s.405-36.
108. Rapoport, B. and S.M. McLachlan, The thyrotropin receptor in Graves' disease. *Thyroid*, 2007. 17(10): p. 911-22.

109. Smith, B.R., J. Sanders, and J. Furmaniak, TSH receptor antibodies. *Thyroid*, 2007. 17(10): p. 923-38.
110. Prabhakar, B.S., R.S. Bahn, and T.J. Smith, Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev*, 2003. 24(6): p. 802-35.
111. Jacobson, E.M. and Y. Tomer, The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid*, 2007. 17(10): p. 949-61.
112. Chen, Q.Y., et al., HLA-DRB1*08, DRB1*03/DRB3*0101, and DRB3*0202 are susceptibility genes for Graves' disease in North American Caucasians, whereas DRB1*07 is protective. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(9): p. 3182-6.
113. Bovo, R., C. Aimoni, and A. Martini, Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol*, 2006. 126(10): p. 1012-21.
114. Gawron, W., et al., (Two cases of hearing loss following Hashimoto disease). *Wiad Lek*, 2002. 55(7-8): p. 478-82.
115. Zingler, V.C., et al., Causative factors, epidemiology, and follow-up of bilateral vestibulopathy. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. 1164: p. 505-8.
116. McCabe, B.F., Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1979. 88(5 Pt 1): p. 585-9.
117. Yoo TJ, Yazawa Y. Immunology of cochlear and vestibular disorders. In: Luxon L, editor. *Audiological medicine clinical aspects of hearing and balance*. London: Taylor & Francis; 2003. p. 61-87.
118. Bakhshaei, M., et al., Hearing loss in Behcet syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007. 137(3): p. 439-42.
119. Gemignani, G., et al., Hearing and vestibular disturbances in Behcet's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1991. 100(6): p. 459-63.
120. Magaro, M., et al., Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 1990. 8(5): p. 487-90.
121. Halligan, C.S., et al., Hearing loss in rheumatoid arthritis. *Laryngoscope*, 2006. 116(11): p. 2044-9.
122. Schuler, O., et al., A case of possible autoimmune bilateral vestibulopathy treated with steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74(6): p. 825.

123. Arbusow, V., et al., Serum antibodies against membranous labyrinth in patients with "idiopathic" bilateral vestibulopathy. *J Neurol*, 1998. 245(3): p. 132-6.
124. Berker, D., et al., Evaluation of hearing loss in patients with Graves' disease. *Endocrine*, 2012. 41(1): p. 116-21.
125. Brookler, K.H., Vestibular ENG findings in a 46-year-old woman with dizziness and an autoimmune disease. *Ear Nose Throat J*, 2005. 84(8): p. 479-80.
126. Hietikko, E., et al., Higher prevalence of autoimmune diseases and longer spells of vertigo in patients affected with familial Meniere's disease: A clinical comparison of familial and sporadic Meniere's disease. *Am J Audiol*, 2014. 23(2): p. 232-7.
127. Fattori, B., et al., Possible association between thyroid autoimmunity and Meniere's disease. *Clin Exp Immunol*, 2008. 152(1): p. 28-32.
128. Papi, G., et al., Association between benign paroxysmal positional vertigo and autoimmune chronic thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. 70(1): p. 169-70.
129. Katayama, N., et al., Relationship between endolymphatic hydrops and vestibular-evoked myogenic potential. *Acta Otolaryngol*, 2010. 130(8): p. 917-23.
130. Jariengprasert, C., M. Tiensuwan, and K. Euasirattanapaisan, A comparison of vestibular evoked myogenic potential (VEMP) between definite Meniere's disease patients and normal healthy adults. *J Med Assoc Thai*, 2013. 96(12): p. 1563-8.
131. Huang, A., et al., (Primary benign paroxysmal positional vertigo vestibular detection of evoked myogenic potential significance). *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2014. 28(16): p. 1215-8.
132. Yetiser, S., D. Ince, and M. Gul, An analysis of vestibular evoked myogenic potentials in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2014. 123(10): p. 686-95.

133. Akkuzu, G., B. Akkuzu, and L.N. Ozluoglu, Vestibular evoked myogenic potentials in benign paroxysmal positional vertigo and Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006. 263(6): p. 510-7.
134. Hong, S.M., et al., The results of vestibular evoked myogenic potentials, with consideration of age-related changes, in vestibular neuritis, benign paroxysmal positional vertigo, and Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 2008. 128(8): p. 861-5.
135. Murofushi, T., M. Matsuzaki, and C.H. Wu, Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle: are these potentials also of vestibular origin? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999. 125(6): p. 660-4.
136. Sheykholeslami, K., T. Murofushi, and K. Kaga, The effect of sternocleidomastoid electrode location on vestibular evoked myogenic potential. *Auris Nasus Larynx*, 2001. 28(1): p. 41-3.
137. Patko, T., et al., Vestibular evoked myogenic potentials in patients suffering from an unilateral acoustic neuroma: a study of 170 patients. *Clin Neurophysiol*, 2003. 114(7): p. 1344-50.
138. Derinsu U, Baş Eİ, Akdaş F. Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyellerin standardizasyonu. *Marmara Medical Journal*, 2009.22 (2), 127-133.
139. Welgampola, M.S. and J.G. Colebatch, Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otol Neurotol*, 2001. 22(6): p. 796-802.