



YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

BENİGN PAROKSİSMAL POZİSYONEL VERTİGO ATAK
DÖNEMİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet AKKOZ

ANKARA

2017



YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

BENİGN PAROKSİSMAL POZİSYONEL VERTİGO ATAK
DÖNEMİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet AKKOZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Togay MÜDERRİS

ANKARA

2017

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince Kulak Burun Boğaz bilimini öğrenmemde bilgi ve deneyimlerini aktararak, iyi insan iyi doktor olma hedefinde yol gösteren klinik idari ve eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Mehmet Ali Babademez' e,

Birlikte her çalışmamızda bana farklı bir bakış açısı kazandıran ve cerrahide cesaretin, alçakgönüllülüğün önemini anlamamı sağlayan, gerek tez çalışmalarımda, gerekse ihtisasım boyunca bana her konuda destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Togay Müderris'e ,

Yaklaşımlarıyla bana yeni ufuklar açan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Kutluhan'a

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte kısa süre çalışmamıza rağmen bilgi ve klinik tecrübesi ile mesleki gelişimime önemli katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Muzaffer Kırış'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübesi ile önemli katkıları olan, Prof. Dr. M. Hakan Korkmaz, Prof. Dr. Sami Berçin, Doç. Dr. Gökhan Yalçiner, Yrd. Doç. Dr. Kazım Bozdemir'e,

Kısa süre önce kliniğimizden ayrılan Uzm. Dr. Bülent ULUSOY' a ve Uzm. Dr. Serdar A. Erkıran' a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlarımız, Uzm. Dr. Akın Altuğ Özboduroğlu, Uzm. Dr. Arife Sezgin, Uzm. Dr. Bengi Melikoğlu, Uzm. Dr. Yüce İslamoğlu ve Uzm. Dr. Gülin Gökçen Kesici' ye,

Tezimin hazırlanması dahil her türlü akademik yayın, bilimsel çalışma konularında desteğini yanımda hissettiğim doktor arkadaşım Uzm. Dr. Hayati Kale' ye,

Uzmanlığa giden yolda zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz ve fikirlerine değer verdiğim asistan arkadaşlarıma,

Klinikteki tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İlk geldiğim günden bu yana her türlü sıkıntıda yanımda olan ve tezimin oluşumunda katkılarından dolayı uyku teknisyenimiz Ertan Karalök' e ayrıca teşekkürlerimi sunmak isterim.

Bana her konuda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, hep yanımda olan, fikirleri ile bana yeni ufuklar açan biricik eşim Hayriye Ergin Akkoz'a, umutsuzluğa düştüğümde bir gülüşü ile gönlümü ferahlatan oğlum Selman Tuna Akkoz'a, hep arkamda olduğumu hissettiğim ve bana her zaman güç veren annem ve babama çok teşekkür ederim.



İÇİNDEKLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKLER	III
SİMGELER ve KISALTMALAR	V
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
SUMMARY	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PERİFERİK VESTİBÜLER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2. PERİFERİK VESTİBÜLER SİSTEM ANATOMİSİ	4
2.2.1 Kemik Labirent.....	4
2.2.2 Membranöz (Zar) Labirent	5
2.2.3 Utrikül ve Sakkül.....	6
2.2.4 Endolenfatik Sistem.....	7
2.2.5 İç Kulak Sıvıları	8
2.2.6 Membranöz Semisirküler Kanallar.....	9
2.2.7 Maküla.....	10
2.2.8 Kinosilium ve Stereosilialar	12
2.2.9 Santral Vestibüler Yollar	14
2.3. VESTİBÜLER SİSTEM FİZYOLOJİSİ.....	15
2.3.1 Vestibülo- oküler Refleks (VOR).....	20
2.3.2 Vestibülo- spinal Refleks (VSR)	21
2.3.3 Vestibülo- kolik Refleks (VKR).....	21
2.4. DENGE BOZUKLUKLARI VE BPPV.....	22
2.4.1 Vestibüler Fonksiyon Testleri	25
2.4.2 BPPV	27

2.5. OKSİDATİF STRES.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Hasta Seçimi, Çalışma Planı ve Yöntemi	33
3.2. Biyokimyasal Analiz.....	34
3.3. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKÇA.....	47

SİMGELER ve KISALTMALAR

Ark	: Arkadaşları
BPPV	: Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
ENG	: Elektronistagmografi
HM	: Hallpike Manevrası
İMA	: İskemi Modifiye Albümin
KRP	: Kanalit Repozisyon Prosedürü
LVST	: Lateral Vestibülospinal Yol
MLF	: Medial Longitudinal Fasikulus
mv	: Milivolt
MVST	: Medyal Vestibülospinal Yol
N	: Nervus, Sinir
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VKR	: Vestibulo-kolik Refleksin
VOR	: Vestibülo- oküler Refleks
VS	: Vestibüler Sistem
VSR	: Vestibül-spinal Refleks

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Periferik ve Santral Nistagmus Arasındaki Farklar.....	24
Tablo 2. Çalışma ve Kontrol Grubu Yaş Dağılımları.....	36
Tablo 3. Çalışma Kontrol Grubu Cinsiyet Dağılımları.....	36
Tablo 4. Atak ile Remisyon Grubu Kıyaslaması	37
Tablo 5. Atak ile Kontrol Grubu Kıyaslaması	38
Tablo 6. Remisyon ile Kontrol Grubu Kıyaslaması	38
Şekil 1. Vestibüler organ ve vestibüler sinir.....	5
Şekil 2. Utriküler ve sakküler duktus ile duktus reuniens	6
Şekil 3. Utrikül ve sakkülün konumu	7
Şekil 4. İç kulak kesiti.....	9
Şekil 5. Maküla ve kristanın yapısı.....	11
Şekil 6. Vestibüler son organların kanlanması	13
Şekil 7. Vestibüler çekirdeklerin afferent yolları.....	14
Şekil 8. Vestibüler çekirdeklerin efferent yolları.....	15
Şekil 9. Kupulolityazis ve kanalolityazis.....	28
Şekil 10. Hasta oturur pozisyondayken	30
Şekil 11. Hasta yatar pozisyondayken	30

ÖZET

Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), toplumda görülen baş dönmelerinin en yaygın tipidir. Acil servise orta-şiddetli vertigo ile başvuran hastaların neredeyse % 10 kadarında BPPV mevcuttur. Etiyolojisinde bir çok faktör suçlanmıştır. Olguların çoğu idiyopatik olmakla birlikte, kafa travması (% 17), vestibüler nörit (% 15), vertebrobaziler iskemi, labirentit ve kulak cerrahisi altta yatan nedenler olabilir.

Antioksidan savunma mekanizması ve serbest radikaller arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması oksidatif stress olarak tanımlanır. Artmış serbest radikaller reaktivite özelliği nedeniyle pek çok yoldan hücre ve dokuları zedeler. Son birkaç yıldır oksidatif stres ile birçok hastalığın ilişkili olduğu savunulmuştur.

40 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığımız bu çalışmada dinamik tiyol-disülfid homeostazisinin ve iskemi modifiye albümin düzeyinin BPPV atak, BPPV remisyon ve kontrol grubu arasındaki farklılıklarını göstermek istedik. Sonuçta tiyol değerinin atak döneminde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulduk. Bu durumu BPPV' nin etyopatogenezinde oksidatif stresin rol alabileceğini vurguladık.

SUMMARY

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is the most common type of dizziness in the community. BPPV is present in almost 10% of patients who refer to the emergency room with moderate-severe vertigo. Many factors have been accused in its etiology. Most of the cases are idiopathic but head injury (17%), vestibular neuritis (15%), vertebrobasilar ischemia, labyrinthitis and ear surgery may be the underlying causes.

The impaired balance between antioxidant defense mechanism and free radicals is defined as oxidative stress. Increased free radicals cause cell and tissue damage in many ways due to its reactivity. Over the last few years, it has been argued that oxidative stress is associated with many diseases.

In this study of 40 patients and 30 healthy volunteers, we wanted to show the differences between dynamic thiol-disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels compared to BPPV exacerbation, BPPV remission and control groups. As a result, we found that thiol value was significantly lower in the attack period than in the control group. We emphasized that oxidative stress may play a role in the etiopathogenesis of BPPV.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), kulak burun boğaz hekimlerinin sık karşılaştıkları, semptomları hasta açısından çok rahatsız edici ve korkutucu olabilen, bunun yanında nedene yönelik manevralar ile çok rahat ve pratik bir şekilde tedavi edilebilen bir vertigo nedenidir. Hastalığın etyolojisinde, kafa travması, viral labirentit, meniere hastalığı, geçirilmiş cerrahi girişimler, otitis media, anterior vestibüler arter iskemisi gibi faktörler rol oynasa da hastaların çoğunda etyoloji bilinmemektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin de rolünün olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı; posterior semisirküler kanal BPPV' sinin etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünü belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİFERİK VESTİBÜLER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Kulak kabaca dış, orta ve iç kulak olarak üç parçadan oluşur. Bunlardan en önce gelişimini tamamlayan iç kulaktır. Rhombencephalonun her iki yanındaki ektodermden gelişir. Üçüncü haftanın sonunda, embriyo 2-4 mm büyüklüğüne ulaştığında, yüzeyel ektodermin kalınlaşması ile lamina otica ortaya çıkar. Lamina oticadaki derin hücrelerin gelişmesi ile bu yapı kısa bir sürede içe doğru çöker. Bu şekilde nöral oluk ve iki tarafında akustikofasyal tümsek ortaya çıkar. Bunların birleşmesi ile iç kulak taslağı yüzey epitelden ayrılır ve bir vezikül haline gelir.

Otik vezikül oluşurken bu yapıdan ayrılan bir hücre grubu da vezikül ile rhombencephalon arasında statoakustik ganglionu yapar. Dördüncü ve beşinci haftalarda statoakustik ganglion üst ve alt olarak ikiye bölünür, spiral ve vestibüler ganglionları yapar. Bir taraf işitme duyusu için korti organına diğer taraf ise denge duyusu için utrikulus ve duktus semisirkularisin içine doğru ilerler. Embriyo 8 mm olduğunda vestibüler ve koklear taslaklar birbirinden ayrılır. Ventralde yer alan kısımdan korti organı ve koklea gelişir. Dorsalde kalan kısımdan ise utrikulus, kanalis semisirkularis, duktus endolenfatikus ve duktus utrikulosakkularis gelişir. Koklear kanal altıncı haftada gelişmeye başlar. Yedinci haftada kokleanın birinci turu oluşmuştur ve sekizinci haftanın sonunda 2+1/2 tur tamamlanmış olur. Bu sırada koklea ile sakkulusun geri kalan kısmı arasındaki bağlantı ductus reuniens adını alır. Daha sonra duktus koklearisin skala vestibüliye bakan tarafında membrana vestibularis (Reissner zarı), skala timpaniye bakan tarafı ise membrana basillaris oluşturur. Korti organının gelişmesi bazal turdan apekse doğru olur. Korti organı koklear kanalın duvarındaki hücrelerden gelişir. Yirmi ikinci hafta iç titreşim tüylü hücreler, dış titreşim tüylü hücreler, destek hücreleri ve Hensen hücreleri meydana çıkar. Akustikofasiyal ganglion üst ve alt diye ikiye ayrılır. Üstte bulunandan N. Vestibularisin süperior dalı, altta bulunandan ise inferior dalı doğar. VIII. sinirin alt kısmı kalınlaşır ve koklear siniri meydana getirir.

Altıncı haftada otik vezikülün ventral kısmından koklear kanal gelişirken, aynı anda dorsal kısmından iç kulağın denge fonksiyonundan sorumlu kısımları gelişmeye başlar. Bu evrede otokistin iç yüzeyinde endolenfatik duktus ortaya çıkar.

14 mm büyüklüğündeki bir embriyoda (6. haftada) vestibüler parçada poşlar görülmeye başlar ve bunların periferik parçalarından yarım daire kanalları meydana gelir. 20 mm büyüklüğündeki embriyoda (7. haftada) vestibüler parça utrikulus ve sakkülüse bölünür ve 30 mm çapındaki bir embriyoda (8. haftada) erişkin iç kulak çaplarına erişilir. Dokuzuncu haftada vestibüler sistemdeki tüylü hücreler iyice şekillenir ve sinir uçları ile sinapslar yaparlar.

Semisirküler kanallar altıncı haftada oluşmaya başlar. Yedinci haftada kanalların ampullalarında zar labirentteki epitelden krista ampullaris meydana gelir. Onbirinci haftada maküladaki duysal epitel ve destek hücreleri ayrılır ve otolitler oluşur. Yirmi ikinci haftada gelişme tam olarak tamamlanır.

Makülalar ondört ile onaltıncı haftalar arasında gelişirler. Önce otik vezikülün iç yanı kalınlaşır ve ortak maküla oluşur. Daha sonra maküla ikiye bölünür. Üstte bulunandan utrikulus, süperior ve horizontal kanalların makülaları; altta bulunandan sakkülüs ve posterior semisirküler kanalları meydana gelir. Membranöz labirentin geliştiği otik vezikülün etrafı başlangıçta mezenşim ile sarılıdır. Mezenşim zamanla değişerek önce kıkırdak, daha sonra da kemik labirenti (otik kapsül) yapar. Kemik labirent ile zar labirent arasında perilenfatik aralık oluşur.

Membranöz otik kapsül gelişmesini tamamladıktan sonra, otik kapsül kemikleşmeye başlar. Ondört kemikleşme noktası ile kemikleşir. Bu kemikleşme noktaları aynı zamanda meydana çıkmaz. Otik kapsülün kemikleşmesi altıncı ayın sonunda tamamlanır. Modiolusun gelişmesi otik kapsülden bağımsızdır. Kıkırdak modiolus koklear kanalın iç ucu çevresindeki mezenşimden gelişir ve çevrede oluşan otik kapsül kıkırdağı ile birleşir. Kemik spiral lamina ise bazal turdan yirmi üçüncü haftada gelişmeye başlar (1).

2.2. PERİFERİK VESTİBÜLER SİSTEM ANATOMİSİ

Vestibüler sistem temel olarak üç parçadan oluşmuştur. Periferik vestibüler sistem (vestibüler sistemin end organı), vestibüler sinir ve vestibüler çekirdekler. Periferik vestibüler sistem petröz kemiğin içine yerleşmiş dengenin sağlanmasında görev alan bir organdır. Yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulak, koklear ve vestibüler aquaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. Kemik ve membranöz labirent olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur.

2.2.1 Kemik Labirent

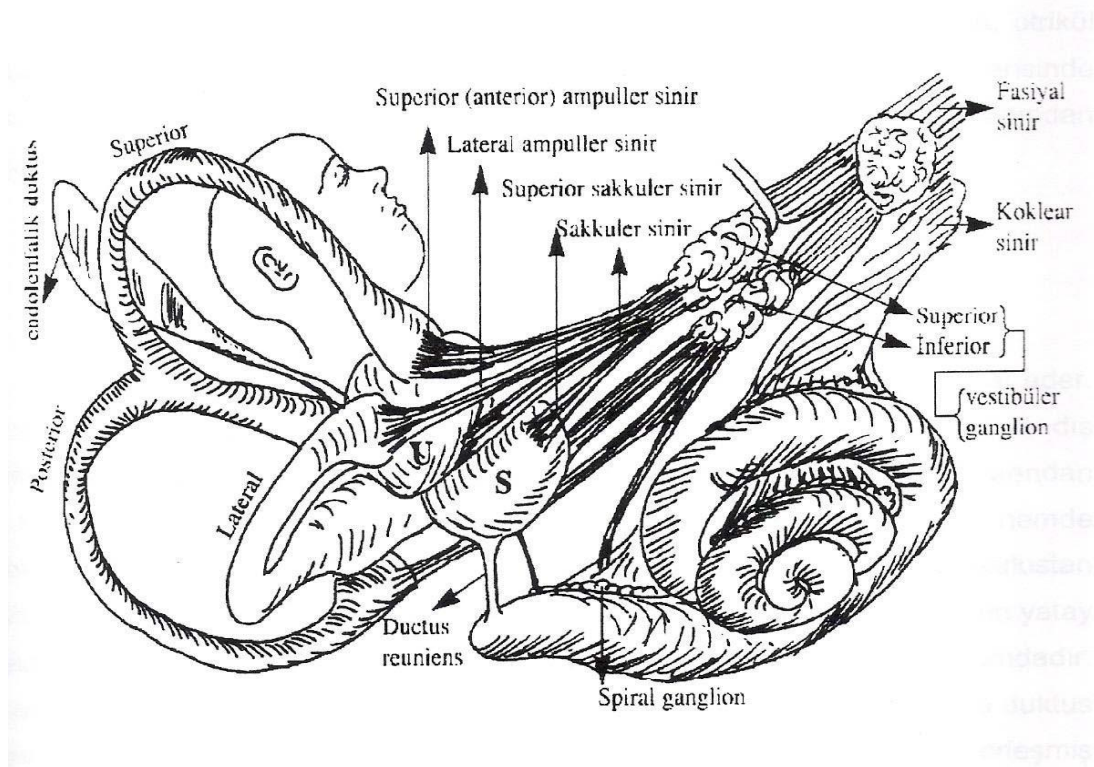
Kemik labirent temporal kemik içerisine yerleşmiştir. Sakkül ve utrikulusu içeren vestibül, korti organı ile koklea, üç adet semisirküler kanal, vestibüler ve koklear aquaduktuslardan oluşmaktadır. Vestibül kemik labirentin en geniş parçasıdır. Koklea ve semisirküler kanallarının ortasında yer alır ve genişliği erişkinde 4 mm'ye ulaşır. Vestibüler aquaduktus, endolenfatik duktusu içeren bir kanaldır. Medialde posterior kranial fossadadır. Anteromedialde internal akustik kanal ve lateralde orta kulak boşluğu arasında yer alır. İçini kaplayan fibröz doku, içte vestibülün periferik dokusu ile dışta ise meninkslerle devam eder. Beyin omurilik sıvısı ile direkt temastadır (2).

Üç semisirküler kanal, vestibülün arka duvarında başlayıp, tekrar vestibüle açılırlar. Kanallar birbirine dik olacak şekilde durmaktadır. Süperior ve horizontal semisirküler kanalların ampullaları vestibülün anterosüperioruna yerleşmişlerdir. Süperior kanal, medial ve posterior bir yönelim göstererek posterior kanalın ampullasının olmayan krusu ile birleşip 'crus commune'ü oluşturur. Kanalların en kısası olan horizontal kanal posteroinferior planda olup vestibülün arka kısmına açılmaktadır (Şekil 1).

Vestibülün anterosüperiorunda ise kemik koklear yapı bulunmaktadır. Koklea modiolus adı verilen santral aksis etrafında iki buçuk tur dolanmaktadır. Koklear kanalda kemiksi spiral lamina tarafından skala timpani ve skala vestibuli olmak

üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu iki kompartman helikotrema olarak adlandırılan kokleanın apeksinde birleşmektedir.

Kemik labirentin içini perilenf doldurur. Perilenf bir hücre dışı sıvı niteliğindedir. Na iyonları bakımından zengindir. K iyonları ise düşük seviyededir. Protein miktarı BOS' tan yüksektir.

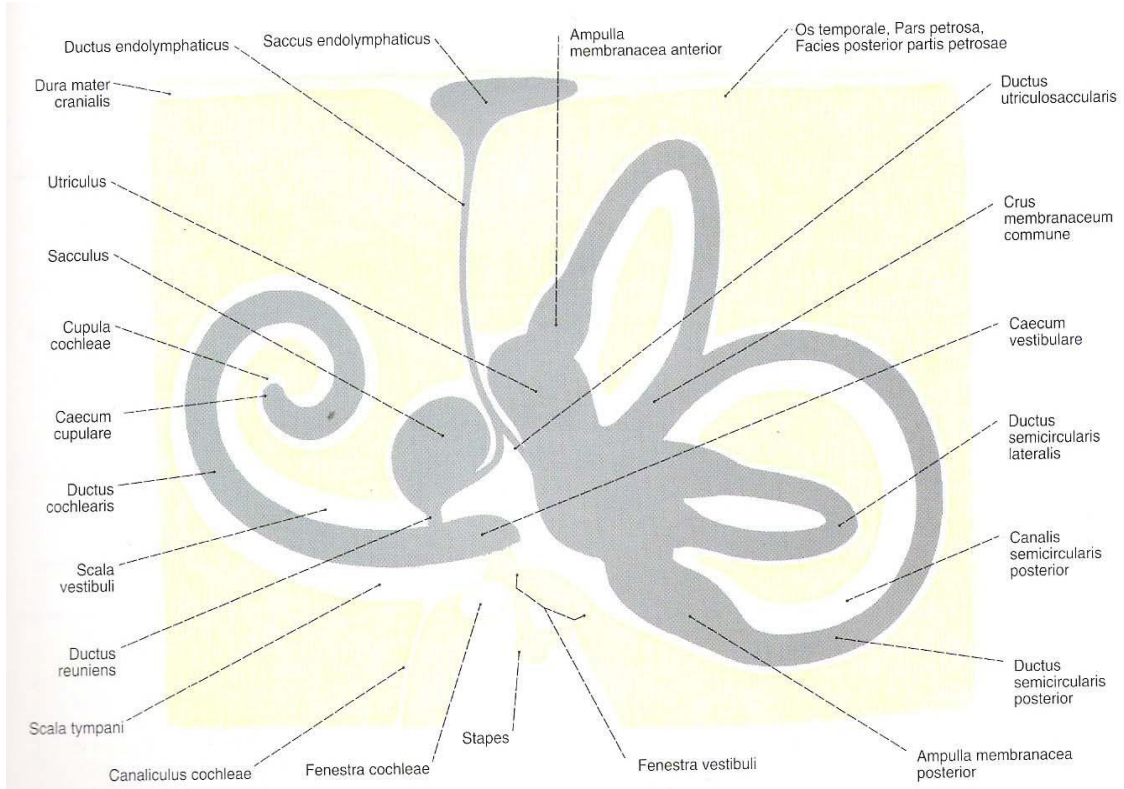


Şekil 1. Vestibüler organ ve vestibüler sinir

2.2.2 Membranöz (Zar) Labirent

Zar labirent kemik labirenti taklit eder. Ancak zar yapılar kemik labirenti tamamen dolduramaz. Sadece 1/3 kısmını kaplar. Membranöz labirent de kabaca üç parçadan oluşur. Koklea, vestibülde yer alan iki otolit organı ve arka labirentteki üç semisirküler kanalı. Bu farklı yapılar utiküler duktus, sakküler duktus ve duktus reuniens gibi kanalcıklar aracılığı ile birbiriyle ilişkilidir (Şekil 2).

Zar labirentin içini ise endolenf doldurmaktadır. Semisirküler kanalları, utrikül ve sakkül, endolenfatik duktus ve endolenfatik kese ve skala medianın içerisinde endolenf vardır. Endolenf bir hücre içi sıvı niteliğinde olup K iyonları bakımından zengindir.



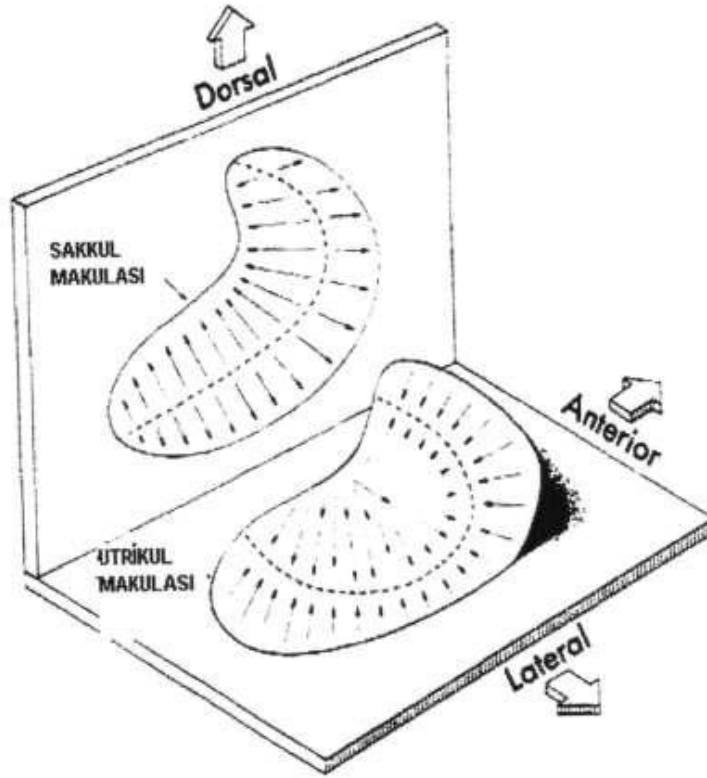
Şekil 2. Utriküler ve sakküler duktus ile duktus reuniens

2.2.3 Utrikül ve Sakkül

Utrikül hafifçe düzleşmiş oval bir keseciktir ve vestibülün girişini işgal eder. Periotik doku ve utriküler sinir ile kemiğe sıkı bir şekilde yapışmıştır. Ön ve dış bölümünde maküla bulunur. Burası duyarlı epiteli içerir. Utrikulusun ön duvarında ince bir tüp çıkar. Buna utrikülo-sakküler duktus adı verilir ve hem sakkulus hem de endolenfatik duktusla irtibatlıdır.

Sakkül de oval biçimlidir, fakat utrikulustan küçüktür. Yapı bakımından utrikulusun aynısıdır. Ancak, utrikulus makülasının yatay düzleminde yerleşmiş

olmasına karşılık sakkulusun makülası düşey konumdadır. Bu şekilde her iki maküla birbirine dikey konumda bulunur (Şekil 3). Sakkül inferiorda duktus renuiens aracılığı ile koklear duktus ile ilişkilidir. Utrikülde ve sakkülde yerleşmiş olan maküla, vücudun pozisyonel değişimlerine hassas duysal reseptörleri ve destek yapıları içermektedir.



Şekil 3. Şekil 3. Utrikül ve sakkülün konumu

2.2.4 Endolenfatik Sistem

Endolenfatik kese; duranın her iki yaprağı arasında yerleşmiş bir boşluktur. Petröz kemiğin kafa içine bakan kısmında yer alır. Endolenfin emilmesinde görev alır.

Endolenfatik duktus; iç tarafta utrikulosakkuler duktus ile dış tarafta endolenfatik kese ile temastadır. Büyük bölümü, aquaduktus vestibüli içinde bulunur. Perilenfle çevrilidir.

2.2.5 İç Kulak Sıvıları

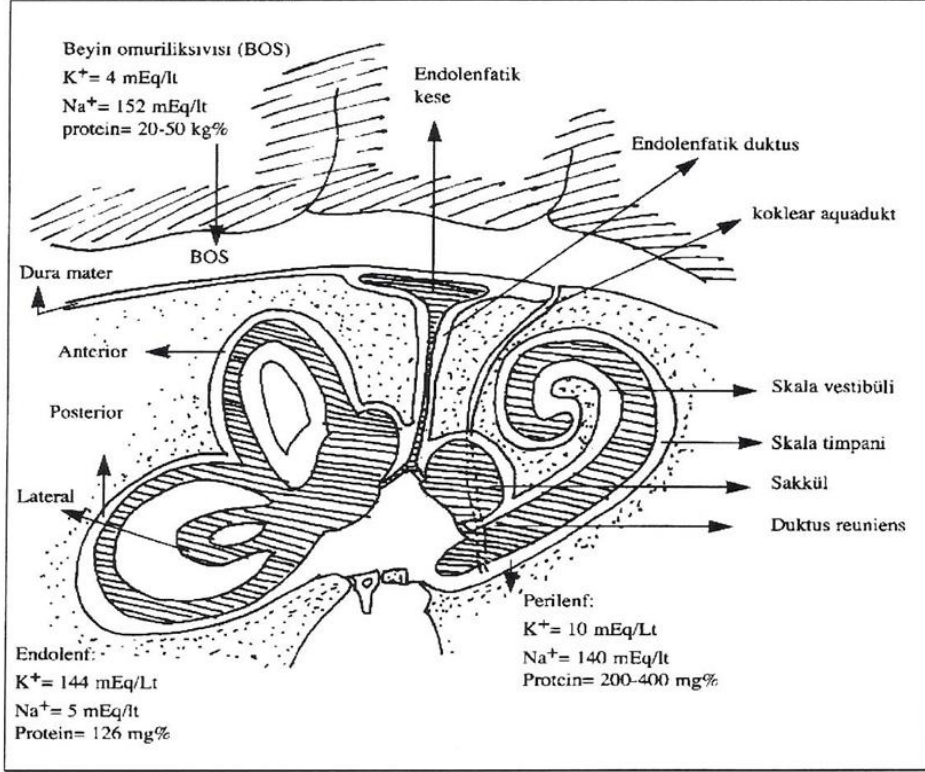
Perilenf kemik ve zar labirentler arasını, endolenf ise zar labirenti doldurmaktadır (Şekil 4).

2.2.5.1 Perilenf

Kanın, BOS ya da her ikisinin bir ultrafiltratı olduğu düşünülmektedir. BOS, vestibuler aquaduktus veya perivasküler, perinöral yollar aracılığı ile vestibüle ulaşabilir. Perilenfin plazmanın bir ultrafiltratı olduğu düşüncesi, kimyasal yapısı ile ilgilidir. Perilenf kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıyı andırır. Sodyumdan zengin (140 mEq/L), potasyumdan fakirdir (5,5-6,25 mEq/L). Protein içeriği BOS'tan yüksektir. Perilenfin venüller ve orta kulak mukozasından drene olduğu kabul edilmektedir.

2.2.5.2 Endolenf

Stria vaskularisin endolenfin oluşumundan sorumlu olduğuna inanılmışsa da, başka bölgelerin de rolü vardır. Endolenf potasyumdan zengin (140-160 mEq/L), sodyumdan fakir (12-16 mEq/L) içeriği ile intrasellüler sıvıya benzer. Protein içeriği perilenfinkinden hafifçe daha düşüktür. Endolenfatik keseye doğru longitudinal bir akım söz konusudur. Endolenfin emilim sahasının endolenfatik kese olduğu kabul edilmektedir. Stria vaskularis, aktif bir pompa ve sıvı transportuyla ilgili enzimler olan Na/K ATPaz adenilat siklazı ve karbonik anhidrazı yüksek konsantrasyonda içerir (3).



Şekil 4. İç kulak kesiti

2.2.6 Membranöz Semisirküler Kanallar

Periotik doku ile kemik kanala sıkıca yapışıktırlar. Her kanalın sonunda ampulla denilen genişlemeler mevcuttur. Posterior ve süperior duktus arkada birleşerek commune krus'u oluşturup ortak açılım göstermektedirler. Ampulla bölgeleri krista ampullaris adı verilen duysal nöroepitelyumdan ve destek yapılarından oluşan bir yapı içerirler. Makroskopik anatomi farklı gözükse de mikroskopik olarak utriküler ve sakküler makülalara benzer yapıdadır. Tip 1 ve tip 2 tüy hücreleri bu yapıda bulunmaktadırlar. Hücrelerin apikal bölümünde stereosilyaları ve kinosilyaları bulunmaktadır. Hücresel uyum kinosilyaların utriküle göre aldığı pozisyona göre anlaşılmıştır.

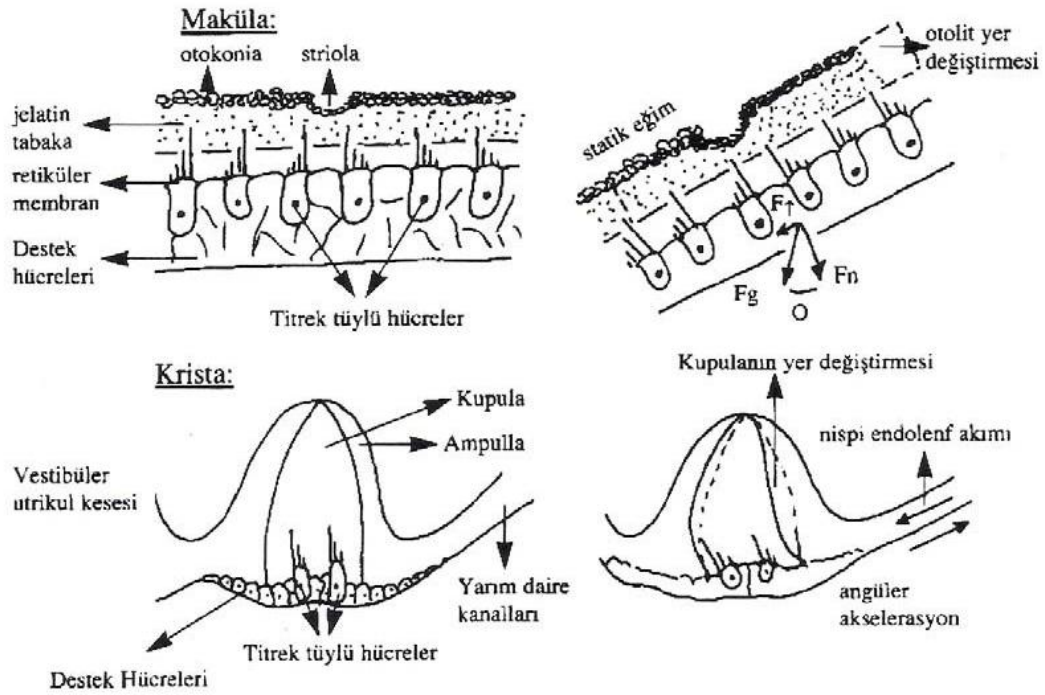
Vestibüler sistemde baş hareketlerine duyarlı sistem beş tanedir. Üç tanesi ampullalarda yerleşmiş olan krista ve kupula çiftidir. Diğerleri ise utrikulus ve sakkulus'un makülalarındaki duyarlı sistemdir.

Ampullalarda krista, destek hücreleri, bağ dokusu, kan damarları ve sinirler vardır. Krista ampullanın uzun eksenine dik olarak yerleşmiştir. Ayrıca kristada mekanik hareketlere duyarlı bir sistem vardır. Buradaki hücrelerin titreşim tüyleri üzerinde yer alan kupulanın içine doğru girerler. Kupula keratin bir ağ içinde yerleşmiş mukopolisakkaritten bir kitledir ve sıvı geçirmez bir şekilde utrikulusla semisirküler kanalları arasında sıvı geçişine izin vermez. Çevresindeki endolenf ile aynı özgül ağırlıktadır. Aynı özgül ağırlığa sahip olmaları nedeniyle angüler hareketler sırasında, endolenfle birlikte hareket eder ve lineer hareketlerde endolenf olmadığı için etkilenmezler. Yani lineer baş hareketleri sırasında etkilenmezler. Aksi halde şiddetli vertigo ve nistagmus neden olurlardı.

2.2.7 Maküla

Yerçekimine duyarlı nöroepitelyal hücreler, destek hücreleri, kan damarları ve sinir lifleri ile bunun üzerine yerleşmiş otolitik membrandan oluşur.

Nöroepitelyumda, kristalarda olduğu gibi titreşim tüylü hücreler vardır. Bunlar üzerlerindeki otolitik membranın içine gömülmüşlerdir. Otolitik membranın özelliği, özgül ağırlığının yüksek olması ve içinde otolitlerin bulunmasıdır. Bunlar kalsiyum karbonat kristalleridir (Şekil 5).



Şekil 5. Maküla ve kristanın yapısı

Vestibüler sistemde iki çeşit titrek tüylü hücre vardır. Tip 1 ve tip 2 hücreler. Tip 1 hücreler; testi biçimindedir. Nükleusları yuvarlak ve hücrenin tabanında yerleşmişlerdir. Sinir lifleri çok kalındır ve genişleyerek hücreyi çanak gibi içine oturtur. Tip 1 hücrelerin çok duyarlı olduğu ve en hafif uyarıyı aldığı bilinmektedir. Tip 2 hücreler; silindirik biçimindedir. Bir düğme biçiminde hücre duvarında sonlanır. Tip 2 hücreler daha kuvvetli uyarılara cevap verirler ve seyrek afferent ve efferent sinir sonlarıncı inerve edilmektedirler. Hücrelerin üst uçlarında stereosillia ve kinosillium bulunur. Destek hücreleri, bu iki tip hücre arasında ve sık olarak yer alır. Hücrelerin içinde mitokondri çoktur ve aktif bir metabolizmaya işaret eder.

2.2.8 Kinosilium ve Stereosilialar

Her iki tip hücrenin üst kısımlarında kalınlaşmış bir bölge bulunur. Buradan aşağı yukarı 30-100 stereosilia ve bir tane de kinosilium çıkar. Boy sırasına göre dizilmişlerdir. En uzun kinosilium yakınında ve en kısımları ise çevrede bulunur. Kinosilium gerek kristalarda ve gerekse makülalarda fonksiyonel bakımdan önemlidir. Stereosiliaların kendisine doğru veya kendisinden uzaklaşmak suretiyle yaptığı hareketler, polarizasyonun yönünün belirlenmesine neden olur. Örneğin, horizontal semisirküler kanalının kristasında kinosilium utrikulus tarafına, vertikal kanallar kristasında ise utrikulustan uzak tarafa yerleşmiştir. Bu nedenle horizontal kanalda utrikulusa doğru akım etkilidir (ampulopedal akım). Buna karşılık vertikal kanallarda utrikulustan uzaklaşan akım etkilidir (ampulofugal akım). Makülalarda ise durum karışıktır. Çünkü striola belirleyici rol oynar. Utrikulus makülasında kinosiliumlar striola tarafında yer alırlar. Buna karşılık, sakkulus makülasında ise kinosiliumlar striolanın aksi tarafında yer alırlar. Bu yüzden her iki makülada polarizasyon birbirinden farklıdır. Tip 1 ve tip 2 hücrelerden çıkan sinir lifleri Scarpa ganglionunda buluşurlar. Scarpa ganglionu iç kulak yolunun hemen altında yerleşmiştir. Süperior ve inferior olmak üzere iki parçaya ayrılır. Bu ganglionlardaki büyük ganglion hücreleri, hem kristaların ve hem de makülaların orta kısımlarına afferent innervasyon sağlar. Küçük ganglion hücreleri ise kristaların ve makülaların periferik kısımlarını innerve eder.

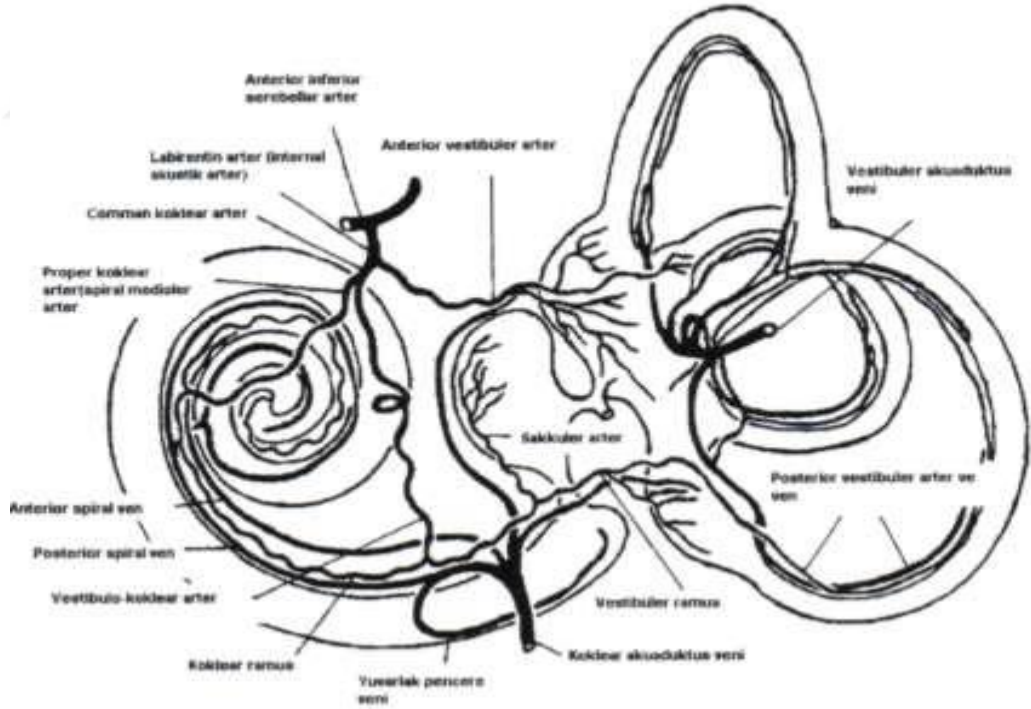
Vestibüler sinir, internal akustik kanalın üst lateralinde yerleşmiş vestibüler ganglionun bipolar hücrelerinden oluşmuştur. Periferik lifler üç ayrı dala ayrılmaktadır. Süperior dal utriküler maküla, süperior ve lateral semisirküler kanalların kristalarının innervasyonunu sağlamaktadır. Inferior dal sakküler makülayı innerve eder. Posterior dal da singüler delikten geçip posterior semisirküler kanalın kristasının innervasyonunu sağlamaktadır. Vestibüler efferent sinir lifleri ponsta fasial sinir dirseği hizasındaki 200 kadar hücreden gelir. Bundan çıkan lifler, hem ipsilateral ve hem de kontrilateral olarak dağılırlar.

Vestibüler sinir medulladan çıkan ve inen olmak üzere iki dala ayrılmaktadır. Çıkan dal medial, lateral, superior vestibüler nukleuslara ve serebellumun fastigii ile vermis nukleuslarına uzanmaktadır. İnen dal ise inferior vestibüler nukleuslarda

sonlanmaktadır. İkinci vestibüler nöronlardan oluşan konveksiyonlarda göz ve vücudun baş oryantasyonuna uyumlu olarak çalışabilmesini sağlamaktadır.

Vestibüler sistem ve otonom sinir sistemi ilişkisi ; süperior servikal ganglion ile vestibüler sistem arasında bağlantı vardır. Bu bağlantıyı sağlayan lifler iki türdür. Perivasküler ve nonvasküler. Nonvasküler sempatik lifler, myelinli afferent lifler boyunca uzanır. Scarpa ganglionunda serbest uçlar halinde bulunurlar. Hücrelerin bazal membranlarından içeri geçmezler. Bu bakımdan afferent lifler üzerine direk etkisi olmadığı kabul edilmektedir.

Vestibüler sistem kan akımı , internal auditory arterden sağlanır. Basiler arterin dalıdır. Labirentin arter iç kulağa gelince iki dala ayrılır. Anterior vestibüler arter ve vestibülokoklear arter. Vestibülokoklear arter de; koklear ve posterior vestibüler arter dallarına ayrılır (Şekil 6). Venöz akım; koklear vene, koklear aquadukt venine ve vestibüler aquadukt venine drene olur (1).



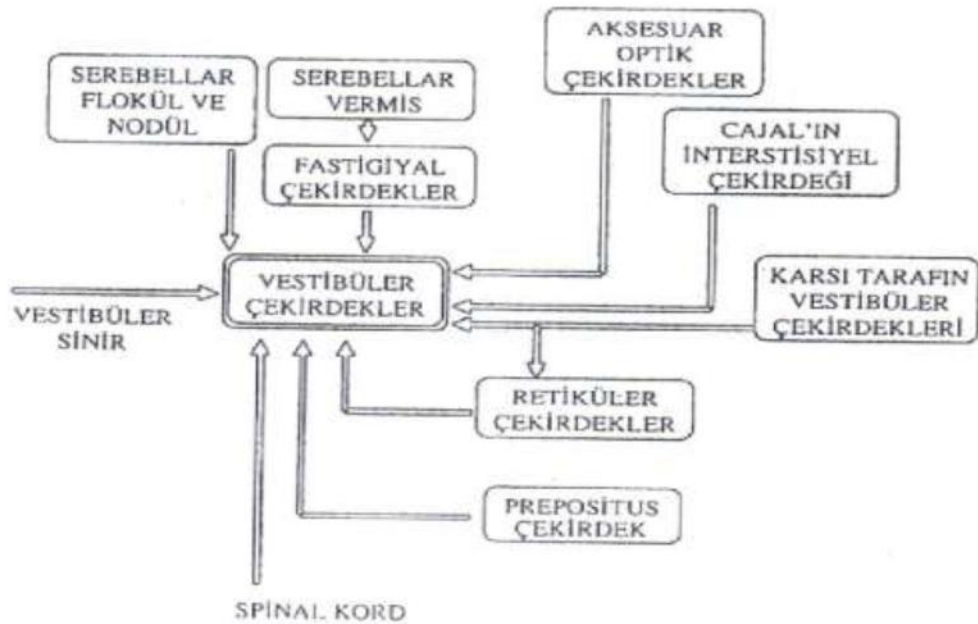
Şekil 6. Vestibüler son organların kanlanması

2.2.9 Santral Vestibüler Yollar

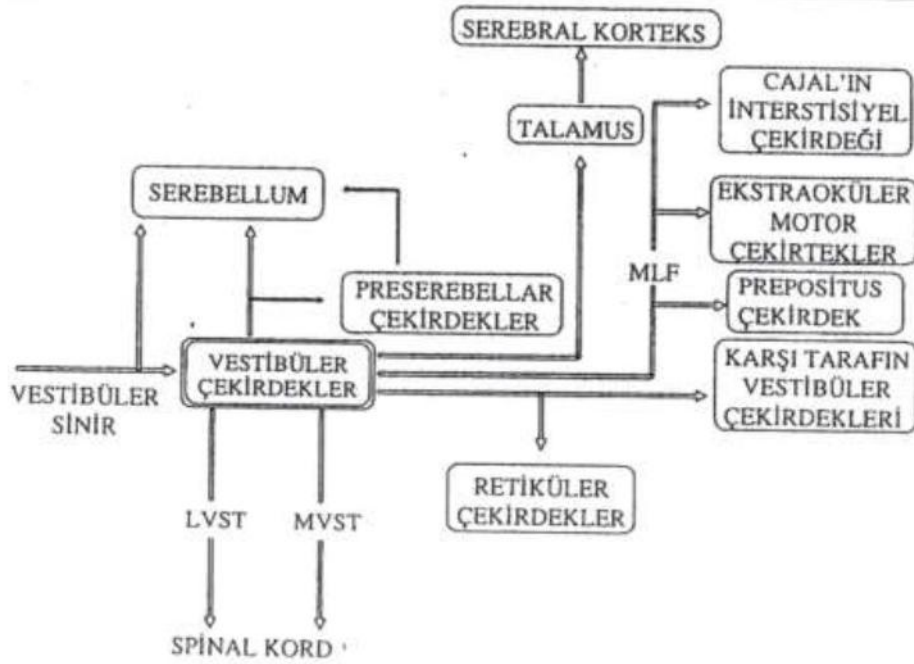
Vestibüler liflerin beyinde ulaştığı iki yer vardır; vestibüler çekirdekler ve serebellum. Vestibüler sinir beyin sapına pons ve medullanın birleşme yerinden girer. Girişte fasial ve koklear sinirlerle yakın ilişkidir. Beyin sapına girdikten sonra vestibüler sinir lifleri arka ve iç tarafta yoluna devam eder ve n.trigeminusun inen traktusu ve inferior serebellar demetin arasından vestibüler çekirdeklere ulaşır. Serebelluma ise esas vestibüler sinirden ayrılan kollateral ulaşır. Bu lifler serebellumda başlıca vermis kaudal parçasına ulaşır. Vestibüler çekirdekler ; major (süperior, medial, lateral ve inferior), minör (interstisial nükleus, grup x, y, z ve supravestibüler nükleus) olarak iki gruptur.

Vestibüler çekirdeklerle çeşitli organlar arasında bağlantı vardır;

Serebellumun vestibüler çekirdeklerle bağlantısı koordinasyon için önemlidir. Göz motor çekirdekleri ile bağlantı vardır. Bu vestibülooküler refleks için önemlidir. Retiküler formasyon ile bağlantılıdır. Postüral refleksi kontrol etmek için spinal kord bütün seviyeleri ile bağlantılıdır. Hareket algılanması için bununla ilgili beyin korteksi ile bağlantılıdır. Kontralateral vestibüler nükleuslarla bağlantılıdır. Bu göz hareketlerinde ve tonusundaki düzenlenme için gereklidir (Şekil 7,8).



Şekil 7. Vestibüler çekirdeklerin afferent yolları



Şekil 8. Vestibüler çekirdeklerin efferent yolları

2.3. VESTİBÜLER SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Periferik çeşitli organlardan gelen bilgiler santral sinir sisteminde hazırlanır, değerlendirilir ve bazı refleksler yolu ile denge sağlanır. Vestibüler sistem bir denge organıdır. İnsanlarda denge sağlamak amacıyla görsel, vestibüler, proprioseptif ve süperfisyel duysal bilgilere bağlı olarak oldukça gelişmiş bir mekanizma geliştirilmiştir. Vestibüler sistem'in en az üç çeşit görevi olduğu kabul edilmektedir.

- Başın açısal ve lineer hareketlerini ve bu hareketlerdeki hızlanma ve yavaşlamaları santral sinir sistemine iletmek.
- Göz kaslarını kontrol etmek ve bu yolla vizüel oryantasyonun sağlanmasına yardımcı olmak.
- İskelet kaslarının tonusunu kontrol etmek.

Periferik vestibüler sistem başın yaptığı her çeşit hareketi (açısal ve lineer) SSS için dengenin sağlanmasında yararlı biyolojik sinyaller haline getirir ve vestibüler sinir aracılığı ile hem serebellum hem de vestibüler çekirdeklere iletir. Vestibüler sistem'de baş hareketlerine duyarlı sistem şunlardan oluşur; 'Seismic mass', titrek

tüyley, titrete tüyley hücreler, titrete tüyley hücrelere bağlantılı sinir lifleri. 'seismic' kelimesi deprensnel anlamına gelir. Tıpkı yer sarsıntısında olduğu gibi çok değişik lineer ve açısall hareketlerin tümünü kapsar. Bu hareketlerden etkilenen kitle, semisirküler kanallarda kupula ve otolitik organda otolitik membrandır. Otolitik membrandaki 'seismic' kitle, otokinleri de içerir. 'seismic' kitle bir mekanoreseptördür. Seismic kitle içine girmiş bulunan titrete tüyley, bu kitlenin hareketlerinden etkilenir. Hücrenin üst yüzeyindeki kutiküler membrana bağlı oldukları için, bu hareketler hücreye iletilmiş olur. Titrete tüyleylerin hareketi hücre ile çevresindeki endolenf arasında bir elektriki potansiyel oluşur. Elektriksel polarizasyon değişimleri, hücrenin bağlantılı olduğu sinir lifleri tarafından alınır ve vestibüler sinir aracılığı ile serebelluma ve vestibüler çekirdeklere iletilir.

Membranöz labirent perilenf içinde olup bağ dokusu lifleri ile kemik labirente asılı durumdadır. İçinde beş adet vestibüler reseptör organ bulunur. Bunlar; lineer akselerasyonu monitörize eden iki adet otolitik organların makülaları (utrikül ve sakkül) ile açısall akselerasyonu monitörize eden üç adet semisirküler kanalların krista ampullarisleri olarak sıralanabilir.

Sensöriyel epitelin yer aldığı zar labirent semisirküler kanalları kemik labirent içine yerleşmiştir. Yerleştikleri düzleme göre adlandırılırlar. Horizontal kanal yatay düzlemde yerleşmiştir. Ancak ismi horizontal olmasına karşılık, horizontal kanal yatay düzlemle 30 derecelik açı yapar. Her iki horizontal kanal, birbirleri ile 20 derecelik açı yapar. Diğer iki kanal vertikal kanallar adını almaktadır: posterior ve superior (anterior) semisirküler kanalları. Bu kanalların bulunduğu düzlemlerin birbirine dik olduğu varsayılır. Aslında ön ve arka kanallar arasında 24 derecelik bir açı vardır. Bu yüzden açısall bir hareket bütün kanallarda endolenf hareketine neden olur. Dönme düzlemindeki kanalda bu hareket daha şiddetlidir. Horizontal kanallar fonksiyon bakımından birbirleri ile bir çift oluşturur. Vertikal kanalların sagittal düzlemle 45 derecelik bir açı yapması nedeni ile vertikal kanallarda çiftleşme değişiktir. Sol anterior kanal, sağ posteriorla ve sağ anterior kanal da sol posteriorla bir çift oluşturur.

Semisirküler kanallarının ampullasında bulunan sensöriyel epitel iki parçadan oluşur: krista ve kupula.

Krista, kemik labirentin 'crest-like-septum' denilen çıkıntısı üzerinde yerleşmiştir ve kanalın uzun eksenine diktir. Kristanın üstünde kupula bulunur. Kupula endolenf ile aynı özgül ağırlıkta, kristadan ampullanın tavanına kadar uzanır ve yanlarda ampullanın kenarlarına birleşir. Elastik bir membran özelliğindedir. Endolenf hareketlerinden etkilenir. Kupula ampullanın kenarlarını su geçirmez bir biçimde kapatmaktadır. Özgül ağırlığının endolenfle aynı olması, yerçekimine karşı yapılan hareketlerde titreşim tüyleri üzerine ayrı bir etki yapmasını olanaksız kılar. Bu yüzden lineer hareketler sırasındaki yer çekiminden etkilenmez. Ancak açılma hareketlerinden etkilenir. Kupula hareketleri ile titreşim tüyleri uyarılır.

Ampulladaki kristalarda titreşim tüyleri bulunur. Vestibüler sistemde iki türlü hücre vardır: Tip 1 ve tip 2. Filogenetik olarak tip 2 hücreler daha eskidir. Tip 1 hücreler daha sonra ortaya çıkmıştır. En önemli özellikleri taban kısımlarında çanak biçimindeki sinir içine oturmuş olmalarıdır. Ancak sinir lifi ile hücre arasında hücre membranı bulunur. Bu hücrelerin apikal kısımlarından titreşim tüyleri çıkar ve bu şekilde hücre yüzeyini birkaç yüz misli genişletir. İki tip titreşim tüyü vardır: kinosilia ve sayıları 40-200 arasında değişen stereosilia. Kinosilia aktif hareket yapma özelliğine sahiptir. En uzun stereosiliadan daha uzundur ve üstündeki 'seismic' kitleye girer. Bu kupula ya da otolitik membran olabilir. Kinosilia serbest Ca iyonlarını depo eder. Bu özellik akım değişiklikleri için gereklidir.

Stereosilialar boy sırasına göre dizilmişlerdir. En uzununu kinosiliaya en yakın, en kısası en uzak olanıdır. Stereosilialar aktin filamanlarından yapılmışlardır ve apikal yüzeydeki kutikular plate içine girerler. Stereosilia kendi başına hareket etmez. Kendisi ile birlikte kutikular plate'i de hareket ettirir.

Endolenf K iyonları bakımından zengindir. Normal olarak endolenfatik denilen elektriksel bir potansiyele sahiptir. İstirahat halindeki bir hücrede de resting discharge denilen bir elektrikli yük vardır. Baş hareketleri ile bu yük değişir. Resting discharge 60 mV'dir. Baş hareketlerine göre bu miktar en fazla 40 mV'ye inebilir ve en fazla 64 mV'ye çıkabilir. Resting discharge'ın artma ve eksilmesinde semisirküler kanallardaki hareketin yönünün etkisi vardır. Endolenf akımı ampullaya doğru ise buna ampullopetal, ampulladan uzaklaşır durumda ise ampullofugal adı verilir.

İki tane maküla vardır. Maküla utriküli ve maküla sakkuli. Maküla utriküli yatay düzlemde, maküla sakküli ise düşey düzlemde yerleşmiştir. Makülalardaki seismic mass otolitik membrandır ve altında jelatinöz bir kitle vardır. Üstünde ise 8-10 tane otolit bulunur. Otolitler değişik büyüklükte kalsiyum karbonat kristallerinden oluşur. Otolitik membranın özgül ağırlığı yüksektir. Yerçekimine karşı yapılan doğrulma ve başı yana eğme gibi hareketler otolitik membranı ve üstündeki otolitleri etkiler (4,5).

Hareketle yerçekimi ortak bileşkesinde olmak üzere otokoniler yer değiştirir ve titreşim tüyleri üzerindeki kitle ile hareketin meydana getirdiği ortak uyarandan etkilenir. Makülada striola denen ve makülanın ortasından geçen bir çukurluk vardır. Her bir makülayı medial ve lateral bölümlere ayırır. Utrikül makülasında kinosilyalar striolaya doğru oryante olmuşlarken, sakkül makülasında patern benzer olmasına karşılık kinosilyalar striolanın aksi yönüne doğru oryante olur. Bu nedenle her iki otolitik membranın belli yönlerde deplasmanları striolanın her iki taraftaki tüylü hücrelerin zıt yanıt üretmelerine neden olur. Bu pratikte lineer bir hareketle titreşim tüylerinin uyarılma doğrultusunun değişik olması sonucunu doğurur. Otolitik membranın hareketi ile titreşim tüylerindeki polarizasyon değişikliği.

Semisirküler kanallarındaki fonksiyonel görev kaba görüntüsü ile ilk defa Flourens tarafından ortaya konmuştur. Ancak endolenf hareketlerinin meydana geldiği kanal ile göz ve baş hareketleri arasındaki ilişki 1992 yılında Ewald tarafından ortaya kondu. Bunlar Ewald kanunları adı altında toplanır. Üç Ewald kanunu vardır:

- a) Baş ve göz hareketleri hemen hemen daima stimüle edilen kanalın planında ve endolenf akımının yönünde olur.
- b) Lateral semisirküler kanalları için ampulopedal akım, ampulofugal akıma göre daha şiddetli yanıt doğurur.
- c) Vertikal kanallar için etkili akım ampulofugal akımdır.

Bir akımın ampulopedal ya da ampulofugal olmasının kinosilyanın yerleşme yeri ile doğrudan ilişkisi vardır. Horizontal kanal kristasında kinosilya utrikulus tarafında yerleşmiş iken, vertikal kanallarda ise utrikulustan uzakta bulunur. Stereosilyanın hareketi ile istirahat aktivitesini değiştirir. Eğer bu hareket

kinosilyaya doğru ise istirahat aktivitesi azalır. Kinosilyadan uzaklaşır doğrultuda ise istirahat aktivitesi artar.

Vestibüler sistemin fizyolojik uyarımı açısal ve lineer akselerasyon ya da deselerasyondur. Vestibüler sistem ister fizyolojik olarak uyarılsın ister nonfizyolojik olarak uyarılsın, vestibülooküler arkın eksitasyonu sonucu nistagmus oluşur. Baş istirahat halinde ya da nötral bir pozisyondayken vestibüler uç organlar tarafından simetrik bir sinir boşalımı olur. Bu uyarılar vestibüler sinir vasıtasıyla merkezi sinir sistemine iletilir. Daha sonra labirentteki olaylar neticesinde bir tarafta uyarı boşalımı artar. Okülomotor nükleuslar ile ve vücut kaslarını kontrol eden vestibülospinal traktus ile olan merkezi bağlantılar nistagmusun ve bazı kas gruplarının ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar postürün oluşması için düzenleyici yanıtlar olarak görev görürler.

Horizontal planda başın sağ tarafa doğru çevrilmesinin başlangıcında sağ horizontal kanalda bulunan endolenf kanal içinde kalma eğilimindedir. Bunun neticesinde endolenf rölatif olarak sola doğru kayar ve yavaş komponenti endolenf akımının olduğu yöne doğru olur, ya da başın rotasyon yönünün aksi istikametine doğru olan nistagmus ortaya çıkar.

Vestibüler sistemden kaynaklanan anormal sinirsel uyarı vestibüler hastalıkların klinik bulgularının bir çoğunun temelini oluşturur. Periferik

vestibüler sistem hastalıklarında göz önünde bulundurulması gereken dört önemli değişken bulunur; eşit olmayan boşalım hızı varlığı, iki taraf arasında bulunan eşitsizliğin derecesi, lezyonun süresi ve hastalığın ortaya çıktığı anda hastanın yaşı. Sadece bir tarafta nöronal boşalım oranı azalınca; beyin bu durumu anormal olarak algılar ve nistagmus, dismetri ve ataksi gibi düzeltici reflektleri başlatır. Vestibüler korteksin talamik traktuslar vasıtasıyla asimmetrik olarak stimülasyonu

olduğu zaman bir çeşit hareket illüzyonu (vertigo) oluşur. Sistem içinde bulunan vagal bağlantılar neticesinde bulantı ve kusma ortaya çıkar. Bu, unilateral akut vestibüler rahatsızlığı bulunan bir kişinin neden mümkün olduğunca sessiz ve hareketsiz kalma gayreti içinde olduğunun nedenidir. Azalmış nöronal boşalım oranı eşit oranda kaldığı sürece nistagmus ve dismetri gibi düzeltici reflektler ortaya çıkmaz. Ayrıca ataksi özellikle vizüel ya da proprioseptif ipuçları azaldığı zaman en

göze çarpan problemdir. Vestibüler fizyoloji hız ve akselerasyon prensiplerine dayanır. Akselerasyon hızdaki değişim oranıdır.

2.3.1 Vestibülo- oküler Refleks (VOR)

Baş hareketleri sırasında bütün labirent reseptörlerinin simültane olarak uyarılması sonucu ortaya çıkan bir çeşit kompanse edici göz hareketleri diye tanımlanabilir. Bir baş hareketi sırasında, krista ve makülalardaki hücrelerin yerleşme düzenlerinden farklılık nedeni ile çok çeşitli hücreler değişik derecelerde uyarılabilir. Bütün bu uyarılardan elde edilen elektriki yük değişimleri vestibüler sinir lifleri ile taşınır ve refleks göz hareketleri ortaya çıkar. VOR'un meydana gelişinde; vestibüler sinir (primer vestibüler afferent nöron), sekonder vestibüler nöron, motor nöron görev alır. Baş hareketleri neticesinde uyarılan vestibüler sinirdeki afferent sinir lifleri primer vestibüler nöronu oluşturur. Bu lifler vestibüler çekirdeklerde sonlanır. Vestibüler çekirdeklerle göz motor çekirdekleri arasında bağlantıyı sağlayan lifler sekonder vestibüler nöronu oluştururlar. Göz motor çekirdeklerinden göz kaslarına giden lifler ise motor nöronu oluştururlar.

Başın hareketi çeşitli sensöryel epiteli uyarır. Bu nedenle göz hareketleri, bu sensöryel epitelden kalkan sinyallerin toplam sonucu olarak ortaya çıkar.

Horizontal kanal VOR'u: Horizontal kanalın elektriki olarak uyarılması her iki gözde, uyarılan kanalın aksi yönünde horizontal konjüğe bir harekete neden olur.

Süperior ya da anterior kanal VOR'u: Superior kanal sinirinin uyarılması her iki gözün üst kutuplarından yukarı ve karşı tarafa çekilmesi ve karşı tarafa doğru dönme hareketi yapmasına neden olur. Yukarı doğru çekilme aynı taraf gözde daha belirgindir. Buna karşılık dönme hareketi karşı tarafta daha belirgin olarak ortaya çıkar.

Posterior kanal VOR'u; Posterior kanal sinirinin uyarılması ile aynı tarafa doğru dönme hareketi ile ve alta ve aynı tarafa doğru çekilme hareketi meydana getirir. Dönme hareketi aynı taraf gözde daha belirgindir. Buna karşılık aşağı çekilme, karşı taraf gözde belirgin olarak ortaya çıkar.

Vertikal kanalların gözlerin dönme hareketleri ile yakından ilişkisi vardır. Horizontal lineer hareketler sırasında utrikulus makülasından ve vertikal hareketler sırasında sakkulus makülasından uyarımlar doğar. Utrikulus makülasının uyarılması ile gözlerde torsiyonel hareketler ortaya çıkar. Yani her iki göz üst kutupları aksi doğrultuda hareket ederler. Buna karşılık sakkulus makülasının üst tarafından uyarılması yukarıya doğru ve alt tarafının aşağıya doğru göz hareketlerine neden olur (6,7).

2.3.2 Vestibülo- spinal Refleks (VSR)

VSR özellikle yerçekimine karşı koyan kasların kasılmalarının ayarlanması ve hareket sırasında da dengenin sağlanmasından sorumludur. Üç ana yolla etki ederler; Lateral vestibülospinal yol (LVST), Medyal vestibülospinal yol (MVST), Retikülospinal yol.

Lateral vestibüler nükleus lateral vestibülospinal yol ile medyal vestibüler nükleus medyal vestibülospinal yol ile bağlantılıdır. Retikülospinal yol retiküler formasyonun vestibüler uyarı alabilen nükleuslarından kaynaklanır. Her üç yolda da serebellum hakim pozisyondadır. LVST servikal, torasik ve lumbosakral bölgelere giderken, MVST Medial longitudinal fasikulus(MLF) içinde aşağı iner ve sadece servikal bölgeye lifler verir. Retiküler formasyonun uyarılması ise bütün omurilik boyunca hem ekstansör kaslara hem fleksörler kaslarının inhibisyon sağlar (8).

2.3.3 Vestibülo- kolik Refleks (VKR)

Vestibulooküler refleksin analogu olan vestibulokolik refleksin (VKR) fonksiyonu; başın beklenmeyen hareketinde, başın uzaydaki konumunu korumaktır. VOR ve VKR sinerjistik çalışırlar (9). Horizontal düzlemde meydana gelen baş hareketleri, sadece horizontal semisirküler kanallardan kalkan reflekslerle gerçekleşirken vertikal düzlemdeki hareketlerde vertikal kanallar ve otolitik sistem aktive olur (10). VOR belli sayıda agonist ve antagonist kası kontrol eder oysa VKR çok sayıda boyun kasını kontrol etmek zorundadır (11).

2.4. DENGE BOZUKLUKLARI VE BPPV

Denge, denge bozukluğu, dizziness ve vertigo aynı konu içinde yer alan sözcüklerdir. Ancak, anlam bakımından birbirinden farklıdır. Denge sözcüğü burada organizmanın lokomotor sisteminin statik ve dinamik olarak uyum içinde işlev gördüğünü anlatmak için seçilmiştir. Dengesizlik ağırlık merkezimizin statik ve dinamik olarak dayanma düzlemi içine düşmesindeki bozukluklar diye tanımlanabilir. Dengesizlik; periferik, santral, sistemik, psikojenik nedenli olabilir. Hastanın sürekli olarak düşecekmiş hissine kapılması, hareketlerinde yavaşlama, bacaklarını açarak yürüme ve dönmelerde çok yavaş hareket etmesi söz konusudur. Bu tip belirtiler serebrum, serebellum, piramidal sistem, arka kolon, ve seyrek olarak periferik sistem hastalıklarında görülür.

Yüksek omurgalılarda denge; çevremizdeki objelerin sabit olması esasına dayanır. Çevremizdeki cisimlerin sabit kalmaması, hareket ettiği izleniminin alınması mekan oryantasyonunu bozar. Hasta kendini hareketli bir boşlukta hisseder. Mekan oryantasyon duyusunun bozulmasına ve hastanın çevresindeki eşyaların hareketli olduğu izlenimine kapılmasına dizziness adı verilir. Dizziness sadece VOR bozukluklarında değil vestibülospinal refleks bozuklukları ile de ortaya çıkabilir. Ya da diğer bir deyişle dizzinessli hastarda vestibülospinal refleksler arasındaki uyum da bozulur. Dizzinessli hastada; başta boşluk hissi, göz kararması, kafa içinde dalgalanma hissi, düşmeye meyil, eşyaların ayakları altında kayması, ani düşmeler, karanlıkta yürüme zorluğu, eşyaların çevrede dönmesi şikayetleri bulunabilir. Direk olarak denge ile ilişkili olmamakla birlikte işitme kaybı, tinnitus, baş ağrısı, bulantı, kusma, taşikardi, terleme şikayetleri de bulunabilir.

Vertigo çoğunlukla yatay düzlemde olmakla birlikte uzayın her üç düzleminde de ortaya çıkabilen yalancı yer değiştirme hissidir. Gerçekte olmadığı halde eşyaların çevresinde döndüğünü, ya da gözlerini kapadığında kendisinin eşyaların etrafında döndüğünü hissetmemizdir. Yani bir çeşit hareket illüzyonudur. Vertigonun önemi vestibüler sistem hastalıklarının bir belirtisi olmasıdır. Rotasyon vestibüler sistem hastalıklarının bir belirtisidir. Rotasyon anamnezi veren bir hastada dikkatler vestibüler sistem üzerinde yoğunlaştırılmalıdır. Halbuki dizzinessli bir hastada neden

bütün bir vücut olabilir. Vertigo tanımlayan bir hastada otoneurolojik yaklaşım yeterlidir. Oysaki dizzinessli bir hastada multidisipliner bir yaklaşım gerekli olacaktır.

Vestibüler sistem baş hareketlerine duyarlı bir sistemdir. İstirahat halinde santral sinir sistemine aktarılan bilgiler her iki labirentten gelir. Simetrik ve eşittir. Hareket halinde hareket yönüne göre değişiklikler olur. Tek taraflı VS hastalıklarında denge merkezi harap olan taraftan gelen bilgilerden yoksun olacaktır. Simetri bozulacaktır. Bu durum hareket halinde daha belirgin olarak ortaya çıkar. Vertigo bu simetrinin bozulmasının sonucudur. Eğer iki labirentteki lezyonlar yaygınlık ve şiddet bakımından birbirine eşit ve simetrikse bu zaman baş dönmesi görülmez. Fakat hareket halinde ciddi denge sorunu ortaya çıkar. Vertigolu bir hastada ataktan sonra genellikle belirtiler kaybolur. Bu gibi hastalar atak sırasında ya da atağın hemen arkasından muayene edilirse bazı bulgulara ulaşılabilir.

Nistagmus; göz kürelerinin istem dışı, ritmik ve konjuge hareketleridir. Subjektif bir yakınma olan dizziness ve vertigonun tek objektif bulgusudur. Konjenital ve akkiz, periferik ve santral nedenli olabilir. Konjenital nistagmus bir çeşit spontan nistagmustur. Yavaş ve hızlı fazları yoktur. Akkiz nistagmusların yavaş ve hızlı fazları vardır. Amplitüd ve şiddetleri belirgindir. Spontan nistagmus bir akkiz nistagmustur. Periferik ya da santral nedenli olabilir. Pozisyonel nistagmus başın vücut pozisyonuna göre değiştirilmesi ile elde edilen nistagmustur. Başın vücuda göre pozisyonunun değişerek yapılan hareketler Hallpike manevrası diye adlandırılır. Bu manevralar sonunda elde edilen nistagmusa benign paroksizmal pozisyonel nistagmus adı verilir ve baş dönmesiyle birlikte dir. Pozisyonel nistagmuslar daha çok otolitik sistem hastalıkları için önemli bir muayene metodudur. Pozisyonel nistagmusun karakteri; Pozisyonun alınmasıyla nistagmusun başlaması arasında bir peryot vardır. Bu 10 sn'den az değildir. Pozisyon alınmasıyla nistagmusun başlaması vertigo ve otonom sinir sistemi belirtileri ile birlikte dir. Nistagmus kısa sürelidir. Genellikle 10-20 sn sürer. Bazen bir dakikaya kadar uzayabilir. Test tekrarlandıkça nistagmus ve yandaş belirtiler şiddetini kaybeder. Yorgunluk söz konusudur. Nistagmus horizontal rotatuardır. Fakat zamanla pür rotatuar olabilir.

Tablo 1. Periferik ve santral nistagmuslar arasındaki farklar;

Periferik nistagmuslar	Santral nistagmuslar
her zaman bilateral ve konjuge	tek taraflı ve diskonjuge olabilir
horizontal ve rotatuar bazen pür rotatuar olabilir	herhangi bir yönde özellikle vertikal olabilir vertikal nistagmuslar santral nedenler için patognomoniktir.
hızlı yön sabittir	bakış yönüne göre değişir.
hızlı yöne doğru bakış etkisizdir.	hızlı faz her zaman bakış yönüdür.
oküler fiksasyondan etkilenir.	oküler fiksasyondan etkilenmez hatta şiddeti artabilir.
işitme ve vestibüler sistem belirtileri birliktedir.	santral sinir sistemi bozuklukları ile birliktedir.
başlangıçta çok şiddetli zamanla azalır ya da kaybolur.	sürekli, hatta zamanla artabilir

2.4.1 Vestibüler Fonksiyon Testleri

Vestibüler fonksiyon testleri vertigo şikayeti ile başvuran hastaya kulak burun boğaz hekimlerince uygulanan nörodiagnostik uygulamalardır. Aşağıdaki testler genelde uygulamada kullanılanlardır.

1. Elektronistagmografi (ENG): Göz hareketlerinin monitörize edildiği ENG'de varsa uygunsuz göz hareketlerinin tespit edilip vestibüler sistem kaynaklı olup olmadığını anlamaya yönelik bir seri testler zinciri hastaya uygulanır.
2. Rotasyon testi: Bu test hasta öne ve arkaya yavaşça osile edilirken göz hareketlerinin monitörize edilmesinden oluşmaktadır.
3. Postürografi: Hastanın sistematik olarak postüründe değişiklik oluşturulurken hastanın sallanmasının monitörize edildiği testtir.
4. Dix-Hallpike manevrası: Hastanın başı posterior semisirküler kanalın planı doğrultusunda sallandırıldığı ve hastanın göz hareketlerinin izlenmesinden oluşmaktadır.
5. Basınç testi: Hasta dış kulak yoluna basınç değişikliği uygulanmasında göz hareketlerinin ve salınımının monitörize edildiği testtir.
6. Postürel testler

Bu altı testi spesifik olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayırabiliriz. ENG, postürografi, rotasyon testi ve postürel testler nonspesifik grupta yer almaları, lezyonun vestibüler kaynaklı olup olmadığını ortaya koymalarına karşın spesifik etyolojiyi ortaya koyamamalarındandır. Ancak Dix-Hallpike testinde bir anormallik gözlenmesi benign paroksizmal pozisyonel vertigo tanısı koydururken, pozitif basınç testi de perilenf fistül tanısını koydurtmaktadır.

- 1) ENG: Nistagmusun gözler açık ve kapalı ya da karanlıkta kaydedilmesine olanak sağlar. Nistagmus süresinin kesin olarak ölçülmesini de mümkün kılar. Nistagmus şiddetinin ve pozisyonel nistagmuslar yanında çeşitli testler sırasında ortaya çıkan nistagmusların da incelenmesine olanak verir. Elimizdeki ENG kayıtlarının karşılaştırılması ile hastalığın gidişatını da somut bir biçimde ortaya koyar. VS'deki bozukluğun santral ya da periferik ayrımına yardımcı olur.

- 2) Rotasyon Testi: Bu testte dönen sandelye daha önceden planlanmış şekilde hareket ettirilirken gözdeki ossilasyonlar kaydedilip, sandalyeninkiler ile karşılaştırılmaktadır. Bu testte, göz hareketlerinin sandalyeninkine oranla değerlendirilmesi, tarafa göre göz hareketlerinin değerlendirilmesi, ekzantrik göz pozisyonları dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır (12).
- 3) Postürografi: Vestibüler defisiti gösterebilmek için vizüel ve somatosensöriyel sistemin etkilerinin ortadan kaldırılmasından sonra değerlendirmelerin yapılması gereği 1970'de Nashener tarafından ortaya atılmıştır. Bu amaçla "sensory organization test" SOT adı verilen hareketli bir zemin üzerinde, altı farklı konumda durması istenen hastanın hareketlerinin değerlendirilmesinden oluşan bir değerlendirme önermiştir. Gözler açık ya da kapalı, platform sabit ya da hareketli olabilmektedir. Bazı pozisyonlarda hastanın pozisyonu değiştirilmektedir. Hastanın bu farklı altı konumda dik durması istenmektedir. Her konumda üç kez 20 sn süre ile durması istenmektedir. Elde edilen veriler normal insanlardan elde edilen veriler ile karşılaştırılarak değerlendirmeler yapılmaktadır (13)
- 4) Dix- Hallpike manevrası: İleriki sayfalarda BPVV ile ilgili bilgi verilirken manevra detaylı anlatılacak.
- 5) Basınç Testi: Basınç testi perilenf fistülü tanısında kullanılan spesifik bir testtir. Hastanın dış kulak yoluna basınç +200 mm su'ya çıkarılıp 15-20 sn bekledikten sonra aniden -400 mm su'ya düşürülür. Bu test normal insanlarda nistagmusa ve vertigoya yol açmamaktadır. Perilenf fistülü olan hastalarda diğer vestibüler fonksiyon testlerinde herhangi bir anormalliğe rastlanmaz iken, bu testin pozitif olması dikkat çekicidir (14)
- 6) Postürel Testler: Romberg testi; Hasta ayakları bitişik, kolları yanda ayakta tutulur. Eğer stabil ise, hasta emniyete alınarak gözlerini kapatması istenir. Vestibüler lezyonlarda lezyon tarafına düşme görülür. Santral lezyonlarda ise testin her tekrarlanışında düşme yönü değişir. Romberg testi kollar öne uzatılarak veya ayaklar bir çizgi üzerinde topuk- parmak şeklinde yerleştirilerek, tek ayak üzerinde durularak

modifiye edilebilir. Unterberger testi; Romberg'in uzantısıdır. Gözler kapatılıp kollar öne uzatıldıktan sonra hastanın yerinde sayması istenir ve bir yöne sapma olup olmadığı gözlenir. Sapma genellikle spontan nistagmusun aksi yönüne olur. Gait testi; Hasta bir çizgi üzerinde 3-4 metre yürüdüktan sonra gözler kapalı tekrar aynı çizgi üzerinde yürütülür. Vestibüler lezyonu olan hastalarda düz çizgiden lezyon tarafına sapma görülür (14). Bu test adımların iyice küçültülüp topuğun tam öndeki ayağın parmak ucuna değdirilmesi şeklinde de yapılabilir. Ayrıca tüm dismetri testleri de bu anlamda kullanılabilir.

2.4.2 BPPV

Benign pozisyonel vertigo en sık görülen periferik vestibüler sistem hastalığıdır (15,16). BPPV ilk kez 1897'de Adler tarafından tarif edilmiş, ancak 1921 yılında Barany tarafından tanımlanmıştır (17). 1952 yılında Dix ve Hallpike hastalığın karakteristik özelliklerini tariflemişlerdir (7). Epley baş dönmelerinin %25'nin BPPV olduğunu bildirmiştir (18).

Benign paroksizmal pozisyonel vertigodaki baş dönmeleri, baş hareketleri sırasında ortaya çıkar. Kısa süreli ve oldukça şiddetlidir. Genellikle 10-30 sn kadar sürer. Hasta bazen dengesini kaybeder ve düşer. Bulantı çoğunlukla vardır ancak kusma pek görülmez. İşitme normal olup, uğultu ve çınlama eşlik etmez. Başın yatar pozisyonda yana çevrilmesi, baş dik konumdayken ekstansiyonu, öne eğilmekle ve her çeşit kafa rotasyonlarıyla ortaya çıkabilen; kısa süreli rotatuar vertigo ve nistagmus atakları görülür. En sık tespit edilen sebep, kafa travmalarıdır; diğer daha az rastlanan nedenler viral labirentit, vestibüler nöritis, stapedektomi, perilemf fistülü, Meniere hastalığı, kronik otitis media ve postoperatif dönemde uygulanan mutlak yatak istirahatidir (19,20).

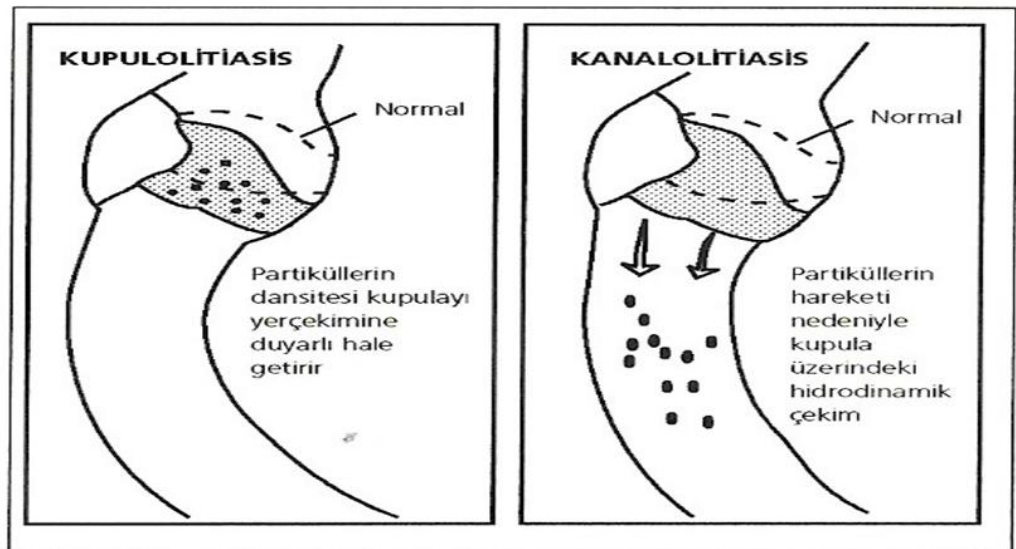
Hastanın öyküsü genellikle, klinisyenin pozisyonel vertigo ile kendiliğinden oluşan vertigo atakları arasında ayırım yapmasını sağlayabilir. Belirli pozisyonlarda başlayan baş dönmesi en az bir hafta sürer. Fakat birkaç haftaya hatta bir aya kadar uzayanlar vardır. Kronikleşmiş vakalarda bir yıla kadar sürebilir. Kısa süreli baş

dönmeleri arasında dengesizlik bulunur. Hasta ani hareketlerden kaçınır.

Hastalığın posterior, süperior ve horizontal kanal kaynaklı olmak üzere bilinen üç farklı formu vardır. En iyi bilinen ve en sık karşılaşılan formu posterior semisirküler kanal kaynaklı paroksizmal pozisyonel vertigodur. BPPV' nin patofizyolojisine yönelik çalışmalarda kupulolityazis ve kanalolityazis olarak adlandırılan

iki teori gündeme gelmiştir. Schuknet 1962 yılında BPPV' nin nedeni olarak posterior semisirküler kanalın kupula üzerine yapışmış yoğun partiküller nedeniyle graviteye hassas bir hale geldiğini ileri sürmüştür (21).

Aynı yazar 1969 yılında kupulolityazis teorisini ortaya atmıştır (22). Son yıllarda kupulolityazis teorisi BPPV'ye ait bazı özellikleri açıklamada yetersiz kaldığı konusunda haklı görüşler ortaya atıldı (23). Hall ve arkadaşlarının posterior semisirküler kanal endolenfinde serbestçe yüzen partiküller olarak ileri sürdükleri kanalolityazis teorisi daha sonra yapılan bazı çalışmalarda büyük destek kazanmıştır (24). Bu teori mekanizmanın anlaşılmasına katkıda bulunmuş ve klasik nistagmusun başlaması için gerekli latent zamanı açıklanabilir kılmıştır. Partiküllerin kupulaya yönelebmesindeki gerekli hidrodinamik hareketlenme için birkaç saniyelik süreye ihtiyaç vardır ve bu hareketlenme klasik rotatuar nistagmusu oluşturmaktadır (Şekil 9).



Şekil 9. Kupulolityazis ve kanalolityazis

Epley'e göre semisirküler kanalın içinde anormal yoğunlukta partiküller vardır. Bu partiküller yerçekimine karşı yapılan baş hareketleri ile yerçekimi doğrultusunda hareket ederler. Baş hareketleri bir endolenf hareketi başlatır ve endolenf akımı kupulayı belirli bir yöne doğru harekete zorlar. Kupulanın atalet direnci (inertia) nedeni ile hareket ancak bir latent süre sonra başlar ve kanal içindeki yoğun partiküller yerçekimi doğrultusunda harekete geçerler (18).

Dix ve Hallpike 1952 yılında hastalığın isim babası olarak daha net tanı kriterlerini ve teşhis için patognomonik bir provakatif muayene olan Hallpike manevrasını (HM) bildirirler. Dix ve Hallpike bu bozuklukta şu semptom ve bulguların ortaya çıktığını açıklamışlardır (25).

1. Baş dönmesini ortaya çıkaran kritik bir baş pozisyonu
2. Karakteristik nistagmus
3. Latent devre
4. Atak süresinin kısalığı
5. Dik pozisyonda nistagmusun diğer tarafa doğru olması
6. Nistagmusun yorulucu karakterde olması

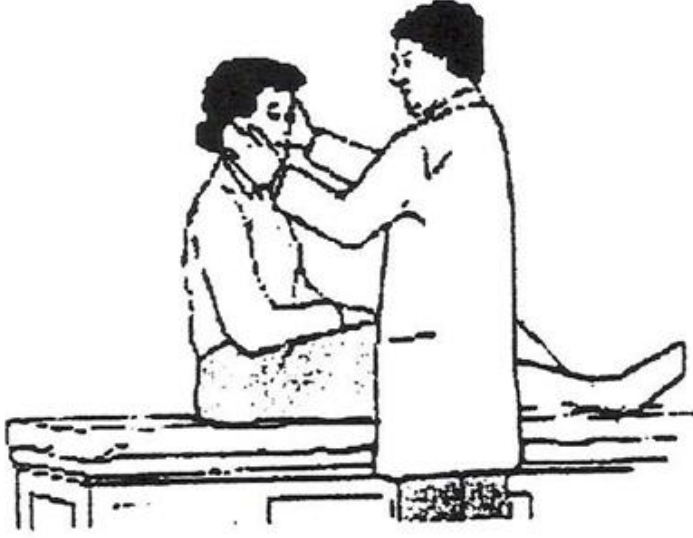
Tanı; hikaye, diğer vertigo nedenlerinin ekarte edilmesi ve HM ile provoke edilebilen tipik bir pozisyonel nistagmusun gözlenmesiyle konur. Hasta belirli bir pozisyonu alınca baş dönmesi ve nistagmus başlar.

Hallpike Manevrası

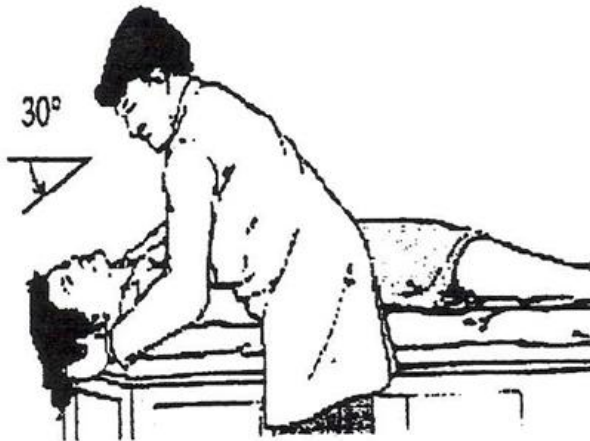
Hallpike manevrasına, hasta muayene masası üzerine oturtularak başlanır (Şekil 10). Hastanın başı 45 derece sağa doğru (sağ kulak için) çevrildikten sonra hasta hekimin kontrolünde hızla yatırılır. Posterior semisirküler kanalın doğrultusunu horizontal plana dik konuma getirmek için, hastanın başı, muayene masasının kenarından 30 derece kadar aşağıya sarkık ve 45 derece kadar sağa dönük olmalıdır (Şekil 11). Bu durumdayken hastada vertigo şikayeti ve nistagmus bulguları takip edilmelidir. Sol kulak için manevra tekrarlanır. Hallpike manevrasıyla

rotatuar nistagmus ve vertigo tespit edilmesi altta olan kulağın etkilenmiş olduğunu gösterir. Manevra sırasında gözler açık olmalıdır. Periferal nistagmus sebepleri üzerine görsel fiksasyonun baskılayıcı etkisini azaltmak amacıyla Frenzel

gözlüğünün kullanılması, zayıf cevapların tespitini kolaylaştırır. Posterior kanal BPPV' de nistagmus rotatuar karakterde olduğu için ENG ile gözlenmesi güçtür.



Şekil 10. Hasta oturur pozisyondayken



Şekil 11. Hasta yatar pozisyondayken

BPPV'lu bir hastada hallpike manevrasında; baş yatırıldığında 3-10 sn süren bir latent peryodu takiben kreşendo-plato-dekreşendo safhaları olan 20-45 saniyelik rotatuar nistagmus ve vertigo oluşur. Tespit edilen rotatuar nistagmus sağ kulak için saatin aksi yönünde sol kulak için saat yönüne olmak üzere istikameti alttaki kulağa doğrudur. Hastayı dik oturur konuma getirdiğimizde daha kısa süreli ve aksi istikamette olan rotatuar nistagmus elde edilir. Testin tekrarı ile cevapların giderek azalması önemli bir bulgudur. Bir yorgunluk ve adaptasyon söz konusudur (26).

Hallpike manevrasının pozitif olmasının tek sebebi BPPV olmakla beraber, tespit edilen nistagmusta bir latent peryodun olmaması; nistagmus süresinin bir dakikadan uzun sürmesi ve testin tekrarlanmasıyla cevaplarda bir yorulma izlenmemesi, santral bir patolojiyi düşündürmelidir.

BPPV'li hastalar için gözlemden destrüktif cerrahiye uzanan çok farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Sıkça uygulanan vestibüler süpresyonu esas alan medikal tedavi etkisiz gözlenmiştir (27). Hastalık her ne kadar kendini sınırlayıcı ve benign olarak tarif edilmişse de, hastaların 1/3'ünde şikayetlerinin bir yıldan uzun sürdüğü bilinmektedir (28). Yakın zamanlarda tek seanslık fiziksel manevralar olan Semont ve Epley manevraları veya modifikasyonları kliniklerde sıklıkla uygulanan BPPV tedavi teknikleri arasına girmiştir. Bu teknikler spesifik baş ve vücut hareketleri ile posterior semisirküler kanaldaki partiküllerin ortak krus yoluyla utriküle migrasyonunu sağlayan gerçek fiziksel neden yönelik tedavi yaklaşımlarıdır (18,29).

Gacek tarafından tarif edilen singüler nörektomi ya da Parnes ve Mc Clure'un geliştirdikleri posterior kanal oklüzyonu daha ziyade dirençli olgular için tercih edilmektedir (30). BPPV için çeşitli fizik tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Vestibüler habitüasyon egzersizleri santral sinir sisteminin hareketle oluşturulan vertigoya kompensasyon esasına dayanmaktadır (31).

Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar;

a) Periferik vestibüler hastalıklar: Meniere hastalığı, vestibüler nörit, labirentitler, perilenf fistula, otoimmün iç kulak hastalığı

b) Santral vestibüler hastalıklar: Vertebrobaziler yetersizlik sendromu, migren, vasküler loop sendromu, vazookluzif hastalık, multipl skleroz

2.5. OKSİDATİF STRES

Antioksidan savunma mekanizması ve serbest radikaller arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması oksidatif stress olarak tanımlanır. Artmış serbest radikaller reaktivite özelliği nedeniyle pek çok yoldan hücre ve dokuları zedeler. Sinir sistemindeki hücrelerde antioksidan enzimlerin az olması, hücre zarında çoklu doymamış yağ asitlerinin çok olması, myelin yıkımı olduğunda miyelin kılıfta yoğun olarak bulunan demir iyonlarının ortama salınması ve yüksek oranda oksijen kullanımı oksidatif strese yatkınlık oluşturmaktadır. Oksidatif stress mitokondrial disfonksiyon, eksitoksisite, nitrik oksit toksisitesi ve inflamasyon gibi dejeneratif proçesin diğer komponentleriyle de yakından ilişkilidir. Nihayetinde DNA, protein ve lipidlerin oksidatif hasarı vuku bulur ve oksidatif hasarın toksik ürünleri proteinlerle reaksiyona girerek hücre canlılığını bozar (32). Vücuttaki oksidatif stresi göstermek için kullanılan çeşitli parametreler vardır. Bu parametrelerden bir kısmı oksidan bir kısmı ise antioksidandır. Tiyol antioksidan parametrelerden bir tanesidir. Tiyoller karbon atomlarına bir hidrojen atomu ve bir sülfür atomunun bileşimi olan sülfidril içeren organik bileşik sınıfıdır. Tiyoller oksidanlarla reaksiyona girdiğinde disülfid köprüsü oluştururlar. Bir disülfid bağı kovalen bir bağıdır; bu bağı, disulfide köprüsü olarak da adlandırılır. Oluşmuş disülfid grupları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir; böylece, dinamik tiyol disülfid homeostazisinin korunduğı iddia edilir. Bu oksidan- antioksidan homeostazisinin ölçümü ile oksidatif stress düzeyi hakkında fikir sahibi olunabilir. Oksidatif stress altında tiyol/ disülfid dengesi disülfid lehine bozulur. Dinamik tiyol disülfid homeostazisi antioksidasyonun korunması, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin regülasyonu ve selüler sinyal mekanizmalarında kritik role sahiptir. Tiyol/ disülfid redoks durumunun artışı proliferasyona yol açarken bu redoks durumunun azalması apoptozis ve nekroza yol açmaktadır (32).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi, Çalışma Planı ve Yöntemi

Mart 2017 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Y.B.Ü. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran hastalara, posterior semisirküler kanal Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV) teşhisi konulduktan sonra, hastaların atak halindeki kan numuneleri toplandı ve egzersiz tedavisi (epley, semont) uygulandı. Bu hastaların, en az 6 hafta sonrasında şikayetleri tamamen gerilemiş olmak şartıyla, remisyon halindeki kan numuneleri toplanarak prospektif olarak incelendi. Ayrıca sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu da çalışmaya dahil edildi.

Değerlendirmeye alınan 40 hastadan tanı anında ve bu hastaların hepsinden de tanı anından en az 6 hafta sonrasında şikayetleri tamamen gerilemiş olmak şartıyla, remisyonda iken kan numuneleri toplandı. Hasta grubun yaş ortalaması 53,6 idi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 54,5 idi. Hastaların 24 (% 60) tanesi kadın 16 (% 40) tanesi erkekti. Kontrol grubunun ise 19 (% 63,3) tanesi kadın 11 (% 36,7) tanesi erkekti.

Her hastaya detaylı bir anamnez sonrası, rutin Kulak Burun Boğaz muayenesi yapıldı. Hastalara vertigonun süresi, şekli, beraberinde işitme kaybı, tinnitus, kulakta dolgunluk hissi, ataklarla beraber nörolojik defisit (fasiyal paralizi, mental bulanıklık, güç kaybı, senkop vs.), sistemik bir hastalık, devamlı ilaç kullanımı öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Bunlar durumdaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Otoskopide akut veya kronik enfeksiyon bulguları bulunan, BPPV dışında vestibüler, santral patoloji düşünülen hastalar çalışmaya alınmadılar.

Her hastaya fistül testi, saf ses odyogram, timpanogram, akustik refleks ve Dix-Hallpike manevrası ile tam yön tayini yapamadığımız hastalara ENG uygulandı. Ayrıca her hastaya nörolojik muayene ve sistemik muayene, şüpheli olgularda Bilgisayarlı Tomografi ya da Magnetik Rezonans görüntüleme tetkikleri ile ayırıcı tanı yapıldı, BPPV kriterlerine uymayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Tipik anamnez ve yapılan muayenede BPPV'den şüphelenilen hastalara Dix-Hallpike manevrası uygulanmış ve nistagmus gözlenmiştir. Posterior kanal patolojisi bulunan hastalarda; yukarı vuran torsiyonel nistagmus saptandı. Horizontal ve anterior kanal patolojisi olan hastalarımız çalışmadan çıkarıldı. Dix-Hallpike manevrasında posterior semisirküler kanal BPPV'sine özgü nistagmus bulguları görülen hastalar çalışmaya dahil edildi. Dix- Hallpike manevrasında pozitiflik kriterleri;

- a) 10-15 sn latent süreden sonra sağ kulak altta iken saat kadranının aksine, sol kulak altta iken saat kadranı doğrultusunda, genellikle 30 sn'den az süren torsiyonel nistagmusun gözlenmesi,
- b) Hasta oturur pozisyona getirildiğinde ters yönde torsiyonel nistagmusun gözlenmesi,
- c) Manevra tekrarlandığında nistagmusun yavaşlaması ve kaybolması,
- d) Nistagmusla eş zamanlı vertigo gözlenmesi olarak kabul edildi.

Dix-Hallpike manevrasından 10 dakika sonra tedavi manevraları uygulandı. Semont'un serbestleştirici manevrası, Epley Kanalit Repozisyon Prosedürü (KRP) uygulandı. Hastalar haftalık kontrole çağrıldı ve şikayeti (baş dönmesi, nistagmus) tamamen geçinceye kadar en az 6 hafta takip edildi. Vertigo ve nistagmus oluşmayan hastalar iyileşmiş, oluşan hastalar ise tedaviye cevap vermemiş olarak kabul edildi. Tedaviye cevap veren hastaların en az 6 hafta olmak üzere tam iyilik hallerinde remisyon dönemi numuneleri alındı. Alınan kan numuneleri biyokimyasal analiz için laboratuvara gönderildi.

3.2. Biyokimyasal Analiz

Çalışmada hasta ve kontrol gruplarını oluşturan gönüllülerden alınan kan örnekleri antekübital ven kullanılarak toplandı. İMA dışındaki parametreler için plazma kan örnekleri, katılımcılardan aldıktan sonra 30 dakika içinde 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serumlar kullanıma kadar -80 ° C'de saklandı. BPPV hastalarının ve sağlıklı kişilerin serum örneklerinde dinamik tiol-disülfid homeostazı, Erel ve arkadaşları tarafından yeni geliştirilmiş otomatik bir yöntem kullanılarak belirlenmiştir (32). Numunelerdeki toplam tiyol ve nativel tiyol konsantrasyonları, Ellmann reaktifi ve modifiye Ellmann reaktifi kullanılarak ölçüldü. Native tiyol içeriği, toplam tiyol

içeriğinden çıkarıldı ve bu farkın yarısı, dinamik disülfid bağı miktarı olarak hesaplandı. Ayrıca disülfid bağı değerini native tiyole oranlayarak bir indeks elde edildi.

İMA (iskemi modifiye albümin) düzeylerini ölçmek için alınan numuneler, oda sıcaklığında 30 dakika süreyle saklandı ve sonra 3500 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüje edildi. Numuneler daha sonra Eppendorf tüplerine aktarıldı ve analiz edilinceye kadar -80 ° C'de saklandı. Tüm numuneler bir Albumin Kobalt Bağlama testi kullanılarak analiz edildi. Bu test, 50 mL% 0.1 kobalt (II) klorid (CoCl₂, 6H₂O) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Riedstrasse 2, Steinheim, Almanya) hastanın serumuna verilir. Karıştırmadan sonra, albümin kobalt bağlanması için 10 dakika inkübe edildikten sonra 50 mL 1.5 mg / mL ditiyotreitöl ilave edildi. Karıştırma işleminden sonra 2 dakika inkübe edildikten sonra, bağlama kapasitesini azaltmak için 1.0 mL% 0.9'lük bir sodyum klorür çözeltisi ilave edildi. Numunelerin absorbansı bir spektrofotometre (Jenway 6315 UV / görünür Tarama Spektrofotometreleri, Birleşik Krallık) kullanılarak 470 nm'de ölçülmüştür. Sonuçlar mg / dL olarak ifade edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 23 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımı, normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Atak ve remisyon dönemindeki sonuçların kıyaslanması Paired Samples T-Test ile değerlendirildi. Atak dönemi sonuçları ile kontrol grubu sonuçlarının kıyaslanması Independent Samples T-Test ile değerlendirildi. Remisyon dönemi sonuçları ile kontrol grubu sonuçlarının kıyaslanması Independent Samples T-Test ile değerlendirildi. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki yaş ortalamalarının değerlendirilmesi için Independent Samples T-Test kullanıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımlarının değerlendirilmesi Pearson Chi-Square testi ile yapıldı. Tüm sonuçları için p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mart 2017 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Y.B.Ü. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran, posterior semisirküler kanal Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV) teşhisi konulduktan sonra 40 hastadan tanı anında ve bu hastaların hepsinden de tanı anından en az 6 hafta sonrasında şikayetleri tamamen gerilemiş olmak şartıyla, remisyonda iken kan numuneleri toplandı Hasta grubun yaş ortalaması 53,6 idi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 54,5 idi. Hastaların 24 (% 60) tanesi kadın 16 (% 40) tanesi erkekti. Kontrol grubunun ise 19 (% 63,3) tanesi kadın 11 (% 36,7) tanesi erkekti.

Tablo 2. Çalışma ve Kontrol Grubu Yaş Dağılımları

	Gruplar	N	Mean	Std. Deviation	p
	Çalışma	40	53,6500	11,03735	0,756
	Kontrol	30	54,5000	11,61969	

* P<0,05 için sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

Bağımsız değişkenler T-testine göre çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 3. Çalışma Kontrol Grubu Cinsiyet Dağılımları

		Cins		Total	p
		E	K		
Gruplar	Kontrol	11 (36,7%)	19 (63,3%)	30	0,809
	Çalışma	16 (40,0%)	24 (60,0%)	40	

* P<0,05 için sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

Pearson Ki-kare testine göre çalışma ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 4. Atak ile Remisyon Grubu Kıyaslaması

Gruplar		N	Mean	Std. Deviation	P
Total Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	Remisyon	40	489,1625	53,18298	0,021*
	Atak	40	467,0425	57,57255	
Native Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	Remisyon	40	454,2100	50,54865	0,025*
	Atak	40	432,9350	56,22437	
İMA (mg/dl)	Remisyon	40	72,4000	5,43875	0,000*
	Atak	40	63,1385	10,75006	
Disülfid ($\mu\text{mol/l}$)	Remisyon	40	18,0325	6,64828	0,579
	Atak	40	17,1025	8,03207	
Disülfid/ Native Tiyol**	Remisyon	40	4,1675	1,69742	0,320
	Atak	40	3,7575	1,82881	

* $P < 0,05$ için sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

** Disulfide/ Native tiyol oranı yüzde olarak verilmiştir.

Paired Samples T- Testine göre (bağımlı değişkenler t testi) Atak ve remisyon dönemlerinde bakılan total tiyol, native tiyol ve İMA ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı. Total tiyol native tiyol ve İMA remisyon döneminde daha yüksek olarak bulundu. Atak ve Remisyon dönemlerinde bakılan Disülfid ve Disülfid/ Native Tiyol değerleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir farka rastlanmadı.

Tablo 5. Atak ile Kontrol Grubu Kıyaslaması

Gruplar		N	Mean	Std. Deviation	P
Total Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	Atak	40	454,1650	93,15762	0,164
	Kontrol	30	480,7933	51,95053	
Native Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	Atak	40	432,9350	56,22437	0,167
	Kontrol	30	451,2400	51,48915	
İMA (mg/dl)	Atak	40	63,1385	10,75006	0,000*
	Kontrol	30	77,3900	17,53026	
Disülfid ($\mu\text{mol/l}$)	Atak	40	17,1025	8,03207	0,203
	Kontrol	30	14,7567	6,87909	
Disülfid/ Native Tiyol**	Atak	40	3,7575	1,82881	0,252
	Kontrol	30	3,2733	1,60257	

*P<0,05 için sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

**Disulfide/ Native tiyol oranı yüzde olarak verilmiştir.

Bağımsız değişkenler T-testine göre Atak ve Kontrol grupları arasında Total tiyol, Native tiyol, Disülfid ve Disülfid/ Native Tiyol değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. İMA değeri açısından atak ve kontrol grubu arasında istatiki olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo 6. Remisyon ile Kontrol Grubu Kıyaslaması

Gruplar		N	Mean	Std. Deviation	P
Total Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	Remisyon	40	489,1625	53,18298	0,513
	Kontrol	30	480,7933	51,95053	
Native Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	Remisyon	40	454,2100	50,54865	0,810
	Kontrol	30	451,2400	51,48915	
İMA (mg/dl)	Remisyon	40	72,4000	5,43875	0,142
	Kontrol	30	77,3900	17,53026	
Disülfid ($\mu\text{mol/l}$)	Remisyon	40	18,0325	6,64828	0,048*
	Kontrol	30	14,7567	6,87909	
Disulfid/Native Tiyol**	Remisyon	40	4,1675	1,69742	0,028*
	Kontrol	30	3,2733	1,60257	

* P<0,05 için sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

** Disulfide/ Native tiyol oranı yüzde olarak verilmiştir.

Bağımsız değişkenler T-testine göre Remisyon ve Kontrol grupları arasında Total tiyol ve Native tiyol ve İMA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamazken; Disülfid ve Disülfid/ Native Tiyol değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı.



5. TARTIŞMA

Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), toplumda görülen baş dönmelerinin en yaygın tipidir. Acil servise orta-şiddetli vertigo ile başvuran hastaların neredeyse % 10 kadarında BPPV mevcuttur (33).

BPPV tanısı konulan hastalarda baş hareketleri sonucu ortaya çıkan epizodik vertigo vardır ve nistagmus karakteri, latent perioda sahip olma, jeotrofik rotatuar, tipik olarak kısa süreli, oturur duruma gelince yön değiştirmesi ve tekrarlayan testler ile yorulması olarak sıralanabilir. Çoğu durumda, altta yatan sebep posterior semisirküler kanolitiyazisidir (34)

Olguların çoğu idiyopatik olmakla birlikte, kafa travması (% 17), vestibüler nörit (% 15), vertebrobaziler iskemi, labirentit ve kulak cerrahisi altta yatan nedenler olabilir (35).

Oksidatif stres, hidroksil radikaller, süperoksit anyonlar ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretilmesi meydana geldiğinde ortaya çıkar. Normalde oksidasyon ürünlerinin zararlı etkileri, enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma mekanizmaları ile dengelenir. askorbik asit (Vitamin C), β-karoten (Vitamin A), α-tokoferol (Vitamin E), albümin ve ürik asit başlıca nonenzimatik antioksidan iken, katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz ise major enzimatik antioksidandır. Oksidatif stres, enzim inaktivasyonu, lipid peroksidasyonu ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasarını tetikleyen ciddi doku hasarına neden olabilir (36).

Vücuttaki oksidatif stresi göstermek için kullanılan çeşitli parametreler vardır. Bu parametrelerden bir kısmı oksidan bir kısmı ise antioksidandır. Tiyol antioksidan parametrelerden bir tanesidir. Tiyoller karbon atomlarına bir hidrojen atomu ve bir sülfür atomunun bileşimi olan sülfidril içeren organik bileşik sınıfıdır. Tiyoller oksidanlarla reaksiyona girdiğinde disülfid köprüsü oluştururlar. Disülfid bağı kovalen bir bağdır; bu bağ, disülfid köprüsü olarakta adlandırılır. Oluşmuş disülfid grupları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir; böylece, dinamik tiyol disülfid homeostazisi sağlandığı iddia edilir. Bu oksidan-antioksidan homeostazisinin ölçümü ile oksidatif stres düzeyi hakkında fikir sahibi olunabilir. Oksidatif stres altında tiyol/ disülfid

dengesi disülfid lehine bozular. Dinamik tiyol disülfid homeostazisi antioksidasyonun korunması, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin regülasyonu ve selüler sinyal mekanizmalarında kritik role sahiptir. Tiyol/disülfid redoks durumunun artışı proliferasyona yol açarken bu redoks durumun azalması apoptozis ve nekroza yol açmaktadır (32).

Yine iskemi sırasında oluşan oksidatif serbest radikallerin albuminde yaptığı kimyasal değişikliklerden dolayı, albuminin kobalt bağlama kapasitesi düşer. Bu yeni albumin molekülü de iskemi ile modifiye olmuş albumin (İMA) olarak adlandırılır. Kobalt bağlama yeteneğini kaybetmiş bu yeni albumin molekülünün oluşumu, iskeminin en erken belirteçlerindedir (37).

Otolarengoloji uygulamasında, otitis media, rinosinüzit, kronik tonsilit, nazal polipler, larenks kanseri ve ani işitme kaybı da dahil olmak üzere oksidatif stresle muhtemel ilişkileri için çeşitli hastalıklar araştırılmıştır (38,39,40).

Önceleri sadece erken bir kardiyak belirteç olarak öne çıkan ve acil servislerde hasta sınıflamada yardımcı bir parametre olarak gösterilen İMA'nın son dönemlerde farklı kullanım alanlarına girdiği görülmektedir (41,42).

İMA, son zamanlarda oksidatif stres için belirteç olarak önerilmeye başlanmıştır (43). Diğer yandan son çalışmalar inflamasyon sürecinde de arttığına vurgu yapmaktadır (44).

Bu çalışmada, BPVV tanısı konulan hastalarda atak, remisyon ve kontrol grupları arasında tiyol / disülfid homeostazında anlamlı farklılıklar bulduk. Bu, BPVV olanlarda, oksidatif stresin yeni bir markeri olarak tiyol / disülfid homeostazını gösteren ilk çalışmadır. Ancak yeni bir marker olan İMA için anlamlı bir farklılık saptanmasına rağmen bu beklenen bir sonuç değildi.

Dinamik tiyol / disülfid homeostazı, antioksidan korunma, sinyal iletimi, detoksifikasyon ve apoptozda ve enzimatik aktivitenin, transkripsiyon faktörlerinin ve hücrel sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde hayati bir role sahiptir (45).

Diabetes mellitus, böbrek hastalığı, alkolik siroz, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler bozukluklar, inme ve diğer nörolojik bozukluklar ve kansere bağlı bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarda azaltılmış tiyol seviyeleri gözlemlenmiştir.

Dinamik tiyol / disülfid homeostazının belirlenmesi, sayısız normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında önemli ayrıntılar sağlayabilir (46,47).

Tiyol / disülfid homeostazı daha önce tek tek belirlenebilmesine rağmen, Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen prosedür ile her iki bileşiğin seviyeleri, gerek ayrı gerekse toplam olarak değerlendirilebilir (32).

İç kulak hipoksiye karşı çok hassastır ve kan dolaşımının tamamı labirentin arter tarafından sağlanır. Labirentin arter bir end arterdir. Labirentin arterde kan akımı endotelin altında uzanan düz kas hücrelerinde lokalize adrenerjik reseptörler tarafından düzenlenir. Distale doğru gidildikçe kan akımı regülasyonu daha zordur ve fonksiyonel bir endotel, normal plazma viskozitesi ve normal platelet fonksiyonu gerektirir (48).

Reaktif oksijen türlerine maruz kalma, endotel hasarına yol açan karmaşık bir dizi olayı tetikler bu da bir serbest oksijen radikali olan nitrik oksitin aşırı üretimiyle sonuçlanır (49).

Bu, nitrik oksitin direkt toksik etkisi ya da nitrik oksitin süperoksit radikalleri ile reaksiyonuyla üretilen peroksinitrit yoluyla oluşur. Peroksinitrit, nitrik oksitten daha sitotoksiktir. Proinflamatuvar süreci (intrasellüler adezyon molekülü-1, P-Selektin, interlökin-8) ve lipid inflamatuvar mediatörlerini (platelet aktive edici faktör, nükleer faktör- kB) aktive eder (50).

Oksidan / antioksidan sistemindeki dengesizlikler, reaktif oksijen türlerinin üretilmesine ve endotel disfonksiyonuna sebep olabilir. Capaccio ve ark, ani sensörinöral işitme kaybı geliştikten sonra oksidatif stres göstergelerinin arttığını ve iskemi için geleneksel risk faktörlerine ek olarak oksidatif stresin terminal mikrovasküler sistemlerde sebep olduğu endotel hasarında bir risk faktörü olduğunu öne sürmüştür (51).

İç kulak, beyin gibi kan- labirentin bariyeri olan, servikal lenf düğümleri ile bağlantıları olan ve spiral ligamanda sitokin üretebilen benzersiz bir organdır; bu nedenle, servikal lenf nodu bağlantılarıyla, iç kulağın immün yanıtı sistemik T-lenfositlerin kontrolündedir (52).

Dev hücreli arterit ve sistemik sklerozlu hastalarda görülen yüksek BPPV yüzdesi, immün aracılı inflamatuvar iskeminin BPPV'de rol oynayabileceğini göstermiştir (35).

Oksidatif stres ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki son zamanlarda ilgi uyandırdı. Artmış oksidatif stres koroner arter hastalığının erken ortaya çıkmasına neden olabileceği tartışılmıştır (53).

BPPV ve oksidatif stres arasındaki muhtemel ilişki, ultrastrüktürel temelde açıklanabilir. İnsan otokonyası, yerçekimine karşı doğrusal ivme ve kafa hareketlerinin saptanması için utriculus ve sacculus'da bulunan duyu dedektör organlarıdır. Bunlar % 90'dan fazla kalsit (kristalize kalsiyum karbonat) içerirler ve insanlardaki fizyolojik süreçlerde etkili olan tek kalsite dayalı biyolojik yapılardır, bundan başka iki sistem daha, kemikler ve dişler, kalsit içerir (54).

Endolenfteki kalsiyum ve karbonat seviyeleri otokonyal fonksiyon için kritik öneme sahiptir. Bu iç kulakta yer alan kalsiyum kanal taşıma sistemi tarafından sağlanır (55).

Talaat ve ark, ultrastrüktürel ve hayvan çalışmalarına ek olarak, klinik çalışmalarda BPPV ve kalsiyum metabolizması arasındaki muhtemel ilişkiyi araştırmıştır. Düşük kemik mineral yoğunluğu ve D vitamini eksikliğinin BPPV ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (54).

Kalsiyum metabolizması ve oksidatif stres yakından bağlantılıdır. Kalsiyum depolaması için en önemli organel olan endoplazmik retikulum, stres koşulları altında kalsiyum akışını artırma kabiliyetine sahiptir ve bu da, mitokondrideki reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunun kaskadını tetiklemektedir (56).

Hem oksidatif stres hem de mitokondriye kalsiyum girişi, reperfüzyon hasarına sebep olur bu da mitokondriyal dış zarın rüptürüne ve apoptozun neden olur (57). Bütün bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, BPPV'nin patogenezinde oksidatif stresin olabileceğini düşünmekteyiz.

Kalsiyum metabolizmasına ve oksidatif stresle olan dolaylı ilişkisine ilaveten, İngilizce literatürde yayınlanan BPPV'de oksidatif stresin doğrudan rolünü araştıran az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır.

Goto ve ark, BPPV' de angitis ve diakron reaktif oksijen metabolitlerinin (d-ROM) muhtemel rolünü inceledi; uzun süren vertigo atakları olan BPPV' de vasküler hücre adhezyon molekülü-1 ve d-ROM düzeylerini yüksek buldukları için, angitis ve ROM 'un BPPV patogenezinde rol oynayabileceği sonucuna varmışlar (58).

Bir başka çalışmada, BPPV hastalarında toplam antioksidan statüsü, toplam oksidan durumu ve oksidatif stres indeksi değerlendirilmiş. BPPV grubunda toplam antioksidan statüsünün, daha düşük olduğunu bulmuşlar. Toplam oksidan durumu ve oksidatif stres indeksi ile ilgili olarak BPPV ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yokmuş (59).

Tsai ve ark, oksidatif stres markeri malondialdehidin serum seviyelerinin, repozisyon manevrası yapılmadan önce BPPV grubunda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Antioksidan enzim süperoksit dismutaz seviyeleri, manevra sonrası grupta daha yüksekmiş ve bu da BPPV' de oksidatif stresin olası rolünü düşündürüyormuş (60).

Güçlütürk M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları, oksidatif stresin BPPV patogeneziyle ilişkili olabileceğini göstermiş. BPPV hastalarında serum total antioksidan kapasite düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlar. BPPV grubunda paraoksonaz düzeyleri de daha düşük ve Epley' in repozisyon manevrasıyla tedaviden sonra bir artış olmuş; bununla birlikte, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (61).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla tutarlı olarak BPPV tanısı konulan hastalarda atak döneminde native ve total tiyol düzeylerinin remisyon dönemlerinden anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik. Atak ve remisyon dönemlerinde bakılan disülfid ve disülfid/ native tiyol değerleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. Atak ve kontrol grupları arasında total tiyol, native tiyol, disülfid ve disülfid / native tiyol değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Remisyon ve kontrol grupları arasında total tiyol ve native tiyol değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak İMA düzeyinin artması beklenirken düşük ve anlamlı bulundu.

Çalışmamızda, BPPV hastalarının vertigo atağı sırasındaki tiyol ve nativ tiyol antioksidan parametrelerinin düşük seviyeleri, iki nedenden dolayı olabilir; İlk olarak, reaktif oksijen ürünlerinin artışı oksidasyon- antioksidasyon sistemleri arasındaki

dengelesizliğe sebep olabilir, bu da otolit formasyonuna veya otolitlerin semisirküler kanallara geçişine neden olabilir; ikinci olarak, BPPV hastalarında vertigo atakları veya duygusal stres, oksidatif strese karşı zayıf antioksidan savunma mekanizmalarını tetikleyebilir. Tüm bu sebepler antioksidan parametrelerinin düşmesine sebep olabilir.



6. SONUÇ

Bu bulgular ışığında, BPVV tanısı konulan hastalarda bozulmuş oksidan / antioksidan homeostazının, var olduğunu ve oksidatif stresin hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunduğu sonucuna vardık. BPPV tanısı konulan hastalarda atak döneminde native ve total tiyol düzeylerinin remisyon dönemlerinden anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik. Atak ve remisyon dönemlerinde bakılan disülfid ve disülfid/native tiyol değerleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. Atak ve kontrol grupları arasında total tiyol, native tiyol, disülfid ve disülfid / native tiyol değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Remisyon ve kontrol grupları arasında total tiyol ve native tiyol değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Azalan tiyol konsantrasyonları BPVV tanısı konulan hastalarda oksidatif dengesizlik ile tutarlıdır. Tiyol düzeylerindeki belirgin düşüğe rağmen, disülfid düzeyleri artmamıştır. Bunun nedeni, örneklem büyüklüğümüzün nispeten küçük olması olabilir. Remisyon grubu ile karşılaştırıldığında, oksidatif belirteçlerdeki tipik değişiklikler önemli sayıda hastada belirgindi ve bu hastalarda oksidatif stresin patofizyolojide rol oynadığını gösterdi. Hastalıktaki bu değişiklikler tüm vakalarda saptanmaması bize birden fazla etyolojik faktörün rol alabileceğini işaret etti.

Bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Hasta sayısının az olmasında kriterlerin nispeten katı olmasındandır. İkincisi, bulgularımız, lipid hidroperoksit, toplam antioksidan durumu, toplam oksidan durumu, oksidatif stres indeksi ve paraoksonaz veya arilesteraz gibi diğer oksidatif stres belirteçleri ile karşılaştırılmadı.

Son söz olarak, sonuçlarımız, BPPV' de oksidatif stresin rol alabileceğini göstermektedir. Ek çalışmalar ile, BPPV hastalarının tedavisinde antioksidan ilaçlar dahil olmak üzere yeni tedavi protokolleri kullanılabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi cilt 1 1998; sayfa: 3-17
2. Lysakowski A, McCrea RA, Tomlinson RD: Anatomy of vestibular end organs and neural pathways. In: Cummings CW, et al. Eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 3 rd ed. Mosby-Years Book Inc., St Louis, 1998;2561-83
3. Lundquist P, Anderson H, Galey FA. Ultrastructural morphology of endolymphatic sac and duct. In: Ultrastructural Atlas of the Inner Ear. Edited by Friedman I, Ballantyne J. London. Butterworth and Company 1984
4. Cohen H.S, Jerabeck J. Efficacy of treatments for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. Laryngoscope 1999;109:584-90
5. Cummings C.W, Schessel DA, Minor LB, Nedzelski J. Otolaryngology Head Neck Surg. Volume 4 1996;2673
6. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi cilt 1 1998; sayfa: 49-57
7. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi cilt 2 2002; sayfa: 84-140
8. Ardiç, F. N. "Denge sisteminin işleyişi." Ardiç FN, editör. Vertigo. İzmir Güven Kitapevi. İzmir (2005): 3-27.
9. Cummings CW, Flint PW et al. Cummings otolaringoloji baş ve boyun cerrahisi. Koç C.(Çev ed). 4.baskı Ankara, Güneş kitapevi. 2007
10. Ardiç, F. N. "Vertigo." Güven Kitapevi. Ankara (2007): 132-154.
11. Welgampola MS, Colebatch JG. Characteristics Of Tone Burst Evoked Myogenic Potentials In The Sternocleidomastoid Muscles. Otology & Neurotology. 2001; 22: 796-802.
12. Hamid MA: Clinical value of sinusoidal acceleration test results. Site of lesion and side of lesion. Neurol Clin 8(2):287,1990
13. Nashner LM, Petters BF: Dynamic and other labyrinthine disease. In: Paparella M, Shumnick D, Gluckman J, Otolaryngology Philadelphia: Saunders, 1991, 1705-6

14. Kaytaç A: Baş dnmesi olan hastaya yaklaşım. In: Baş ağrıları- Baş dnmeleri. Editrler: Siva A, Kaytaç A. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakltesi Srekli Tıp Eğitimi Komisyonu, Yayın no:10,1998, sayfa 155-161
15. Nedzelski J.M; Barber HO, McIlmoyl L. Diagnosis in a dizziness unit. J Otolaryngol 1986;15:101-104
16. Susan J, Herdmann, Ronald JT. Complication of the canalith repositioning procedure. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 122:281-87,1990
17. Barany R. Diagnose von krankheitsercheinungen im bereichedes otolithenapparates. Acta Otolaryngol (stoch) 1921;2:434-7
18. Epley J.M: The canalith repositioning procedure: for threatment of benign paroxysmal positional vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg 1992;107:399-404
19. Baloh R.W, Honrubia V, Jacobsan K. Benign positional vertigo: Clinical and oculographic features in 240 cases. Neurology 1987;37:371-378
20. Gyo K. Benign paroxysmal positional vertigo as a complication of postoperative bedrest. Laryngoscope 1988;98:332-3
21. Schuknecht HF. Positional vertigo: Clinical and experimental observations. Trans Am Acad Ophtal Otolaryngol 1962;66:319-32
22. Schuknecht HF. Cupulolithiasis. Arch Otolaryngol 1969;90:765-78
23. Susan J Herdman, PhD; Single Treatment Approaches to Benign Paroksismal Positional Vertigo. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;116:450-454
24. Hall S.F, Ruby RR, Mc Clure JA: The mechanics of benign paroxysmal positional vertigo. J otolaryngol 1979;8:151-8
25. Dix M.R, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. Proc R Soc Med 1952;54:341-54
26. Gordon N. Benign paroxysmal positional vertigo. Br J Clin Pract, June 1996, 50(4):208- 210
27. LI JC, Epley J.M, Weinberg L.C. cost - effective management of benign positional vertigo using canalith repositioning. Otlaryngol Head Neck Surg 2000;122:334-39

28. Baloh RW, Honrubia V. Benign paroxysmal vertigo, In: Clinical Neurophysiology of The Vestibular System. Editor: F. A. Davis Co, Philadelphia,1990, 205-213
29. Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. Adv Otorhinolaryngol 1988;42:290-3
30. Parnes LS, Mclure JA. Posterior semicircular canal for intractable benign paroxysmal positional vertigo. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;102:988-92
31. Cawthorne T. The physiologic basis for head exercises. J Chart Soc Physiother 1944;30:106-7
32. Erel, Ozcan, and Salim Neselioglu. "A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis." Clinical biochemistry 47.18 , 2014; 326-332
33. Marom T, Oron Y, Watad W, Levy D, Roth Y. Revisiting benign paroxysmal positional vertigo pathophysiology. Am J Otolaryngol 2009; 30: 250-5
34. Korres SG, Balatsouras DG. Diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic aspects of benign paroxysmal positional vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 131: 438-44.
35. Amor-Dorado JC, Llorca J, Costa-Ribas C, Garcia-Porruo C, Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis: a new association with benign paroxysmal positional vertigo. Laryngoscope 2004; 114: 1420-5.
36. Unal M, Tamer L, Pata YS, Kilic S, Degirmenci U, Akbas Y, et al. Serum levels of antioxidant vitamins, copper, zinc and magnesium in children with chronic rhinosinusitis. J Trace Elem Med Biol 2004; 18: 189-92
37. Aran T, Unsal MA, Güven S, Kart C, Cetin E, Alver A. Carbondioxide Pneumoperitoneum Induces Systemic Oxidative Stres: a clinical study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2012;161(1):80-83.
38. Dogruer ZN, Unal M, Eskandari G, Pata YS, Akbas Y, Cevik T, et al. Malondialdehyde and antioxidant enzymes in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. Clin Biochem 2004; 37: 718-21
39. Gul, F., Muderris, T., Yalciner, G., Mise, H. I., Canan, Y., Babademez, M. A., & Erel, O. (2016). A novel method for evaluation of oxidative stress in children with OSA. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 89, 76-80.

40. Dinc, M. E., Ulusoy, S., Ayan, N. N., Avincsal, M. O., Bicer, C., & Erel, O. (2016). Thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in sudden sensorineural hearing loss. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130(5), 447-452.
41. van Jaarsveld H, Kuyl JM, Wiid NM. Ischemia/reperfusion injury is aggravated by an iron supplemented diet and is partly prevented by simultaneous antioxidant supplementation. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1994;86(3):273- 85.
42. Zeidman A, Fradin Z, Blecher A, Oster HS, Avrahami Y, Mittelman M. Anemia as a risk factor for ischemic heart disease. *Isr Med Assoc J* 2004;6(1):16-8.
43. Ustun Y, Ustun YE, Ozturk O, Alanbay I, Yaman H. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2011;24(3): 418–21
44. Kaefer Michelle K, Sílvia JP, José AM De Carvalho, Dievan B Da Silva, Aline MB, Adriane CC, Marta MMF Duarte, Rafael NM. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry* 2010;43:450-4
45. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of proteinthiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006;71:551–64 Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010;48: 749–62
46. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med* 2015;33:1567–71
47. Eren Y, Dirik E, Neselioglu S, Erel O. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg* 2015;115:643–9
48. Rudack C, Langer C, Stoll W, Rust S, Walter M. Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Thromb Haemost* 2006;95: 454–61
49. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840–4
50. Urbich C, Dernbach E, Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation* 2002;106:981–6
51. Capaccio P, Pignataro L, Gaini LM, Sigismund PE, Novembrino C, De Giuseppe R et al. Unbalanced oxidative status in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:449–5

52. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Tumor necrosis factor- α , an initiator, and etanercept, an inhibitor of cochlear inflammation. *Laryngoscope* 2002; 112: 1627-34.
53. Napoli C, de Nigris F, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem* 2001;82: 674–82
54. Talaat HS, Abuhadied G, Talaat AS, Abdelaal MSS. Lowe bone mineral density and vitamin D deficiency inpatients with benign positional paroxysmal vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 2249-53
55. Yamauchi D, Raveendran NN, Pondugula SR, Kampalli SB, Sanneman JD, Harbidge DG, et al. Vitamin D upregulates expression of ECaC1 mRNA in semicircular canal. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 1353-7.
56. Bhandary B, Marahatta A, Kim HR, Chae HJ. An Involvement of oxidative stress in endoplasmic reticulum stress and its associated diseases. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 434-56.
57. Crompton M, Barksby E, Johnson N, Capano M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their involvement in cell death. *Biochimie* 2002; 84: 143-52
58. Goto F, Hayashi K, Kunihiro T, Ogawa K. The possible contribution of angiitis to the onset of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Int Tinnitus J* 2010; 16: 25-8.
59. Kaya H, Gokdemir MT, Sogut O, Ayan M, Bozkus F, Iynen I, et al. Evaluation of oxidative status and trace elements in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *HealthMED* 2013; 7: 72 9.
60. Tsai KL, Cheng YY, Leu HB, Lee YY, Chen TJ, Liu DH, et al. Investigating the role of Sirt-1 modulated oxidative stress in relation to benign paroxysmal positional vertigo and Parkinson' s disease. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 2607-16
61. Güçlütürk, M. T., Ünal, Z. N., İsmi, O., Yavuz Çimen, M. B., & Ünal, M. (2016). The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Journal of International Advanced Otology*, 12(1).