



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI**

**VERTİGO TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTALARDA
FARKLI İLAÇLARIN KALORİK TEST VE
NİSTAGMUSUN YAVAŞ FAZİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Muhammed DAĞKIRAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mete KIROĞLU

ADANA – 2012

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik becerilerimi kazanmamda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Fikret Çetik'e, Prof. Dr. Levent Soylu'ya, Prof. Dr. Barlas Aydoğan'a, Prof. Dr. Ülkü Tuncer'e, Yrd. Doç. Dr. Özgür Tarkan'a ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman Özdemir'e şükranlarımı ve saygılarım sunar, teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında bana destek olan tez hocam Prof. Dr. Mete Kıroğlu'na teşekkür ederim. Asistanlık dönemim boyunca dostluklarını yanımda hissettiğim Uz. Dr. Özgür Sürmelioglu'na ve asistan arkadaşlarıma ve yardımlarını esirgemeyen tüm Kulak Burun Boğaz personeline teşekkür ederim.

Beni her zaman koşulsuz seven, her türlü desteği sağlayan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili anneme ve sevgili babama teşekkürü bir borç bilirim. Tanıştığımız günden beri her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşime tez aşamasında da gösterdiği manevi destek ve sabır için teşekkür ederim. Sadece varlığıyla bile beni mutlu eden biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Dağkiran

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vestibüler Sistem Anatomisi	3
2.1.1. Kemik Labirent	3
2.1.2. Membranöz Labirent	5
2.1.2.1. Utrikül ve Sakkül	5
2.1.2.2. Maküla	6
2.1.2.3. Koklea	7
2.1.2.4. Korti Organı(Organum spirale)	8
2.1.2.5. Endolenfatik Sistem	8
2.2. Vestibüler Sistemin Santral Yolları	9
2.3. Denge Fizyolojisi	9
2.3.1. Vestibulo-oküler Refleks (VOR)	11
2.4. Periferik Vestibüler Bozukluklar	12
2.4.1. Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo	12
2.4.2. Meniere Hastalığı	13
2.4.3. Perilenf Fistülü	16
2.4.4. Labirentit	16
2.4.5. Vestibüler Nörinit	16
2.4.6. Otolojik Sifiliz	17
2.4.7. Cogan Sendromu	18
2.4.8. Gecikmiş Endolenfatik Hidrops	18
2.5. Santral Vestibüler Hastalıklar	19

2.5.1. Vasküler Hastalıklar	19
2.5.1.1. Migren	19
2.5.1.2. Vertebro-basiller Yetersizlik	20
2.5.1.3. Lateral Medüller Sendrom	21
2.5.1.4. Lateral Pontomedüller Sendrom	21
2.5.1.5. Serebellar İnfarkt	21
2.5.1.6. Vasküler Loop Sendromu	22
2.5.2. MSS Tümörleri	22
2.5.3. Multipl Skleroz	22
2.6. Vestibüler Fonksiyon Testleri	22
2.6.1. Elektronistagmografi (ENG)	22
2.6.1.1. Elektronistagmografinin Uygulandığı Durumlar	23
2.6.1.2. ENG'nin Avantajları	24
2.6.1.3. ENG'nin Dezavantajları	24
2.6.2. İnfrared-Video-Nistagmografi	24
2.6.3. Bitermal Kalorik Testler	24
2.6.4. Rotasyonel Vestibüler Test	25
2.6.5. Vizüel-Oküler Kontrol Testleri	26
2.6.6. Postürografi	26
2.7. Histamin Reseptörleri	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta Popülasyonu	29
3.2. İlaç Kullanım Süreleri Ve İlaç Dozları	29
3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	30
3.4. Kalorik Test Ve Videonistagmografi Prosedürü	30
3.5. Videonistagmografi İle Nistagmus Yavaş Faz Hızının Ölçülmesi	31
3.6. Subjektif Vertigo Ölçümü	32
3.7. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48
8. ÖZGEÇMİŞ	52

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Hastaların yaş, cinsiyet ve tanı dağılımı	33
Tablo 2. Dimenhidrinat grubu NYFMH'ları ve grade değerleri	36
Tablo 3. Betahistin grubu NYFMH'rı ve grade değerleri	38

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Vestibüler organ (sobotta anatomi atlası)	4
Şekil 2: Vestibüler Sistem	6
Şekil 3. Hastaların tanı dağılımı	34
Şekil 4. Dimenhidrinat grubu YFH ortalaması	35
Şekil 5. Dimenhidrinat grubu subjektif vertigo ölçümü	37
Şekil 6. Betahistin Grubu YFH'ı Ortalaması	39
Şekil 7. Betahistin grubu subjektif vertigo ölçümü	40

KISALTMA LİSTESİ

- ABR** : İşitsel Beyinsapı Cevapları (Auditory Brainstem Response)
BOS : Beyin omurilik sıvısı
BPPV : Benign paroksizmal pozisyonel vertigo
BT : Bilgisayarlı tomografi
ENG : Elektronistagmografi
EOG : Elektrookulografi
FDA : Gıda ve ilaç dairesi
KP : Kanal parezisi
MLF : Medial longitudinal fasciculus
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
MS : Multipl skleroz
MSS : Merkezi sinir sistemi
PKN : Postkalorik nistagmus
SSS : Santral sinir sistemi
VOR : Vestibuler Okuler Refleks
VS : Vestibüler sistem
YE : Yön egemenliği
YFH : Yavaş faz hızı

ÖZET

Vertigo tedavisi altındaki hastalarda farklı ilaçların kalorik test ve nistagmusun yavaş fazı üzerine etkileri

Amaç: Nistagmus subjektif bir yakınma olan vertigonun tek objektif bulgusudur. Bu çalışmada vertigo tedavisi altındaki hastalarda tedavide yaygın olarak kullanılan, dimenhidrinat ve betahistin'in, kalorik test sonrasında oluşan nistagmusun yavaş faz hızı ve subjektif vertigo semptom skalası üzerine olan etkilerini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2009 ile ocak 2012 tarihleri arasında kliniğimize vertigo şikayeti ile gelen 40 gönüllü hasta çalışmaya alındı. Hastalar betahistin ve dimenhidrinat grubu olmak üzere 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Betahistin grubuna; 3x24 mg betahistin kullanımı sırasında kalorik test yapıldı. Takiben yakınmaları devam eden olgularda ilaç dozu 3x48 mg'a çıkartılarak test tekrarlandı. Dimenhidrinat grubuna; hastalar dimenhidrinat kullanırken ve ilacın kesilmesi ardından kalorik test yapıldı. Her iki grupta test sırasında hastaların hissettikleri subjektif vertigo seviyesini 1'den 5'e kadar derecelendirmeleri istendi. Ölçümlerde elde edilen yavaş faz hız ortalamaları ve subjektif vertigo hissi karşılaştırıldı.

Bulgular: Dimenhidrinat grubunda ilaç kullanımı sırasında ve ilaç kesildikten sonra yapılan kalorik test ile elde edilen yavaş faz hızı ortalaması sırasıyla 13,4 ve 18,2 derece/sn olarak bulundu. Betahistin grubunda 3x24mg ve 3x48mg betahistin kullanımı sırasında yapılan kalorik test ile elde edilen ortalama yavaş faz hızı sırasıyla 19,3 ve 23,2 derece/sn olarak bulundu. Subjektif vertigo ölçümünün dimenhidrinat kullanımıyla azaldığı izlenirken, betahistin dozunun artışıyla arttığı izlendi. Subjektif vertigo ölçümlerinde olguların çoğunda yavaş faz hızına benzer şekilde artış veya azalma gösterdi.

Sonuç: Betahistin'in dimenhidrinat'ın aksine yavaş faz hızı'nı artırdığı ve bu etkinin doz artışıyla belirginleştiği görüldü. Dimenhidrinat vestibüler sistemi baskılayıp sedasyon yaparak vertigoyu engellerken, betahistin vestibüler sistemi uyarıp, uyanıklığı ve dikkati artırıp santral kompanzasyonu hızlandırarak etki etmektedir. Sonuç olarak, vestibüler sistemdeki etki mekanizmaları birbirinden farklı olan betahistin ve dimenhidrinat birlikte kullanılmamalıdır. Akut atak döneminde dimenhidrinat gibi bir vestibulosüpressan, ataklar arası dönemde ise betahistin kullanımı tercih edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Vertigo, nistagmus, yavaş faz hızı, dimenhidrinat, betahistin

ABSTRACT

The effects of different drugs on caloric test and slow-phase velocity of nystagmus

Objectives: Nystagmus is the only objective evidence of vertigo which is a subjective complaint. The aim of this study is to determine the effects of betahistine and dimenhydrinate on the slow-phase velocity of nystagmus at caloric test and on the subjective vertigo scale.

Materials and Methods: Forty volunteered patients who were consulted to our clinic for vertigo between December 2009 and January 2012 were included in this study. Patients were divided into two groups as betahistine and dimenhydrinate groups. Patients in first group were administered betahistine at 3x24mg dosage. During this treatment caloric test was performed and dosage was risen to 3x48mg at patients because of ongoing complaints, than caloric test was repeated. Caloric test was also performed at patients in second group during and after the treatment of dimenhydrinate. Patients in both groups were asked to degree their subjective vertigo complaint between 1 and 5. Slow-phase velocity of nystagmus at caloric test and subjective vertigo complaint were evaluated.

Results: Averages of slow-phase velocity at first group were 19,3 and 23,2 degrees/second at 3x24mg and 3x48mg betahistine dosage respectively. At second group, averages of slow-phase velocity were 13,4 and 18,2 degrees/second during and after the treatment of dimenhydrinate respectively. Subjective vertigo scores were decreased with dimenhydrinate and raised with the dosage of betahistine. Subjective vertigo scores and slow-phase velocities were corelated at most of the patients.

Conclusion: Slow-phase velocity of nystagmus was augmented with use of betahistine and this effect was promoted with increase of dosage. Dimenhydrinate prevents vertigo with supressing vestibular system and causing sedation. Whereas betahistine activates vestibular system and increases awareness. In conclusion these two drugs should not be used together because of their opposite effects on vestibular system. Dimenhydrinate should be used at acute attacks of vertigo, whereas betahistine should be preferred at the period between the attacks.

Keywords: Vertigo, nystagmus, slow-phase of velocity, dimenhydrinate, betahistin

1. GİRİŞ

Vertigo, latince ‘verter’ sözcüğünden türetilmiştir. Verter bir eksen etrafında dönmek anlamına gelir. Gerçek bir vertigo’ya her zaman nistagmus eşlik eder. Nistagmus göz kürelerinin istem dışında olan, ritmik ve konjuge hareketleridir. Subjektif bir yakınma olan vertigonun tek ve en güvenilir objektif bulgusu olarak kabul edilir. Kalorik test vertigo ve nistagmusun provakasyonla ortaya çıkmasına neden olur. Dış kulak yoluna verilen sıcak ya da soğuk uyararla endolenfte ısı değişikliğine bağlı nistagmus ortaya çıkarılması esasına dayanır, periferik ve santral vertigo ayırımında yararlı bir vestibüler testtir. Nistagmusun yavaş ve hızlı fazları vardır. Yavaş fazda göz küreleri orta hattan ayrılıp perifere doğru yavaş hareket eder, vestibüler sistem tarafından oluşturulur. Hızlı faz ise göz kürelerinin yeniden eski yerine hızlı bir şekilde dönüşüdür, serebellar sistemin düzeltme hareketidir. Önceleri kalorik test sonuçlarının değerlendirilmesinde nistagmusun süre parametresi kullanılmıştır. Günümüzde elektronistagmografi veya videonistagmografi yardımıyla ölçülebilen yavaş faz maksimum hızının, nistagmusu değerlendirmede en güvenilir parametre olduğu kabul edilmektedir.¹ Yavaş faz hızı ne kadar yüksekse, o labirentin o kadar yüksek derecede uyarıldığı düşünülür.²

Vertigo karmaşık bir semptom olup, tanısının koyulması her zaman çok kolay olmamaktadır. Birçok hekim tarafından tanı tam olarak koyulmadan, hastalara çeşitli ilaçlar yazılır. Betahistin ve dimenhidrinat vertigo tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlardır. Dimenhidrinat H₁ reseptör antagonisti olup, vestibüler sistemi baskılayarak etki ettiği kabul edilmektedir. Betahistin etki mekanizması ise halen net değildir. Avrupada yaygın kullanımına rağmen Amerika’da etkinliği kanıtlanmamış ilaç grubundadır ve FDA (ilaç ve gıda dairesi) tarafından onay almamıştır.³ Betahistin santral histaminerjik sistemde zayıf post sinaptik H₁ reseptör agonisti ve etkili pre sinaptik H₃ reseptör antagonistidir. Ayrıca önemsenmeyecek derecede H₂ reseptör aktivitesi de vardır.^{4,5} Tedavisinde dimenhidrinat gibi antihistaminik (H₁ reseptör antagonisti) ilaçların kullanıldığı vertigoda, histaminerjik bir ilaç olan betahistin’in (H₁ reseptör agonisti) kullanımı bir çelişki doğurmaktadır.

Vertigo tedavisinde yaygın olarak kullanılan betahistin ve dimenhidrinat'ın, kalorik test sırasında nistagmus yavaş faz hızında yaptığı değişimler araştırılarak bu ilaçların vestibüler sisteme olan etkileri ve vertigo tedavisindeki etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vestibüler Sistem Anatomisi

Vestibüler sistem dengeyi sağlayan bir sistemdir. Vestibüler sistem (VS) üç parçadan oluşmuştur. Periferik VS, vestibüler sinir ve vestibüler çekirdekler. Periferik VS üç tanesi semisirküler kanal ve iki tanesi otolitten oluşan beş farklı duyu organından oluşur. Semisirküler kanallar açısız hareketlere, otolitler ise düzlemsel hareketlere duyarlıdır. Semisirküler kanallar biri diğer ikisine dik olarak yerleşmiş üç tane ortogonal duyu kanalından oluşan bir set oluşturmaktadır. Her kanal kendi düzlemindeki hareketlere üst düzey duyarlıdır. Yatay ekseninde her iki horizontal kanal fonksiyonel bir çift oluştururlar fakat dikey ekseninde bir taraftaki anterior kanal karşı taraftaki posterior kanalla paralel ve eş düzlemedir. Örneğin; sağ anterior kanal ve sol posterior kanal bir fonksiyonel çift oluşturur.⁶ Periferik vestibüler sistem kemik ve zar olmak üzere iki kısmından oluşmuştur.

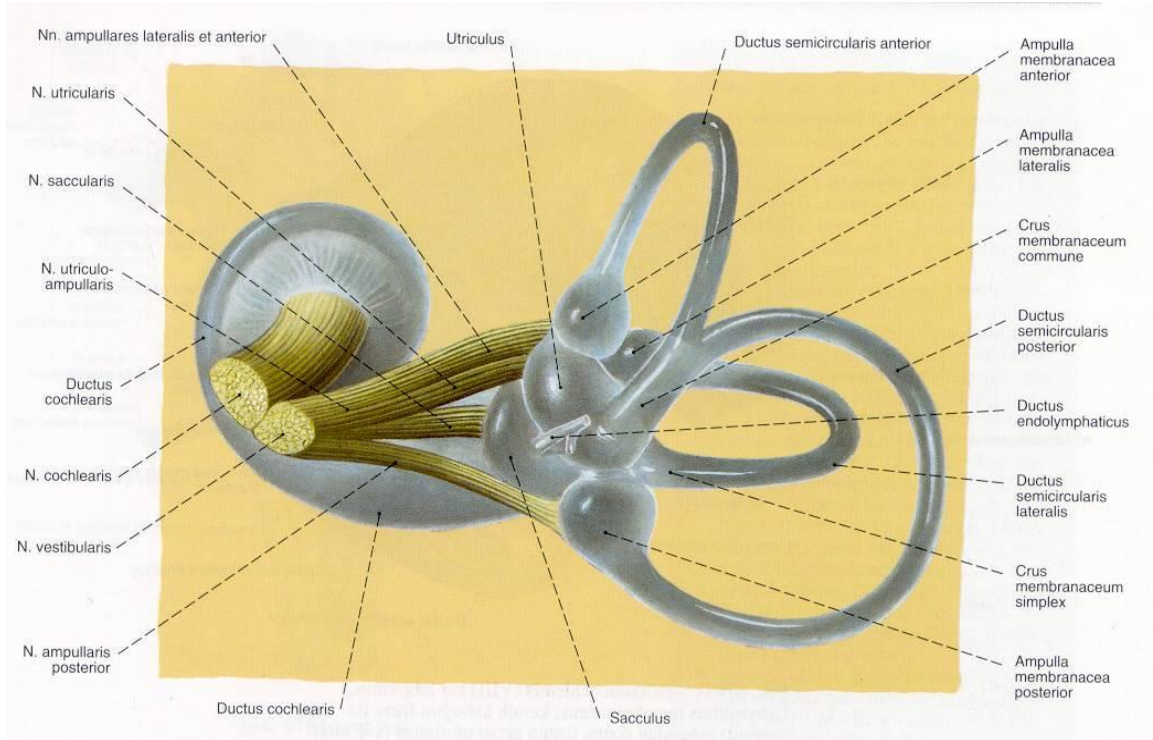
2.1.1. Kemik Labirent

Kemik labirent temporal kemik içerisine yerleşir. Denge ve işitme duysal organlarını kapsar. Kemik labirent; vestibül (sakkul ve utrikulusu içerir), korti organı ve koklea, üç adet kemik semisirküler kanal, vestibüler ve koklear aquaduktuslar tarafından oluşturulur.⁷

Vestibül orta kulağın medial duvarı ile internal akustik kanalın fundusu arasında, koklea ve semisirküler kanalların ortasında yerleşir. Kemik labirentin en geniş parçasıdır. Boyu yaklaşık 6mm, çapı 3mm civarındadır. Vestibülün medial duvarının posteriorunda küçük bir delik vardır ve burası vestibüler aquaduktusun başlangıcıdır. Bu kanal petröz kemiğin posterior yüzüne doğru giderek dura altında endolenfatik keseyi oluşturarak sonlanır. Vestibül lateral duvarında fenestra ovale (oval pencere) denilen açıklıkla orta kulakla ilişkidir. Buranın üzeri anuler ligaman ve stapesin tabanı ile örtülüdür.⁸

Kemik semisirküler kanal üç tanedir ve klasik olarak birbirleriyle 90 derecelik açı yaptıkları söylenmekle beraber yapılan çalışmalarda bu açının 100 derece olduğu gösterilmiştir.⁸ Semisirküler kanallar, vestibülün arka duvarında başlayıp, dairenin yaklaşık 2/3'ünü oluşturarak tekrar vestibüle açılırlar. Süperior semisirküler kanal

petröz kemiğin uzun aksına transvers olarak durur. İnternal akustik kanal ile 60 derecelik açı yapar. Bu kanalın orta fosaysa bakan tarafında % 0,5 dehissans görülebilir.⁹ Kanalların en kısası olan horizontal kanal posteroinferior planda bulunur, vestibülün arka kısmına açılır ve yatay düzlemle 30 derecelik açı yapar. Posterior semisirküler kanal petröz kemiğin posterior yüzüne paralel yerleşir. Süperior ve lateral semisirküler kanalların ampullaları vestibülün anterosüperioruna yerleşmişlerdir. Süperior ve posterior kanalın düz uçları (ampullası olmayan krusları) birleşip 'crus commune'ü oluşturur. (Şekil 1)



Şekil 1. Vestibüler organ (sobotta anatomi atlası)

Kemik koklea vestibülün anteriorunda yerleşim gösterir. İnternal akustik kanalın dirseğine yaklaşık 2 mm uzaklıktadır. Koklea modiulus 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. Koklea içindeki spiral kanal içinde lamina spiralis ossea denilen yarım bir kemik bölme vardır.

Kemik labirentin içinde perilenf denilen bir sıvı vardır. Membranöz labirent bu sıvı içine yerleşmiştir. Bu sıvının içeriği ekstraselüler sıvı içeriğine benzer, yani sodyum konsantrasyonu yüksek, potasyum konsantrasyonu düşüktür. Perilenf kan ve BOS' dan oluşan bir ultrafiltrat niteliğinde sıvı olarak kabul edilmektedir.⁶

2.1.2. Membranöz Labirent

Endolenfatik sıvı içerir. Bu intraselüler sıvı içeriğine benzer özelliktedir, yani potasyum konsantrasyonu yüksek, sodyum konsantrasyonu düşüktür. Membranöz labirent kabaca üç yapı içerir. Koklea, vestibüller labirent, endolenfatik sistem (endolenfatik duktus ve endolenfatik kese).

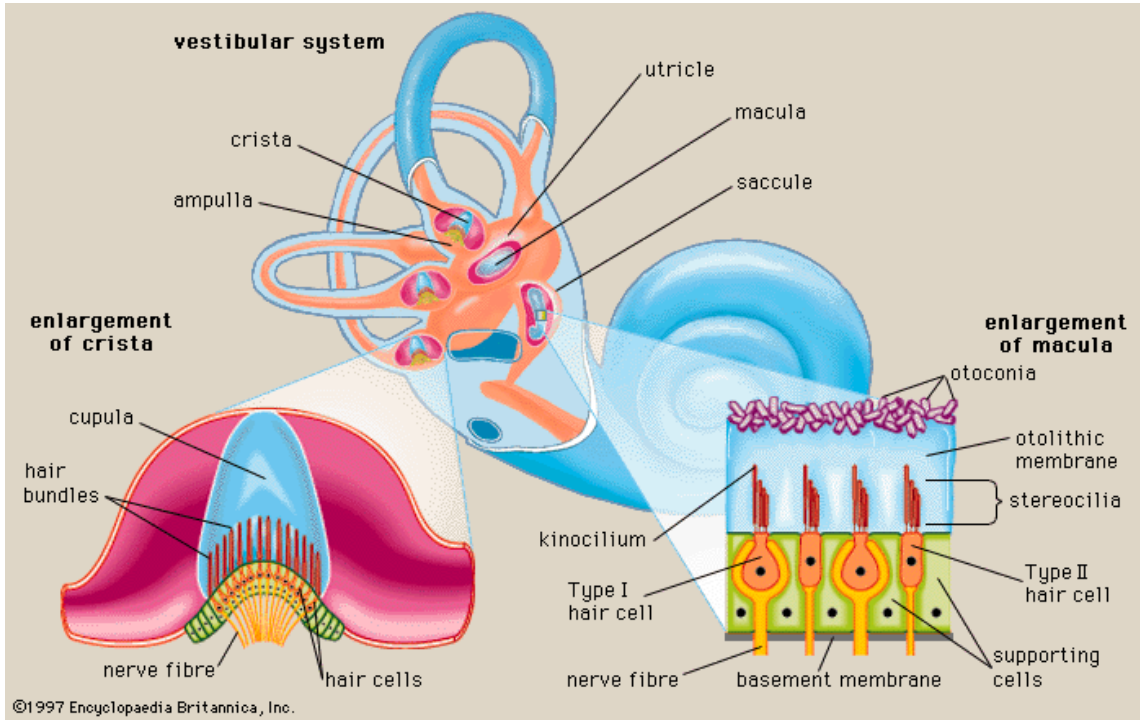
2.1.2.1. Utrikül ve Sakkül

Vestibül utrikulus ve sakkulusu içeren tek bir sistemdir. Bu boşluğun lateral tabanında stapes tabanı ile örtülü olan oval pencere yerleşir. Utrikulus ön yüzünden utrikuloendolenfatik valv ile ayrılan duktus utrikularis duktus sakkularis ile birleşerek duktus endolenfatikus oluşturur. Duktus endolenfatikus da bir sinüs oluşturduktan sonra kemik kanal içindeki akuaduktus vestibüli içine girer ve posteriora ilerleyerek petröz piramidin dural örtüsü altında yerleşir. Utrikulusun anterolateral bölümünde maküla bulunur ve duyarlı epiteli içerir. Sakkulus da utrikulusa benzer bir yapıya sahiptir. Duktus sakkularis vestibül tabanı boyunca ilerler ve duktus koklearise katılır. Buna da duktus reuniens denir. Utrikulus makülasının yatay düzleminde yerleşmiş olmasına karşılık sakkulusun makülası dikey konumdadır. Her iki makülada vücudun pozisyonel değişimlerine hassas olan duysal reseptörler içermektedir.

Ampulla bölgeleri krista ampullaris (nöroepitelyum), kupula, destek hücreleri, konnektif doku, kan damarları ve sinir lifleri içerir. Mikroskopik olarak utriküler ve sakküler makülalara benzer yapıdadırlar. Tip 1 ve tip 2 tüy hücreleri ampulada da bulunmaktadır. Hücrelerin apikal bölümünde stereosilyalar ve kinosilyalar vardır. Tüysü hücrelerde bazı mikrovilluslar uzayarak stereosilyaları oluşturur. İlaveten her bir saç hücresi mikrotübülleri 9+2 şeklinde olan tek bir kinosilyum içerir.⁶ (Şekil 2)

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. Kristanın şekli spesifik mekanoreseptör tüysü hücrelerinin maksimal dolumunu kolaylaştırır. Krista ampullanın uzun eksenine

dik olarak yerleşmiştir. Kristada mekanik hareketlere duyarlı bir sistem bulunur. Buradaki hücrelerin titreşim tüyleri üzerinde yer alan kupulaya doğru uzanırlar. Kupula keratin bir ağ içinde yerleşmiş mukopolisakkaritleri içeren jelatinöz bir kitledir, krista yüzeyinden membranöz labirente doğru uzanır, utrikulusla yarım daire kanalları arasında sıvı geçişine olanak vermez. Kupulanın özgül ağırlığı hemen hemen endolenfinkine benzer şekilde 1,0'dir.¹⁰ Eşit özgül ağırlığa sahip olmaları, angüler baş hareketler sırasında, kupulanın yukarıda yüzmesinin ve devamlı nistagmus oluşumunun önlenmesi için gereklidir. Bu eşitliğin bozulması postalkolik nistagmusa benzer bir duruma yol açar.



Şekil 2: Vestibüler Sistem

2.1.2.2. Maküla

Hem krista ampüllaris, hem utrikulus ve sakkulus makülası nöroepitelyum, destek hücreleri, kan damarları ve sinir lifleri ve otolitik membrandan oluşur. Utriküler maküla horizontal plana, sakküler maküla ise vertikal plana uyumludur. Nöroepitelyumda, kristalarda olduğu gibi titreşim tüylü hücreler vardır. Bunlar üzerlerindeki otolitik

membranının içine gömülmüşlerdir. Otolitik membranın, özgül ağırlığı yüksektir ve üst yüzeyinde otolitler (veya otokonialar) bulunur. Bunlar kalsiyum karbonat veya kalsitten oluşan inorganik kristal depozitleridir. Boyları en sık 5-7mm arasında, özgül ağırlıkları ise endolenfden daha yüksektir ve 2,71 ile 2,94 arasında değişir.¹¹ Tüysü hücreler tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki çeşittir. Bunlar hücrenin apikal ve near apikal yüzeyi dışındaki kısmını tamamen saran kaliks denen geniş bir aferent sonlanmanın varlığına veya yokluğuna göre tanımlanır.

2.1.2.3. Koklea

Modiolus, kanalis spiralis koklea, lamina spiralis ossea olmak üzere üç parçası vardır. Modiolus kokleanın eksenini oluşturur ve içindeki kanallardan koklea damarlar ve sekizinci kranial sinir lifleri geçer. Korti ganglionu da modiolus içinde bulunur. Lamina spiralis ossea kanalis spiralis koklea içinde spiral şeklinde 2.5 kez dolanır ve onu ikiye ayırır. Üstte kalan kısma skala vestibuli adı verilir ve oval pencereden başlayarak koklear apekse uzanıp vestibulumu açılır. Bazalde kalan kısım ise skala timpani adını alır ve yuvarlak pencere aracılığı ile orta kulak boşluğu ile komşuluk yapar. S. Vestibuli ve S.timpani kokleanın tepesinde helikotrema birleşirler.

Lamina spiralis ossea kanalis spiralis kokleanın iç yan duvarına tutunur fakat dış yan duvarına tutunmaz ve serbest kenar olarak sonlanır. Bu serbest kenar da sulkus spiralis adı verilen oluk ile iki dudağa ayrılmıştır. Üsttekine vestibüler dudak alttakine ise timpanik dudak adı verilir. Lamina spiralis osseanın serbest kenarı ile kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarı arasında basiller membran adı verilen, duktus koklearisin alt duvarını oluşturan zar bulunur. Bu zar üzerinde korti organı bulunur. Timpanik dudak boyunca yerleşen deliklerden başlayan kanallar modiolusa kadar ulaşırlar. Bu kanallardan korti ganglionundaki nöronların dendritleri geçer. Kanalis spiralis koklea içinde ise duktus koklearis denilen membranöz kanal bulunur. Duktus koklearis vestibulumdaki koklear resesten başlar ve kokleanın apeksinde çekum kupulada kör nokta olarak sonlanır. Üç duvarlı bir yapıdır. Üst duvarını reissner membranı oluşturur ve skala vestibuliden ayırır. Dış duvar kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarına tutunmuş olan ligamentum spirale adı verilen bir bağ dokusu tarafından oluşturulur.¹²

2.1.2.4. Korti Organı(Organum spirale)

Korti organı spiral olarak dizilmiş sensörinöral saçlı hücrelerden, baziller membran tarafından desteklenen destek hücrelerinden oluşur. Basiller membran üst yüzeyinde yerleşir ve çekum kupulaya kadar ulaşır. Görevi lamina basillarisin mekanik vibrasyonlarını nöral impuls haline getirmektir. Korti organı destek hücreleri; Claudius, Boettcher, Hensen, Deiters, Pillar ve iç sınır hücrelerinden oluşur. İç ve dış pillar hücreler apekslerinde birbirlerine dokunarak iç korti tüneline oluştururlar ve bu tünel kortilenf ile doludur. Dış silyalı hücreler arasında ve dış silyalı hücrelerle dış pillar hücreleri arasında nuel boşlukları oluşur ve bunlar da kortilenf ile doludur. Korti organı birbirini takip eden lateral ve medial bölümlerden oluşur.¹³

2.1.2.5. Endolenfatik Sistem

Endolenfatik duktus endolenfatik kese ile duktus utrikulosakkularis arasında bağlantı kurar, akuaduktus vestibuli içinde perilenfle çevrili durumda bulunur. Endolenfatik kese duranın iki yaprağı arasında yerleşmiş yaklaşık olarak 2x1 cm çapında kese görünümünde bir boşluktur. Ana görevi endolenfin emilimini sağlamaktır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ile temas halindedir ve endolenfle BOS arasındaki basınç farkının da düzenlenmesinde görev yapar. Endolenfatik kanal deneysel olarak bloke edildiğinde endolenfatik hidrops oluşur. Bu da endolenfin normal emilim yerinin endolenfatik kese olduğunu gösterir.¹²

İç kulakta perilenf, endolenf ve kortilenf olmak üzere üç çeşit sıvı vardır.

Perilenfin üretildiği yer hala tartışmalıdır. Kandan mı yoksa BOS'tan mı ya da her ikisinin bir ultrafiltratı mı olduğu hala belirsizdir. BOS vestibüler aquaduktus veya perivasküler, perinöral yollar ile vestibüle ulaşabilir. Perilenfin kandan bir ultrafiltrat olduğu düşüncesi daha baskındır. Perilenf elektrolitler yönünden ekstrasellüler sıvıya yakındır, sodyum 140 mEq/L, potasyum 5,5-6,25 mEq/L'dir. Protein içeriği BOS'tan yüksektir. Ayrıca kan kompozisyonundaki değişiklikler perilenfe BOS'dan daha çok yansır.¹⁴ Perilenfin çoğunluğunun kandan, geri kalanın ise BOS'dan geldiği deneysel olarak bulunmuştur. Protein analiz sonucunda kan ve BOS'dan farklı olmasında bu düşünceyi destekler. Endolenf oluşumunda her ne kadar stria vaskularisin sorumlu olduğuna inanılmışsa da, diğer bölgelerin de rolü vardır. Endolenf potasyumdan zengin (140-160 mEq/L), sodyumdan fakir (12-16 mEq/L) içeriği ile intrasellüler sıvıya benzer. Endolenfin yüksek potasyum değeri nöral iletimi engelleyeceği için korti

tünelinin içinden geçen dış tüylü hücrelerin lifleri kortilenf ile sarılmıştır. Protein içeriği perilenfinkinden hafifçe daha düşüktür. 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.¹⁶

Kortilenf; Korti tüneli ve nuel boşluklarını doldurur. Kimyasal olarak perilenfe benzer. Endolenfin yüksek potasyum içeriği sinir iletimini engelleyeceği için corti tünelinin içinden geçen dış silyalı hücrelerin lifleri kortilenf ile sarılıdır.

2.2. Vestibüler Sistemin Santral Yolları

Vestibüler sinir beyin sapına iç kulak meatusunda kendisine eşlik eden koklear ve fasiyal sinire çok yakın olarak pontomedüller bileşkenin ventrolateral yüzünden girerler. 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. Çekirdeğe girerken lifler dorsal ve kaudal olmak üzere iki dala ayrılır.¹⁷ Dorsal dal süperior ve medial vestibüler çekirdeğe girer. Kaudal dal ise inferior ve lateral çekirdeğe ve lateral vestibüler çekirdeğin ventrolateral kısmına girer. Hiçbir primer vestibüler eferent orta hattı çaprazlamaz. Vestibüler aferentlerin % 70' inin yosunlu lifleri yoluyla serebellar vermisin kaudal parçasında özellikle uvula ve nodülüste sonlandığı düşünülür.¹⁸

2.3. Denge Fizyolojisi

Dengemizi sağlamada görev alan 3 sistem vardır;

- Vestibüler sistem
- Visüel Sistem
- Somatosensöriyel (proprioseptif) Sistem

Visüel sistem, gözler aracılığı ile, proprioseptif sistem de kas, eklem ve tendonlar aracılığı ile elde edilen duyuların santral sinir sistemine (SSS) gönderilmesini sağlayarak dengenin oluşmasında rol oynarlar. Vestibüler sistemin end organını membranöz labirente bulunan üç adet semisirküler kanal ile utriculus ve sacculus oluşturur. Bazı yazarlar sacculusun rolünün daha az olduğunu öne sürerler. Semisirküler kanallar, horizontal, anterior ve posterior olmak üzere üç adettir. Bir uçları genişleyerek ampulla adını alır. Ampullalarda crista adı verilen bir bölgede tüylü hücreler içeren

epitel bulunur. Bu tüylü hücrelerin ürettiği mukopolisakkarit ve keratin içeren jelatinöz yapıya cupula denir. Semisirküler kanalların değişik doğrultuda olması çeşitli yönlerdeki hareketlere kordine olabilmeyi sağlar. Her üç semisirküler kanal karşı taraftaki eşdeğerine simetrikdir. Utriculus ve sacculus vestibulum içerisinde medial duvarda yerleşmişlerdir. Bunların medial yüzündeki tüylü hücreler içeren bölgelerine macula utriculi ve macula sacculi adı verilir. Bu makulalarda jelatinöz bir membranla örtülüdür. Jelatinöz membran üzerindeki kalsiyum karbonat kristallerine otolit denir. Semisirküler kanallar açısal hareketlere, utriculus ve sacculus ise yerçekimi ve lineer hareketlere karşı duyarlıdır. Baş hareketleri ile oluşan endolenf akımı, cupula ve makuladaki jelatinöz membran ve siliyalarda harekete ve elektriksel stimulusa neden olur. Vestibüler end organın bazal bir aktivitesi mevcuttur. Lateral semisirküler kanal da cupulanın ampullaya doğru (ampullopedal) hareketi bu aktivitede artışa, ampulladan uzaklaşan hareketi ise (ampullofugal) bu aktivitenin azalmasına neden olur. Anterior ve posterior semisirküler kanallarda ise bu hareketler tam ters etki yapar.

Fundus meatus acusticus internusta bulunan Scarpa Ganglionu'nda ki nöronların dendritleri crista ve maculalardaki bu elektriksel aktiviteyi toplarlar. Bu dendritler dağıldıkları yerlere göre n. ampullaris lateralis, n. ampullaris anterior, n. ampullaris posterior, n. utricularis ve n. saccularis adını alırlar. Scarpa ganglionunda bulunan nöronların aksonları n. vestibularis süperior ve inferior olmak üzere iki kısımda ilerlerler. N. Vestibularis Süperior; n. ampullaris lateralis, n. ampullaris anterior, n. utricularis ve n. saccularisin az bir kısmından oluşur. N. Vestibularis inferior ise n. ampullaris posterior ve n. saccularisin geri kalan kısmından oluşur. Vestibüler sistemin ikinci nöronlarının bulunduğu vestibüler nükleuslar dördüncü ventrikülün tabanında bulunurlar.

Denge sisteminin refleks ilişkileri ile sağladığı üç görev vardır.

- 1) Başın anguler ve lineer hareketlerini ve bu hareketlerdeki hızlanma ve yavaşlamaları santral sinir sistemine iletmek.
- 2) Göz kaslarını kontrol etmek ve bu yolla görsel oryantasyonun sağlanmasına yardımcı olmak.
- 3) İskelet kaslarının tonusunu kontrol etmek.

2.3.1. Vestibulo-oküler Refleks (VOR)

Baş hareketlerine rağmen gözlerin stabilizasyonunu korumasını ve görsel impulsların retinada fovea üzerine düşmesini sağlayan reflektir. Düz bakış sırasında bakışı sabitlemeyi amaçlar. Bu amaçla gözler retinadaki imajı sabitleyebilmek için başın aksi yönünde ve aynı hızla hareket ederler. Baş hareketleri ile göz arasındaki bu ilişki denge için de gereklidir ve VOR'in nedenidir. Başın pozisyon değişikliklerini anında SSS (Santral sinir sistemi)'ne iletir. Ancak pozisyon hakkında bilgi vermez. Bunun için optokinetik sisteme ihtiyaç vardır. Optokinetik sistem ise SSS'ne başın pozisyonu hakkında bilgi verir. VOR semisirküler kanallarda oluşan stimulusun ekstraoküler kaslara ulaşmasıyla sağlanır. Bu bağlantı macula utriculi ve macula sacculi arasında da mevcut olmasına rağmen önemi azdır. Semisirküler kanallardan kaynaklanan stimulusun ekstraoküler kaslara ulaşması vestibüler nükleus, medial longitudinal fasciculus (MLF), III, IV, VI. kranyal sinir nükleusları aracılığı ile olur. Her semisirküler kanal belli ekstraoküler kas ile bağlantılıdır. Buna göre horizontal semisirküler kanal eksitasyonunda, ipsilateral medial rectus ile kontralateral lateral rectus kasılır. İnhibisyonunda ise ipsilateral lateral rectus ile kontralateral medial rectus kasları uyarılır. Anterior semisirküler kanal eksitasyonunda, ipsilateral süperior rectus ile kontralateral inferior oblik kasları kasılır. İnhibisyonunda ise, ipsilateral inferior rectus ile kontralateral süperior oblik kasları çalışır. Posterior semisirküler kanal eksitasyonunda, ipsilateral süperior oblik ile kontralateral inferior rectus kasları kasılır. İnhibisyonunda, ipsilateral inferior oblik ile kontralateral süperior rectus kasları çalışır. Vertikal kanalların gözlerin dönme hareketleri ile yakından ilişkisi vardır. Horizontal lineer hareketler sonrasında utrikulus makülasından ve vertikal hareketler sonrasında 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 uyarılması aşağıya doğru göz hareketlerine neden olur.^{19,20}

Baş sağa çevrildiğinde, horizontal semisirküler kanalda endolenf sola doğru akım gösterecektir. Bu sağda ampulopedal, solda ise ampullofugal akım demektir. Sağda ampulopedal akım eksitasyona, solda ampullofugal akım inhibisyona neden olur. Bunun sonucu olarak sağ medial rectus ve sol lateral rectus kasılır. Gözler sola doğru devie olur. Ancak baş hareketinin geniş olduğu durumlarda göz yavaşça karşı tarafa

doğru hareket ederken ani bir hareketle diğer tarafa yani başın çevrildiği yöne döner. Göz hareketinin bu hızlı fazını retiküler formasyon sağlar. Bu yavaş ve hızlı fazdan oluşan göz hareketine nistagmus adı verilir. Klinik olarak nistagmusun yönü hızlı fazın yönüne göre sağa vuran ya da sola vuran nistagmus şeklinde tanımlanır. Periferik vestibüler hastalıklarda, bir taraftaki elektriksel stimulus artarsa (irritatif lezyon), lezyon tarafında ampullopedal akım sonucu yavaş fazı karşı tarafa, hızlı fazı hasta tarafa olan nistagmus oluşur. Ancak elektriksel stimulus azalırsa (destrüktif lezyon), lezyon tarafında ampullofugal akım oluşarak yavaş fazı hasta tarafa, hızlı fazı karşı tarafa vuran nistagmus meydana gelir.

2.4. Periferik Vestibüler Bozukluklar

Vestibüler reseptörler üç semisirküler kanal ve otolitik organlar olan sakkul ve utrikul içine yerleşmiştir. Vestibüler organlar beyin sapını uyaran yüksek tonik hızda aksiyon potansiyelleri oluştururlar. Tek taraflı bir vestibüler patolojide, bu aksiyon potansiyeli kesintiye uğrar ve iki taraf vestibüler afferentleri arasındaki dengesizlik vertigoya sebep olur. Akustik nöroma gibi yavaş gelişen hadiselerde genellikle vertigo görülmez. Çünkü vestibüler sistemdeki dengesizlik yavaş yavaş ortaya çıkar ve SSS tarafından kompanze edilir.²¹

2.4.1. Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo

Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV), vestibüler rahatsızlığının en sık görülenlerinden biridir. Utricüler ve saccüler otokoniden kaynaklanan kalsiyum karbonat kristallerinin posterior semisirküler kanal cupulasını tutması sonucu ya da kanal içine düşmesi sonucu ortaya çıkar. Bu hastalığın teşhisi anamnez ve fizik muayene ile konur. Sadece spesifik baş pozisyonuyla ortaya çıkan, sıklıkla şiddetli ve kısa süreli vertigo ile karakteristiktir. Hastanın vertigo ve nistagmusu Hallpike manevrası ile ortaya çıkarılır. Bu manevra da hasta oturur pozisyonda iken başı masanın kenarından hafifçe sarkacak şekilde sağa çevrilerek yatırılır ve 30 saniye tutulduktan sonra tekrar oturtulur. Yine 30 saniye sonra aynı manevra baş sol tarafa çevrilecek şekilde tekrarlanır. Tüm pozisyonlarda hastada subjektif vertigo şikayeti, nistagmusun yönü, nistagmusun latensi süresi bakılır. Aynı kriterler test bir kaç kez tekrarlandığında da değerlendirilir. BPPV için Hallpike testinde klasik bulgular şöyledir. Genellikle bir kaç saniyelik latent period vardır. Nistagmus daha çok rotatuardır, bazen horizontal

olabilir. Hastanın sağ kulağı aşağıdaysa saat yönünün aksine, sol kulağı aşağıda ise saat yönünde nistagmus olur. Horizontal nistagmus altta kalan kulağa doğrudur. Nistagmusun süresi 1 dakikadan azdır. Vertijinöz semptomlar mutlaka vardır. Hasta oturtulduğunda nistagmusun yönü değişir. Test tekrar edildiğinde nistagmus ve vertigo şiddetini kaybeder ya da yoktur. SSS patolojilerinde Hallpike manevrasıyla ortaya çıkan nistagmusun BPPV'den farklı özellikleri vardır. Nistagmus başlamadan önce latent periyod yoktur. Hastada distres mevcut değildir. Baş şekli korundukça nistagmus devam eder. Hasta oturtulduğunda nistagmus durur. Test tekrarlandığında nistagmus yeniden ortaya çıkar. BPPV'nin kesin etyolojisi belli değildir. Bazen kafa travmalarını, vestibüler nöriti veya stapedektomiye takiben ortaya çıkabilir. Semptomlar genellikle aylar veya bir kaç yılda sonlanır. Kronikleşme çok seyrek.

Tedavi izlem ile cerrahi müdahale arasında değişir. Vakaların çoğu başlangıçtan sonra birkaç ay içinde spontan iyileştiği için tedavi gerektirmez. Bu özellikle kafa travması sonrası olan BPPV için geçerlidir. Küçük bir kısmı 1 yılı aşar. Medikal tedavide vestibüler supresanlar verilebilir. Posterior semisirküler kanaldaki kristalleri düşürmek için bazı manevralar denenmiştir. Bu manevralarla vertijinöz belirtilerin % 85'inin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Cerrahi tedavi olarak singüler nörektomi, vestibüler nörektomi ve posteröör semisirküler kanal oklüzyonu yapılmaktadır. Labirentektomi ise BPPV'de işitme kaybı olmadığı için başka bir sebeple olan işitme kaybı varsa yapılır. Singüler nörektomi, singüler sinirin (posteröör ampuller sinir) kesilmesidir. İşitmenin normal olup, pozisyonel vertigonun 1 yıldan fazla sürdüğü kronik BPPV'de yapılan bir ameliyattır.

2.4.2. Meniere Hastalığı

Meniere Hastalığı'nın tipik klinik prezantasyonu, tekrarlayıcı, saatler süren objektif vertigo atakları, fluktuan sensörinöral işitme kaybı, tinnitus ve etkilenen kulakta sıklıkla bulunan dolgunluk veya basınç hissidir. Hastaların yaklaşık üçte birinde, çift taraflı tutulum % 20-%40 olarak bildirilmektedir. Histopatolojik olarak endolenfatik hidropsun saptanması, hastalığın patolojisinde tuz ve su dengesindeki bozukluk olduğu fikrini doğurmuştur. Bu yüzden de geniş olarak kabul gören tedavi yıllar boyunca değişmemiş, tuz kısıtlaması ve diüretiklerin kullanımı olmuştur. Hastalığın kesin nedeni anlaşılamamakla birlikte, Meniere Hastalığı'nda multifaktöriyel kalıtım olduğu düşünülmekte ve bazı hastalarda ise immün aracılı bir mekanizma sorumlu

tutulmaktadır. Otoimmünite ile Meniere Hastalığı arasında ilişkileri gösteren sayısız araştırma mevcuttur. Bu nedenle bu grup Meniere hastalarının tedavisinde steroid kullanılmaktadır.

Meniere Hastalığı'na tanı koymak çoğu zaman güç olmaktadır. Bu sebepten birçok sınıflandırma geliştirilmiş olup bunların en sonuncusu 1995 yılında *American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery* tarafından geliştirilmiş olanıdır. Buna göre Meniere Hastalığı şu dört kategori altında değerlendirilir;

1.Olası Meniere Hastalığı

Meniere tipi epizodik baş dönmesi (>20 dakika, horizontal ve/veya rotatuar nistagmus ile birlikte) belgelenmiş bir işitme kaybı olmadan

Fluktuasyon gösteren veya sabit sensorinöral işitme kaybı, belirgin baş dönmesi olmadan süregelen dengesizlik hali

Diğer nedenler ekarte edilmiş

2.Muhtemel Meniere Hastalığı

Tek belirgin vertigo atağı

En azından bir kere belgelenmiş sensörinöral işitme kaybı

Hasta kulakta çınlama ve işitme kaybı

Diğer nedenler ekarte edilmiş

3.Tanımlanmış Meniere Hastalığı

20 dakika veya daha uzun süren ve en az iki kez meydana gelmiş vertigo atağı

En azından bir kere belgelenmiş sensörinöral işitme kaybı

Hasta kulakta çınlama ve işitme kaybı

Diğer nedenler ekarte edilmiş

4. Kesin Meniere Hastalığı

Tanımlanmış Meniere Hastalığı ve histopatolojik konfirmasyon

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hiçbir zaman Meniere Hastalığı'nın tanısında kullanılan yöntemler değildir. BT'de; Vestibüler kanalın kısılması ve mastoid hava hücrelerinin havalanmasında azalma izlenebilir.²²

MRG'de ise vestibül, posterior semisirküler kanal ve petröz apeksin posterior yüzünü içine alan bölgenin hipoplazisi, endolenfatik duktus ve kesenin MRG ile görüntülenememesi gibi bulgular bildirilmiştir.²³

Meniere Hastalığı tedavisi de tanısı kadar tartışmalıdır ve dünyada bu konuda kesin bir uzlaşma bulunmamaktadır. Diüretiklerin iç kulakta sıvı dengesini değiştirebilecekleri, endolenf miktarını düşürerek hidropsu çözebilecekleri düşünülmüştür. Günümüzde tiazid diüretiklerinin, triamteren gibi potasyum koruyucu ajanlarla beraber kullanımı hastalığın primer tedavisinde halen kabul görmektedir. Glokom tedavisinde, intra-oküler basıncı düşürmek için oftalmologlar tarafından sık kullanılan asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri de Meniere hastalarının tedavisinde kullanılmıştır. Bu ilaçlar renal tübülde sodyum-hidrojen değişimini azaltarak diürez sağlarlar, ancak etkileri tiazid veya loop-diüretikleri kadar uzun süreli değildir. Aynı mekanizmanın iç kulakta endolenfin üretimini azaltması beklenir. Ek olarak, asetazolamid'in beyin omurilik sıvısı üretimini azaltıcı etkisi de mevcuttur.

Endolenfatik hidrops' un patogenezinde stria vaskularis'in iskemisi suçlandığından vazodilatörler de Meniere hastalığı tedavisinde denenmiştir. İlacın kullanımında amaç hasta kulağın metabolik fonksiyonunu iyileştirmektir. İntravenöz histamin, isosorbid dinitrate, kalsiyum antagonistleri (örn. Sinarizin) ve oral histamin analogu (betahistin) gibi ajanlarla tedavide çeşitli başarılar elde edilse de, vazodilatör tedavinin hidropsu geriletmediğini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Özellikle bilateral prezantasyonu olan hastalarda, immünespresif ajanlar ile tedavi önerilmektedir. Sistemik glukokortikoidler, siklofosfamid ve metotrexat bu amaçla klinisyenler tarafından kullanılmıştır. İşitme düzeyinin durumuna göre intratimpanik steroid veya aminoglikozid kullanımı son yıllarda artan oranda Meniere Hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. İç kulakta kortikosteroid reseptörlerinin saptanması da işitmesi iyi olan hastalarda intratimpanik steroid kullanımını desteklemektedir. Kullanılabilir işitmesi olmayan hastalarda, intratimpanik aminoglikozid özellikle intratimpanik gentamisin tedavisi, karşı kulakta istenmeyen yan etkilere yol açmadan, unilateral hastalıkta tedavi sağlayabilir. Gentamisin, endolenf üretiminde rol oynayan vestibüler karanlık hücrelerin fonksiyonunu bozarak, temel olarak vestibülotoksik etki gösterir. Ancak ani, şiddetli ve irreversible işitme kaybına yol açtığı da bildirilmiştir. Medikal tedaviye rağmen düzelmeyen, dirençli hastalığı ve şiddetli vertigo yakınmaları olan hastalarda, cerrahi bir seçenek olarak düşünülmelidir.

2.4.3. Perilenf Fistülü

Perilenf fistülü; iç kulak sıvılarının otik kapsülün dışına sızmasıdır. Travma, enfeksiyon, ani basınç değişimleri sonucu ortaya çıkabilir. Uçak seyahati, dalma, ağır kaldırma, öksürme veya hapşurma gibi nedenlerden sonra aniden ortaya çıkan vertigo tanıya yardımcıdır. Pnömotik otoskopla nistagmusun ortaya çıkması tanıyı doğrular. Buna “Hennebert bulgusu” denir. Bu bulgu kulak tutulumu olan konjenital sifiliz hastalarında da görülebilir.

2.4.4. Labirentit

Membranöz labirentin inflamatuvar kökenli bir hastalığıdır. Etken viral ya da bakteriel ayrımı olmaksızın oval veya yuvarlak pencereden, konjenital açıklıklardan ya da internal akustik kanaldan iç kulağa ulaşır. Sık olmasada otitis media sonrası bakterilerin ve toksinlerin oval pencere membranını geçmesine bağlı labirentit görülebilir. Kolesteatom iç kulağı erode edip bakteri girişine zemin hazırlayabilir. Menenjit, mastoidit, dermoid tümörler de labirentite neden olabilir. Viral labirentit olgularında ani başlayan baş dönmesi, işitme kaybı ve bunlara eşlik eden bulantı-kusma ana semptomlardır. Bakteriyel labirentitin de benzer kliniği olmasına rağmen genelde işitme kaybı daha derindir. Hastalığın radyolojik bulguları, kronik safhalarda BT’de görülen membranöz labirentte artmış dansite ve ilerlemiş olgularda MRG’de T2 ağırlıklı kesitlerde labirentin sıvı dolu boşluğunu fibröz dokunun kaplamasıdır. Daha ileri aşamalarda labirent ossifikasyonu meydana gelebilir ve bu durumda BT’de “beyaz koklea” adı verilen görüntü elde edilir.²³ Viral labirentitin tedavisinde, antiviral ajanlar ve iç kulak hasarını sınırlamak amacıyla steroidler kullanılmaktadır. Bakteriyel labirentitte ise antibiyoterapi tedavinin temelini oluşturur. Kültür sonucu etken patojen üretilene kadar geniş spektrumlu ve santral sinir sistemi penetrasyonu iyi olan bir antibiyotik kullanılmalıdır. İşitme kaybının önlenmesi için bu durumda da steroidin tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Gerek viral gerekse bakteriyel labirentitlerde, yatak istirahati ve baş dönmesine yönelik semptomatik tedavi de önerilmektedir.

2.4.5. Vestibüler Nörinit

Vestibüler Nörinit, vestibüler fonksiyonların ani, unilateral kaybına bağlı olarak vertigo, bulantı kusma ve nistagmusla karakterize, koklear fonksiyonların normal olduğu bir hastalıktır. Vestibüler fonksiyonlar dışında herhangi bir nörolojik defisit

yoktur.

Değişik çalışmalarda oranı değişmek üzere (% 23 - % 100) hastalığın ortaya çıkışından bir süre önce bir üst solunum yolu infeksiyonu anamnezi alınabilir. Hastalığın etyolojisinde viral nedenler, muhtemelen Herpes Virüslerin rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Hastalardaki en önemli semptomlar ani başlayan vertigo, bulantı, kusma ve nistagmustur. Bu bulgular baş hareketleriyle artabilir. Bu semptomlar kademeli olarak azalır ve genellikle 1-3 hafta içinde sonlanır. Ancak bazen 1 yıla kadar uzayabilir. Vakaların küçük bir kısmında akut dönem sonrası benign paroksizmal pozisyonel vertigo oluşabilir. Kalorik cevap tutulan tarafta parsiyel veya komplet olarak kaybolmuştur. Odiometrik testler ve radyolojik incelemeler normal bulunur. Teşhis klinik olarak konur. Bu semptomları oluşturabilecek diğer sebepler ekarte edilmelidir. Vestibüler nöritin tedavisi semptomatiktir. Yatak istirahati ve vestibüler sedatifler verilir. Bu tedavi ile vakaların büyük kısmı düzelir. Nadiren vestibüler nörektomi gerekebilir.

2.4.6. Otolojik Sifiliz

Sebebi açıklanamayan, sensörinöral işitme kaybı ile vestibüler semptomların etyolojisinde sifilizin de akla getirilmesi gerekir. Treponema Pallidum'un sebep olduğu bu hastalığın hem kongenital hem de akkiz formunda labirent tutulumu görülebilir.

Akkiz sifilizin genellikle 3. döneminde labirent tutulumu ortaya çıkar. Kongenital sifilizde ise daha çok syphilis congenita tarda da (puberte veya erişkin yaşlarda ortaya çıkan kongenital sifiliz) görülür. Syphilis Congenita Tarda'da sensörinöral işitme kaybının, interstisyel keratit ve üst kesici dişlerde çentikle beraber bulunmasına Hutchinson Triadı denir. Sifilizde işitme kaybı, vestibüler semptomlara göre daha ön plandadır. Otolojik sifilizde işitme kaybı, sensörinöral tipte, genellikle bilateral ve genellikle derindir. Vestibüler semptomlar daha siliktir ve geç başlar. Vertigo ve vejetatif semptomlar olur. Geç kongenital sifilizin otolojik bulgularının ortaya çıkışı 5. dekata kadar uzayabilir. Bu durumda bulguları Meniere hastalığından ayırdetmek zor olabilir. Geç konjenital sifilizde sıklıkla Hennebert belirtisi görülür. Bu bulgu dış kulak yolu (DKY)'nda basıncın arttırılması sonucu nistagmus ve vertigo oluşmasını ifade eder. Genellikle labirent fistülü olan hastalarda görülmesine rağmen kongenital sifiliz ve Meniere hastalığında sağlam kulak zarı ile birlikte saptanabilir. Otolojik sifilizde ayrıca Tulio Fenomeni de pozitif olabilir. Bu fenomen gürültüye karşı anlık vertigo ve

nistagmus gelişmesini ifade eder. Sifiliz teşhisi serolojik testlerle konur. Bu testler nontreponemal ve treponemal olmak üzere ikiye ayrılır. Nontreponemal testlerden en sık VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), treponemal testlerden ise en sık FTA- Abs (Fluorescent treponemal Antibody - Absorbtion) testi kullanılır. VDRL yaklaşık % 70 oranında pozitif bulunur. % 10-20 oranında yalancı pozitiflik oranı vardır. Bu nedenle daha çok tedaviye verilen yanıtın araştırılmasında kullanılır. FTA - Abs testi çok daha hassas bir testtir. Otojik sifilizin tedavisinde en önemli drog antibiyotiklerdir. Genellikle parenteral olarak kullanılan penisilin verilir.

2.4.7. Cogan Sendromu

Hastalığın en karakteristik bulgular, nonsifilitik interstisyel keratit ve odiovestibüler sistem tutulumudur. Hastaların önemli bir kısmı semptomlar başlamadan önce geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu anamnezi verirler. Hastaların otojik bulgular arasında unilateral veya bilateral sensörinöral işitme kaybı, tinnitus, şiddetli vertigo, bulantı - kusma mevcuttur. Ataksi ve nistagmus mevcut olabilir. Bu bulgular Meniere hastalığı ile karışabilir. Cogan sendromu nadir görülen bir hastalıktır ve % 10 hasta atipik Cogan sendromu olarak adlandırılır. Oküler ve otojik bulguların ortaya çıkışı arasında 6 aya varan zaman farkı olabilir. Bu semptomlardan herhangi biri daha önce ortaya çıkabilir. Tipik formda göz bulgusu interstisyel keratittir. Ancak atipik formda sklerit, episklerit, papillödem görülebilir. Bu patolojilere bağlı olarak, fotofobi, görme kaybı, lakrimasyon ve ağrı olur. Bu bulgular unilateral veya bilateral olabilir. MSS tutulumu ve inflamatuvar vasküler hastalıklar Cogan sendromunun özelliğidir. Sistemik bulgular arasında aortit, aort yetmezliği, plörit, perikardial efüzyon, koroner arterit, miyokard infarktüsü ve gastrointestinal kanama sayılabilir. Atipik Cogan sendromunda sistemik özellikler, sistemik vaskülitte bağlıdır. Bu vaskülit, poliarteritis nodosa, artrit, glomerülonefrit ve gastrointestinal problemlere yol açabilir. Laboratuvar bulguları olarak, sedimentasyonda yükselme, lökositoz, trombositoz ve anemi saptanabilir. Tedavide en sık kullanılan ilaç steroidlerdir. Progressif vakalarda cyclophosphamid, azothioprine, chlorambucil kullanılabilir.

2.4.8. Gecikmiş Endolenfatik Hidrops

Gecikmiş endolenfatik hidrops, daha önce derin sensörinöral işitme kaybı geçirmiş hastalarda yıllar sonra Meniere hastalığına benzer biçimde vertigo ataklarının

görülmesini ifade eder. İşitme kaybı ile vertigonun başlaması arasındaki süre değişik yayınlarda 1 ila 74 yıl arasında değişmektedir. İlk işitme kaybı, kafa travması, viral labirentit, mastoidit, menenjit veya bir başka sebepe bağlı olabilir. Teşhis daha önceden sensörinöral işitme kaybı olan bir hastada Meniere benzeri vertigo ataklarının görülmesi ile klinik olarak konur. Diğer kulağın tamamen sağlam olması bu tanıyı destekler. Tedavi, karşı kulağın sağlam olduğu durumlarda labirentektomidir. Diğer hasta kulak daha iyi duyan kulak ise tedavi konservatiftir.

2.5. Santral Vestibüler Hastalıklar

2.5.1. Vasküler Hastalıklar

Vestibüler sistemin kan akımındaki bozukluklar, santral nedenli vertigoların en sık sebebidir. Spazm, tromboz, emboli, hemoraji vasküler patolojilerin kaynağı olabilir.

2.5.1.1. Migren

Migren en önemli bulgusu baş ağrısı olan vasküler kaynaklı bir hastalıktır. Baş ağrısı ataklar halinde olur ve ekstrakraniyal ile dural arterlerdeki dilatasyona bağlıdır. Migrenli hastalarda ilk atak genellikle puberte çağında (10-20 yaş arasında) başlar. Puberte döneminde erkeklerde biraz daha fazla görülmesine rağmen yaş ilerledikçe bayanlarda daha fazla rastlanır. Migren nöbetlerinin sıklığı yılda 1 ile haftada birkaç kez arasında değişir. Migrenli hastaların bir kısmında aura dönemi (prodrom dönemi) bulunur. Bu dönemin vasodilatasyondan önceki bir vasokonstrüksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Aura dönemi genellikle 15-30 dakika süren paresteziler, görme halüsinasyonları veya ruhsal değişiklikler olabilir, Migrene bağlı baş ağrısı paroksizmal, zonklayıcı ve başlangıçta başın bir yarısındadır. Daha sonra başın bütününe yayılır.

Migrenin bazı tipleri vardır.

1. Basit Migren : Migrenin en sık görülen tipidir (% 80). Genellikle bir aura dönemi yoktur. Baş ağrısı 8-16 saat sürer. Baş ağrısı ile birlikte vertigo, tinnitus, tat ve koku bozuklukları, bulantı kusma, fotofobi, diare gibi bulgular olabilir.

2. Klasik Migren : Migrenli hastaların % 10-15'ini oluşturur. Aura dönemi mevcuttur. Bu dönemde görme alanında skotomlar, diğer visüel halüsinasyonlar, parestezi veya konuşma defektleri görülebilir. Aura döneminden bir kaç dakika ile bir saat arasında bir süre sonra baş ağrısı dönemi başlar. Ağrı hafif veya çok şiddetli olabilir.

3. Komplike Migren : Seyrek görülen bir tiptir. Baş ağrısı ile beraber nörolojik

bulgular vardır. En sık üçüncü kranyal siniri tutan paralizi görülür (oftalmoplejik migren). Diğer oküler felçlerde görülebilir. Migren ile beraber geçici hemiparezilerde oluşabilir (hemiplejik migren). Bu göz ve ekstremiteler felçleri genellikle baş ağrısını takiben görülür ve bir süre sonra düzelir. Periferik sinirlerin iskemisine bağlı olduğu düşünülür ancak vasokonstriksiyon ya da vasodilatasyon döneminde ortaya çıkabilir.

4. Basiler Arter Migreni : Posteriyör serebral arter ile ilgili dolaşım bozukluklarında görülür. Diplopi, görme bozukluğu, vertigo, tinnitus, disartri, dengesizlik, senkop, el ve ayaklarda uyuşma gibi belirtiler ortaya çıkar.

Migren nöbetlerinin yılda birkaçı geçmediği durumlar genellikle tedavi gerektirmez. Bunun dışında tedavi 3 kısma ayrılır. Bunlar, başlamak üzere olan nöbeti durdurmak, nöbeti geçirmek ve nöbeti önlemektir. Nöbetin ortaya çıkacağı hissedilince (aura döneminde), analjezikler ve ergo alkaloidleri kullanılır. Ergo alkaloidleri (Cafegot) yarım saat arayla bir tablet alınır. Ancak bu ilaçlar günde 5, haftada 10 tablettten fazla alınmamalıdır. Ağrı sırasında yine analjezikler, antiemetikler, antivertiginöz ilaçlar ve sedatifler verilebilir. Hastaya psikolojik destek de verilmelidir. Eğer ağrı nöbetleri sıklaşmışsa profilaktik tedavi uygulanması gerekir. Bu amaçla, B blokerler (propranolol), antidepressanlar (amitriptilin), serotonin antagonistleri (siproheptadin), kalsiyum kanal blokerleri (nifedipine, verapamil) kullanılabilir.

2.5.1.2. Vertebro-basiller Yetersizlik

Vertebro-basiller yetersizlik özellikle yaşlılarda vertigonun sık görülen bir sebebidir. Genellikle subclavian, vertebral veya basiler arterin ateroskleroza sonucu ortaya çıkar. Bazen, postür al hipotansiyon, Adam Stokes atakları veya servikal spondilozun yaptığı mekanik bası sonucunda yetersizlik gelişebilir. Seyrek olarak subclavian ve innominate arterde, vertebral arterin çıkış yerinin hemen proksimalinde olarak oklüzyon ve stenoz olursa üst ekstremitelere giden kan akımı basiler arterden aşağı doğru olabilir. Bu duruma subclavian çalma sendromu denir. Bu sendromda üst ekstremitelerin egzersizi sırasında vertebrobasiler yetersizlik bulguları ortaya çıkar. Vertebrobasiler yetersizliğin en önemli bulgusu vertigodur. Vertigonun başlangıcı değişkendir, ancak genellikle bir kaç dakika içinde düzelir. Sıklıkla bulantı kusma ile beraberdir. Bunun dışında posteriyör sirkülasyon bozukluğu bulguları olarak visüel illüzyon ve halüsinasyonlar, düşme atakları, görme alanı defektleri, diplopi ve baş ağrısı olabilir. Genellikle posteroinferiyör cerebellar arter etkilendiği için işitme kaybı

görülmez ancak nadiren anteroinferiör cerebellar arterde yetersizlik olursa işitme kaybı olabilir. Teşhiste anjiyografi yararlıdır ancak rutin olarak yapılmamaktadır. Klinik muayene ve diğer sebeplerin ekarte edilmesi tanı için önemlidir. Vertebrobasiler yetersizlik tedavisinde diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır. Ayrıca antikoagülan tedavi veya endarterektomi gibi bir cerrahi tedavide gerekebilir.

2.5.1.3. Lateral Medüller Sendrom

Wallenberg Sendromu olarak da bilinen bu sendromda dorsolateral medullada infarkt mevcuttur. Bu infarktın nedeni ipsilateral vertebral arter veya seyrek olarak posteroinferiör cerebellar arterin tıkanıklığıdır. Karakteristik bulguları vertigo, diplopi, disfazi ve disfonidir. Ayrıca preganglionik liflerin tutulumuna bağlı ipsilateral Horner sendromu, beşinci kranial sinirin nükleer tutulumuna bağlı yüzde ipsilateral ağrı ve ısı duyusunun kaybı, 9 ve 10. kranial sinirlerin nükleus ambiguus tutulumuna bağlı damak, farinks ve larinks kaslarında ipsilateral paralizisi, çapraz yapan spinotalamik liflerin tutulumuna bağlı olarak karşı beden yarısında ağrı ve ısı duyusunun kaybı görülebilir.

2.5.1.4. Lateral Pontomedüller Sendrom

Bu sendromda anteroinferior serebellar arter tıkanıklığına bağlı olarak dorsolateral pontomedüller bölgede ve serebellum inferolateral bölgesinde infarkt mevcuttur. Labirentin arter, anteroinferior cerebellar arterden kaynaklandığı için otolojik bulgular mevcuttur. Şiddetli vertigo, bulantı - kusma, ipsilateral ani işitme kaybı, tinnitus ve serebellar disfonksiyon, kontralateral beden yarısında ağrı-ısı duyusunun kaybı, nistagmus gibi nörolojik bulgular olabilir.

2.5.1.5. Serebellar İnfarkt

Vertebral arter, posteroinferiör serebellar arter, anteroinferior serebellar arter veya süperior serebellar arterin oklüzyonları, beyin sapı tutulumu olmadan serebellar infarkta yol açabilir. Bu durumda ilk bulgular şiddetli vertigo, kusma ve ataksidir. Beyin sapı bulguları olmadığı için periferik vestibüler bir hastalık ile karışabilir. Ataksi ve paretik nistagmus gibi serebellar bulgular ayırıcı tanı için önemlidir. Kesin tanı MRG ile konur. 24 -96 saatlik bir latent dönemden sonra beyin sapı bulguları da ortaya çıkar.

2.5.1.6. Vasküler Loop Sendromu

Anteroinferiör serebellar arter veya dallarının internal akustik kanal içine doğru bir loop (dirsek) yapması, 8. sinire bası yaparak vertigo, hareket intoleransı ve bazen işitme kaybına neden olabilir. Teşhis, klinik bulguları, MRG veya BT ile konur. Vestibüler sinirin dirseğin medialinde olarak kesilmesi semptomları ortadan kaldırır.

2.5.2. MSS Tümörleri

SSS Tümörleri bası veya destrüksiyon sonucu vestibüler bulgulara yol açabilirler. Bu bulguların türü ve şiddeti tümörün yerleşimine, yayılımına ve boyutuna bağlıdır. Serebellonun köşe tümörleri dışındaki SSS tümörleri genellikle başka nörolojik bulgulara da yol açtığı için kulak burun boğaz hekiminden önce bir nöroloğa başvururlar. Serebellum tümörleri yavaş ilerleyen vertigo, ataksi veya inkoordinasyona neden olurlar. Serebrospinal sıvı sirkülasyonunu engelleyerek kafa içi basınç artışına neden olabilirler. Akustik nöroma, meningioma, kolesteatoma, araknoid kist gibi serebellopontin köşe tümörlerinde ise hastanın ilk ve en önemli bulguları işitme ve vestibüler sistem ile ilgili olduğu için önce kulak burun boğaz hekimi tarafından görülürler.

2.5.3. Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS) etyolojisi bilinmeyen genellikle 3 veya 4. dekatta başlayan demiyelinizasyona yol açan bir hastalıktır. Klinik bulguları arasında görme kaybı, diplopi, yürüyüş ataksisi, tremor sayılabilir. Vakaların % 5'inde vertigo ilk semptomdur. İşitme kaybı hastalığın seyri sırasında görülebilir. Ani başlangıçlı veya ilerleyici olabilir. Pure-tone odyometri bulguları normal olabilir. Ancak akustik refleksin alınamaması ya da refleks decay testinin pozitif oluşu, tone decay testinde 30 dB'in üstünde bir sonuç alınması, ABR (*auditory brainstem response*)'de V. dalga latency süresinin uzaması, amplitüdün düşmesi, I- V intervalinin uzaması gibi bulgular saptanır. Teşhis BOS bulguları ve MRI ile konur. Kesin bir tedavisi yoktur.

2.6. Vestibüler Fonksiyon Testleri

2.6.1. Elektronistagmografi (ENG)

Kornea pozitif retina ise negatif yüke sahiptir bu korneoretinal potansiyel olarak adlandırılır. Korneoretinal potansiyel farkın yardımı ile göz hareketlerinin

kaydedilmesine elektrookulografi adı verilir. 1939 yılında Jung sersemlik hali olan hastalarda vestibüler sistemi stimüle ederek ortaya çıkan göz hareketlerini gözlemiş ve bu şekilde oluşan korneoretinal potansiyel değişikliklerini elektrookulografi tekniği ile kaydetmiştir. Bu çalışma bugünkü ENG'nin temelini oluşturmaktadır. Geçmişte ENG kayıtları paligraf kayıt cihazları ile yapılırken 1980'lerden itibaren bilgisayarlı kayıt yapılmaya başlanmıştır. Bilgisayarlı kayıtlar sayesinde yeterli arşivleme, kaydedilen göz hareketlerinin yeniden değerlendirilmesi, yeterli analiz ve hesaplama yapılabilmektedir. Ayrıca bilgisayarlı kayıtlar sayesinde sakkad, sinüzoidal takip ve kalorik testlerin analizi ve kişinin değişik frekanslardaki göz hareketlerinin istatistiksel normlarla karşılaştırılması mümkün olmaktadır. Bilgisayarlı kayıtlar sayesinde yapan kişiye bağlı hatalar azalmaktadır.

ENG; gözün iç ve dış kantuslarına yerleştirilen elektrotlar ile kornea-retinal potansiyellerin değişikliklerinin yazdırılması tekniğidir. Retina pigmentli tabakası aktif iyon transportu dolayısıyla çevresindeki dokuya göre negatif bir potansiyel taşır. Skleranın izole edici özellikleri dolayısıyla kornea retinaya göre pozitif yüklüdür. Sonuç olarak her bir göz elektromanyetik alan içinde küçük birer pil gibi davranır. Kayıtlamalar genellikle üç elektrot kullanılarak yapılır. Göz kenarlarına yerleştirilen iki aktif elektrot ve gözlerden uzak bir noktaya yerleştirilen referans elektrotlardan oluşur. Horizontal kayıtlamalarda sağa göz hareketleri yukarı defleksiyon, sola göz hareketleri aşağı defleksiyon olarak yazdırılır.

Standart ENG test bataryası üç temel durumu araştırmalıdır: Patolojik nistagmus, VOR ve vizüel kontrol. Patolojik nistagmusta fiksasyonla, bakış pozisyonuyla ve baş pozisyonuyla oluşan değişiklikler kaydedilir. VOR fonksiyonuysa bitermal kalorik uyarım ve rotasyon uyarımı ile değerlendirilir. Vizüel oküler kontrol için ise sakkad, yavaş izleme ve optokinetik nistagmus testleri yapılır.

2.6.1.1. Elektronistagmografinin uygulandığı durumlar

1. Unilateral veya bilateral vestibüler hipofonksiyon şüphesi
2. Okulomotor fonksiyon bozukluklarında
3. Meniere hastalığı ve endolenfatik hidropsta
4. Benign paroksizmal pozisyonel vertigoda
5. Rekürren vestibülopatide
6. Migrenle birliktelik gösteren vertigoda

2.6.1.2. ENG'nin Avantajları

Hastada mevcut nistagmusun nitelik ve nicelik açıdan değerlendirilebilmesi, gözler açık ve kapalı iken testin yapılabilmesi, lezyon yerinin ve tarafının saptanması, sonuçların dokümantasyonunun yapılabilmesidir.

2.6.1.3. ENG'nin Dezavantajları

Sadece VOR yollarının değerlendirilebilmesi, ancak 1-2 derece/sn'den daha hızlı göz hareketlerinin kayıtlanması, kornea retina potansiyelin bireyler arasında farklılıklar göstermesi elektrookulografi (EOG) ile yapılan ENG'nin değerlendirilmesinde sorunlar yaratabilir. Lezyon yerinin değerlendirilmesindeki önemine karşı spesifitesi düşüktür. Kalorik uyarımın fizyolojik olmaması, test metodolojisinin laboratuvarlar arasında ve kalorik cevabın bireyler arasında değişkenlikler göstermesi, dikkatin test sonuçlarını etkileyebilmesi de dezavantajlarıdır. Tüm avantaj ve dezavantajlar göz önüne alındığında ENG günümüzde hala baş dönmesi hastalarının değerlendirilmesinde laboratuvar testleri içinde ilk ve en sık başvurulan yöntem olarak yerini korumaktadır.

2.6.2. İnfrared-Video-Nistagmografi

İnfrared kameralar ile karanlıkta ve gözler açıkken göz hareketlerinin kaydedilmesi yöntemidir. Burada elektrot kullanılmadığı için uygulama daha kolaydır. Ayrıca horizontal ve vertikal göz hareketleri yanında torsiyonel hareketlerde kayıtlanır.

2.6.3. Bitermal Kalorik Testler

Kalorik test vertigo ve nistagmusun provakasyonla ortaya çıkmasına neden olur. Dış kulak yoluna verilen sıcak yada soğuk uyarılarla endolenfte ısı değişikliğine bağlı nistagmus ortaya çıkarılması esasına dayanır, periferik ve santral vertigo ayırımında yararlı bir vestibüler testtir. Vestibüler sistem hakkında hala en çok bilgi veren ENG alt testidir. Her bir kulak sabit bir hızla verilen soğuk (30°C) ve sıcak (44°C) su ile uyarılır. Aynı işlem soğuk (24°C) ve sıcak (50°C) hava ile de yapılabilir. Kalorik test için hastanın supin pozisyonda, baş 30 derece ventrofleksiyonda, karanlıkta yatması sağlanır. Bu durumda horizontal semisirküler kanal vertikal uyarıya maksimal duyarlıdır. Sıcak hava dalgaları temporal kemiği geçerken öncelikle horizontal kanal lateral parçasına ulaşır ve bu bölümdeki endolenf ısınır. Endolenf ısındıkça dansitesi azalır ve yükselir. Böylece kupulanın lateralindeki basınç artar ve kupulanın mediale

doğru defleksiyonuna neden olur. Horizontal kanal kupulasının medial defleksiyonu tüy hücrelerini eksite eder ve hızlı fazı uyarılan kulağa doğru vuran horizontal nistagmusa neden olur. Soğuk uyararı ise tam ters yöne yanıt oluşturur. Lateral parçadaki endolenf soğuyunca dansitesi artar, ker, kupuladaki lateral defleksiyona neden olur ve tüy hücrelerini inhibe eder. Kayıtlanan nistagmusun yavaş faz hızları hesaplanır. Böylece kanal parezisi ve yn egemenliği hesaplanır.

Her laboratuvarın normalleri olması gerekmektedir birlikte genel olarak kabul edilen % 22-25 üzeri kalorik parezinin unilateral periferik vestibüler kayıp olarak değerlendirilmesidir. %26-30'u açan yn egemenliği ise sağa ve sola vuran nistagmus arasında anormal asimetri olarak kabul edilir.²⁵ Yn egemenliği lokalizasyon değerini taşımaz. Hem periferik, hem de santral lezyonlarda ortaya çıkabilir.

Kalorik test sırasında fiksasyonla supresyon olup olmadığını saptamak için testin ortasında, maksimum nistagmus yanıtı elde edildiği sırada hastadan bir hedefe fiksasyon yapması söylenir.

Optik fiksasyon indeksi: Fiksasyon sırasında maksimum yavaş faz hızının fiksasyon olmayan dönemdeki yavaş faz hızına bölümünün 100 ile çarpımıyla elde edilir. Kalorik fiksasyon indeksinin %70'den büyük olması anormaldir.²⁶

Tek Taraflı Zayıflık (Kanal Parezisi): Periferik vestibüler yapılar, vestibüler sinire ve 8. sinirin beyin sapına giriş yerine ait lezyonlarda görülebilir. Daha çok periferik lezyonlarda görülür. Bunlar; vestibüler nrinitis, Meniere hastalığı, labirentitler.

Santral lezyonlar ise MS, lateral beyin sapı infarktları, nadiren serebellum lezyonlarında görülebilir. Kalorik testlerin dezavantajı yanıtların değerkenliğidir. Bu değerkenlik kişiiden kişiye dış kulak yolu farklılığı, kalorik uygulama şiddetinin farklılığı nedeniyledir. Ancak tek taraflı vestibüler hipofonksiyon için güvenilir, önerilen tek tekniktir.²⁷

2.6.4. Rotasyonel Vestibüler Test

Rotasyonel vestibüler test, fizyolojik uyararıyla labirenti uyararı ve VOR'u değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Rotasyon testinde hasta sandalyeye oturtulur ve 0,01-1,5 Hz arası frekanslarda rotasyonlar yaptırılır. EOG veya infrared video monitörleme ile göz hareketleri kaydedilir. Rotasyon sandalyesi başın fizyolojik bir stimulusla uyarılmasıyla oluşan VOR'in değerlendirilmesini sağlar. En sık

kullanılan rotasyon sandalyesi testi vertikal eksenlidir. Bu testte rotasyon eksenini başın merkezinden yere doğrudur. Hasta bu sandalyeye oturtulduktan sonra bilgisayar kontrollü olarak döndürülür ve horizontal göz hareketleri kaydedilir. Test her iki tarafı aynı anda etki eder, bir taraf uyarılırken diğer taraf baskılanır. Sonuç olarak hızlı fazı rotasyon tarafına horizontal nistagmus oluşur. Görsel fiksasyonu ortadan kaldırmak için test karanlıkta yapılır.²⁶

Bu testin kalorik teste olan avantajı termal enerji transferinin etkin olup olmadığı kuşkusuz bulunmayışı ve değişik frekanslı uyarıların kullanılabilmesidir. Dezavantajı ise her iki kulağın aynı anda uyarılması nedeniyle tek taraflı lezyonların saptanmasının güçlüğüdür. Test sonuçları değişkendir ve patolojiyle korelasyonunu sağlamak zordur. Test düzeneği pahalı ve ağırdır.

2.6.5. Vizüel-Oküler Kontrol Testleri

VOR'ların yanı sıra sakkadik ve yavaş izleme sistemleri de görsel olarak kontrol edilen versif göz hareket sistemidir. Sakkadik sistemi, retinal pozisyon hatasına, periferik yerleşimli hedefi en kısa zamanda foveaya getirerek yanıt verir. Yavaş izleme sistemi ise sürekli olarak göz ve hedef hızlarını karşılaştırarak gözlerin hareketli hedefte tutulmasını sağlar. Optokinetik nistagmus gözler bir yöne doğru izleme hareketi yaparken periyodik olarak ortaya çıkan karşı yöne doğru düzeltici sakkadik hareketlerle karakterlidir. Böylece bakış görme alanına giren yeni hedeflere kilitlenir.

Sakkadik göz hareketleri hastadan basamaklı olarak hareket eden bir cisim izlemesi söylenerek kontrol edilir. Yavaş izleme hareketleri ise sinüzoidal paternde hareketli cisimlerin izlenmesi ile sağlanır. Optokinetik uyarı için çizgili bir silindir görme alanında saat yönü veya aksi yönde hareket ettirilir. Bu göz hareketleri ENG ile kayıtlıdır. Hareketin tepe hızı, doğruluğu, sakkadik hareketlerde reaksiyon zamanı ölçülür. Yavaş izleme hareketi ve optokinetik nistagmusta ise yavaş izleme hızı, hedef veya optokinetik silindir hızı ile karşılaştırılır. Vizüel-oküler kontrol testi bozuklukları, SSS'de lezyon lokalizasyonu yapmada yardımcıdır. Periferik vestibüler lezyonlar vizüel-oküler kontrol bozukluğuna neden olmaz.

2.6.6. Postürografi

Bilgisayarlı dinamik postürografi, baş dönmesi ve / veya dengesizlik problemi olan hastaların denge sorunlarının sistematik olarak dökümünün sağlanması amacıyla

geliştirilmiş kombine bir test protokolüdür. Bu test protokolüyle günlük hayatta karşılaşılan çeşitli yüzey ve görsel çevre durumları taklit edilerek hastanın ayakta denge fonksiyonu kantitatif olarak ölçülür. En basit olarak dik duran kişinin basınç merkezini kaydeden bir platform vardır. Basınç merkezi ağırlık merkezine denk gelir. Bazı konularda sınırlamaları söz konusudur.

Ortalama olarak sallanma, hastanın yaşı ilerledikçe ve nedeni ne olursa olsun dengesizlikle artar. Ancak sallanmanın statik yüzeylerde ölçümü denge problemlerinin ortaya konmasında çok duyarlı değildir. Hareketli platform kullanıldığında hem hasta, üzerinde dururken platform, hem de çevre hareket ettirilebilir. Ayrıca hastanın gözlerinin kapatılması ya da çevre hareketi oluşturulması ile somatosensoryel ve görsel uyarılar ortadan kaldırılır. Böylece labirintin vestibülospinal yollar aracılığıyla sağladığı erekt postürün izole olarak çalışması mümkün olur. Dinamik postürografi vestibüler sistem kadar denge fonksiyonunu oluşturan görsel ve vücut duyusu hakkında bilgi verir. Vestibüler sistemin vestibülospinal arkını ölçen bir testtir. ENG yalnızca horizontal semisirküler refleks arkını ölçebildiği için, bu testin normal olması vestibüler lezyon olasılığını ortadan kaldırmaz, dolayısıyla ENG'si normal olan hastalarda dinamik postürografiyle vestibüler bozukluk tanınabilir. Lezyonun periferik veya santral yerleşimli oluşunu ayırt edemez. Daha çok hastaların izleminde ve tedavinin etkilerini ortaya konmasında kantitatif ölçülmesi nedeniyle değerlendirilir.²⁶

2.7. Histamin Reseptörleri

Histamin, vücudumuzda fizyolojik ve patolojik birçok olayda rol alan kimyasal bir maddedir. Dokularda yaygın olarak bulunur, histidin dekarboksilaz enziminin histidin'den sentezlenir. Özgül bir histaminaz ile etkisi ortadan kaldırılır. Doku ve organların çoğunda mast hücreleri ya da kanda bazofil lokositlerde histamin, heparin ve ATP'ye bağlanmış olarak depo edilir. En çok mast hücreleri içinde inaktif halde bulunur. Gastrointestinal sistem mukozasında, deride, kemik iliğinde, akciğerlerde, midede hidroklorik asit salgılayan hücrelerde ve santral sinir sisteminde, nöronal histamin şeklinde özellikle hipotalamusta yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Akciğerler, deri ve bağırsak mukozasında depo edilir.

Bugün bilindiği kadarıyla insanlarda dört tip histamin reseptörü vardır: H1-H4. Bu dört reseptör de farklı genler tarafından kodlanır. Histamin reseptörleri vücutta farklı yerlerde görev yaparlar. H1 reseptörleri; damar düz kasları, barsak düz kasları, bronşlar,

SSS'de bulunur. H2 reseptörleri; mide, myokard, uterus ve bronşlarda bulunur. H3 reseptörleri; SSS'de bulunurlar. H3 reseptörleri ağırlıklı olarak sinirlerde histamin için presinaptik oto-reseptör olarak çalışır, presinaptik H3 reseptörlerinin uyarılması nöronlardan nörotransmitter madde salıverilmesini inhibe eder.²⁷ H4 reseptörleri ise eozinofiller ve nötrofillerde bulunur. 5. nesil histamin reseptörleri ile alakalı çalışmalar sürdürülmektedir.²⁸

Dimenhidrinat : SSS'de H1 reseptörlerini bloke etmeleri nedeniyle, genellikle sedasyon oluştururlar. Antihistaminik etkisinin yanı sıra vestibulosüpressan, antiemetik, sedatif ve antikolinergik etkiye sahiptir. Taşıt tutmalarını önler. Vertigo, gebelik kusmaları, postoperatif bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılır.

Betahistin : Yapısal bir histamin analogu olup, santral histaminergik sistemde, zayıf post sinaptik H1 reseptör agonisti ve etkili pre sinaptik H3 reseptör antagonistidir. Ayrıca önemsenmeyecek kadar H2 reseptör aktivitesi vardır. Vestibüler nükleuslar üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kompleks bir etki mekanizmasına sahiptir. Betahistin dihidroklorür vertigo'da özellikle Meniere Hastalığı'nda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Betahistin'in etki mekanizması üzerine farklı görüşler olmakla birlikte temel etkisini, serebral kanlanmayı ve vestibüler sistem kanlanmasını artırarak meydana getirdiği düşünülür.^{29,30,31,32} Fakat vertigo tedavisindeki etki mekanizması hala açık değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu

Bu çalışmaya aralık 2009 ile ocak 2012 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğine vertigo şikayeti ile gelen 18 ile 74 yaş arasında 40 gönüllü hasta dahil edildi. Çalışma ileriye yönelik, çapraz tasarımlı (crossover) klinik çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara serebral ve posterior fossa manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri yapıldı. MR görüntülemelerde köşe tümörü, intrakraniyal kitle, enfarktüs alanı vs. santral hadisesi bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hafif serebral atrofisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların önemli bir kısmı vestibüler nörit ve meniere sendromu tanısı ile farklı merkezlerce önerilen, dimenhidrinat ve betahistin kullanmaktaydılar. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan hastalara, çalışma detaylarıyla anlatıldı ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Çalışmada betahistin ve dimenhidrinat grubu olmak üzere 20'şer kişilik iki grup oluşturuldu. Hastaların hepsi kliniğimize başvurduklarında bu ilaçları kullanıyordu.

Betahistin grubuna; 3x24 mg betahistin preparatı kullanan, ilaç kullanımına rağmen ataklarında azalma olmayan hastalar alındı. Bu hastalara 3x24 mg betahistin kullanırken Videonistagmografi (VNG) eşliğinde kalorik test yapıp takiben ilaç dozu 3x48 mg'a çıkartıldı ve kalorik test tekrarlandı. Dimenhidrinat grubuna; vertigo nedeniyle farklı merkezlerde dimenhidrinat önerilmiş olan, akut atağı kontrol altına alınmış ancak ilaç kullanımına devam etmiş olan hastalar alındı. Bu hastalarda kalorik test hasta bekletilmeden gerçekleştirildi ve ilacın kesilmesi gerektiği hastaya bildirildi. İlacın kesilmesi ardından kalorik test tekrarlandı.

3.2. İlaç Kullanım Süreleri Ve İlaç Dozları

Çalışmaya alınan bütün hastalar kliniğimize geldiklerinde bu ilaçları kullanıyorlardı. Betahistin grubundaki hastalara en az 4 haftalık 3x24 mg betahistin kullanımının ardından VNG eşliğinde ilk kalorik test yapıldı. Ardından ilaç dozu iki katına

çıkarılarak 3x48 mg betahistin 4 hafta daha kullanılarak aynı hastaya ikinci kez VNG ile kalorik test yapıldı ve her iki testte ölçülen yavaş faz hızları (YFH) karşılaştırıldı.

Dimenhidrinat grubundaki hastalara dimenhidrinat 50 mg 2x1 tb kullanırken ve ilaç kullanımını kesildikten 14 gün sonra VNG eşliğinde kalorik test yapıldı, her iki testte elde edilen YFH'ları karşılaştırıldı. Henüz aktif vertigo atağı devam edenlere ve nistagmusu bulunanlara kalorik test yapılmadı.

3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

1. Hastada gebelik veya gebelik şüphesi olması ve çocuk emzirmesi.
2. Anti depressan ilaç kullanması.
3. Hastada parkinson, epilepsi, dar açılı glokom, astım, renal yetmezlik, peptik ülser, feokromositoma gibi hastalıkların bulunması.
4. Betahistin veya dimenhidrinat' a karşı alerjik reaksiyon olması.
5. Betahistin ve dimenhidrinatla etkileşime giren ilaç kullanılması.
6. Aktif vertigo atağı ve nistagmusu olması
7. Hastada timpanik membran perforasyonu veya orta kulak enfeksiyonu olması.
8. Serebral ve posterior fossa manyetik rezonans (MR) görüntülemeye köşe tümörü, intrakraniyal kitle , enfarktüs alanı vs. santral patoloji olanlar.
9. Betahistin grubundaki hastalarda, son vertigo atağı üzerinden 1 aydan kısa süre geçmiş olması.

3.4. Kalorik Test Ve Videonistagmografi Prosedürü

Kalorik test uygulamasında *Micromedical Technologies, Inc* (Chatham/ABD) *Visual Eyes 4 Channel* VNG cihazı ve kalorik stimülatör olarak da *Chartr ICS NCI-480* (Minnesota/ABD) kullanıldı. Tüm hastalara ve kontrol grubuna, kalorik test öncesi kulak zarı perforasyonu ve buşon açısından otoskopik muayene yapıldı. Dış kulak yolunu tıkayan buşonlar temizlendi. Zar perforasyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara testten 48 saat önce santral sinir sistemi uyarıcı veya baskılayıcı herhangi bir ilaç almamaları söylendi. Test sırasında hastaları uyanık tutmak için yüzden geriye ikiye ikiye saymaları istendi. Böylece kalorik cevabın baskılanması önlenildi. Hastalara açık loop sistemi ile kalorik uyarım yapıldı. Bu sistemde su, irrigatörün ucuna giderek incelen prob yardımıyla dış kulak yoluna verilmektedir. Böylece suyun ısısı probun

ucunda kontrol edilerek verilen uyarının güvenilirliği (ısı sapması ± 1 °C) artmaktadır. Her bir kalorik uyarım arasında en az 5 dakika ara verilerek cevapların birbirini etkilemesi önlenmiştir. 30 ve 44 derecede ayrı ayrı toplam 250 cc soğuk ve sıcak su 1,8 barr basınç ve 30 saniye süre ile irrigasyon için kullanıldı ve meydana gelen nistagmuslar kaydedildi. Kalorik cevaplar test süresince hastanın uyanıklık seviyesine ve dikkatine bağlı değişkenlik gösterebildiğinden 4 cevap birbiriyle kıyaslandı. Eğer 3 cevap birbirine benzer değerlerde, ancak 4'üncü cevap daha zayıf veya daha yüksek elde edilmişse farklı cevap alınan test tekrarlandı. Teste sol kulağa soğuk su verilmesiyle başlanıp, sağ kulağa soğuk su, sol kulağa sıcak su ve son olarak da sağ kulağa sıcak su verilmesiyle sonlandırıldı. Bütün hastalara bu sıralamaya uyularak kalorik test yapıldı. Bütün testler aynı kişi tarafından yapıldı. Kanal parezisi ve yön üstünlüğü Jongkees formülleriyle hesaplandı. Her iki kanalın YFH'ları arasında % 20'den fazla fark olması, zayıf olan kanal için kanal parezisi şeklinde, sağa vuran nistagmus ile sola vuran nistagmus YFH'ları arasında %30'dan fazla fark olması, yön üstünlüğü olarak değerlendirildi. Normal kişilerde dış kulak yoluna su verilmesinden 60-90 sn sonra nistagmus YFH en yüksek düzeyine ulaşır. Bu yüzden her bir irrigasyondan sonra en az 90 sn nistagmus kaydı yapıldı. Her bir testten önce kalibrasyon yapıldı, infrared kameralar anti-fog spreyle buhar oluşumunu engellemek için silindi. VNG gözlüğü bilgisayar ekranındaki görüntüde '+' işareti tam pupilin ortasına gelecek şekilde takıldı ve test boyunca sabit kalması sağlandı.

3.5. Videonistagmografi İle Nistagmus Yavaş Faz Hızının Ölçülmesi

Nistagmusun YFH bilgisayar tarafından otomatik olarak derece/sn cinsinden ölçüldü. Bu ölçüm dış kulak yoluna su irrigasyonundan sonra YFH'nın maksimum değere ulaştığı 10 sn'lik periyodun ortalaması alınarak bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı. Bu 10 sn'lik periyodun hastaların çoğunluğunda 60-70 sn aralığında (kümülyasyon periyodu) olduğu görüldü. Bilgisayarın artefaktları nistagmus olarak yanlış değerlendirdiği durumlarda, 10 sn'lik periyod manuel olarak seçildi. Bu seçimde YFH'nın en yüksek olduğu ve artefaktın bulunmadığı bölge seçildi.

3.6. Subjektif Vertigo Ölçümü

Yavaş faz hızlarının ölçümü dışında kalorik test sırasında, hastalardan hissettikleri baş dönmesinin şiddetini subjektif olarak derecelendirmeleri istenildi ve bunun için 1'den 5'e kadar bir skala oluşturuldu. Buna göre; 1-hafif baş dönmesi, 2-hafif orta baş dönmesi, 3-orta baş dönmesi, 4-şiddetli baş dönmesi, 5-çok şiddetli baş dönmesi olarak belirlendi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin tedavi grupları içinde ve arasında karşılaştırılmada Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Tedavi gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. Öncesi-Sonrası gibi bağımlı sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımlı gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise *Wilcoxon Signed Rank* testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 20 hasta betahistin grubunda ve 20 hastada dimenhidrinat grubunda olmak üzere toplam 40 hasta dahil edildi. Betahistin grubundaki hastaların 13'ü kadın, 7'si erkek, dimenhidrinat grubundaki hastaların 14'ü kadın, 6'sı erkek idi. (Tablo 1)

Çalışmaya alınan tüm hastalara serebral ve posterior fossa manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri yapıldı. 5 hastada hafif düzeyde serebral kortikal atrofi görüldü. Diğer hastaların MR bulguları normal sınırlarda idi.

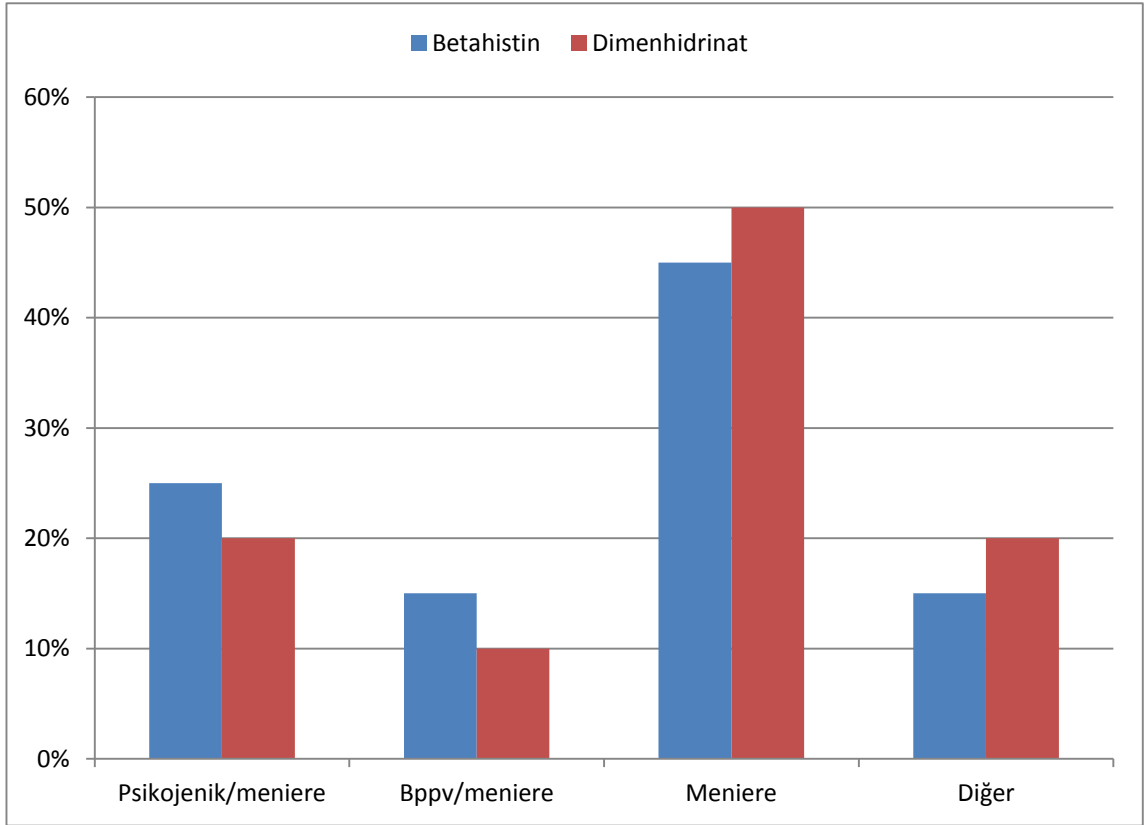
Betahistin grubundaki hastaların yaşları 18-68 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 46 olarak belirlendi. Dimenhidrinat grubundaki hastaların yaşları 24-74 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 44,5 olarak belirlendi. (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların yaş, cinsiyet ve tanı dağılımı

Ölçümler	Grup		P
	Betahistin	Dimenhidrinat	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Cinsiyet			
Erkek	7 (%35)	6 (%30)	0,736
Kadın	13 (%65)	14 (%70)	
Yaş	46,4±13,7 47,5 (18-68)	44,5±12,4 45 (24-74)	0,657
Tanı			
Psikojenik/meniere	5 (%25)	4 (%20)	0,917
Bppv/meniere	3 (%15)	2 (%10)	
Meniere	9 (%45)	10 (%50)	
Diğer	3 (%15)	4 (%20)	

Betahistin grubundaki hastaların 9'u meniere sendromu, 5'i psikojenik/meniere sendromu ayrımı tam yapılamayan hasta, 3'ü BPPV/meniere sendromu ayrımı tam yapılamayan hasta, 3 tanesi de vestibüler nörit hastasıydı. (Şekil 3)

Dimenhidrinat grubundaki hastaların 10'u meniere sendromu, 4'ü psikojenik/meniere sendromu ayrımı tam yapılamayan hasta, 2'si BPPV/meniere sendromu ayrımı tam yapılamayan hasta, 3'ü vestibüler nörit ve 1'i fobik postural vertigo hastasıydı. Bu değerlere bakıldığında grupların homojen olduğu izlenmektedir. (Şekil 3)

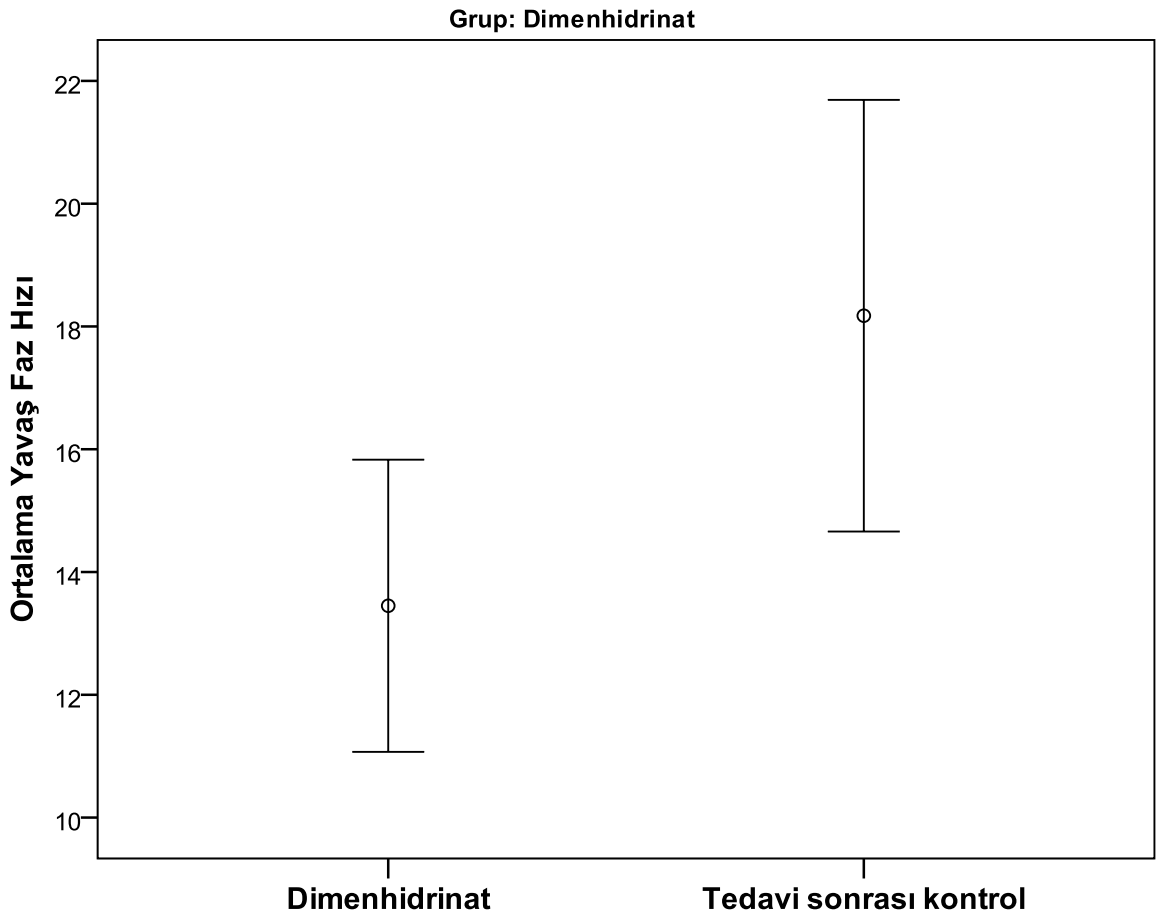


Şekil 3. Hastaların tanı dağılımı

Dimenhidrinat grubundaki hastalara bakıldığında; her bir hastaya ilaç kullanımı sırasında yapılan kalorik test ile 4 ölçümde elde edilen YFH ortalaması alınarak elde edilen ortalama ölçüm 13,4 derece/sn olarak bulunmuştur. İlaç kullanımı kesildikten

sonra yapılan kalorik test ile elde edilen YFH ortalaması ise 18,2 derece/sn olarak bulunmuştur. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$) (Şekil 4)

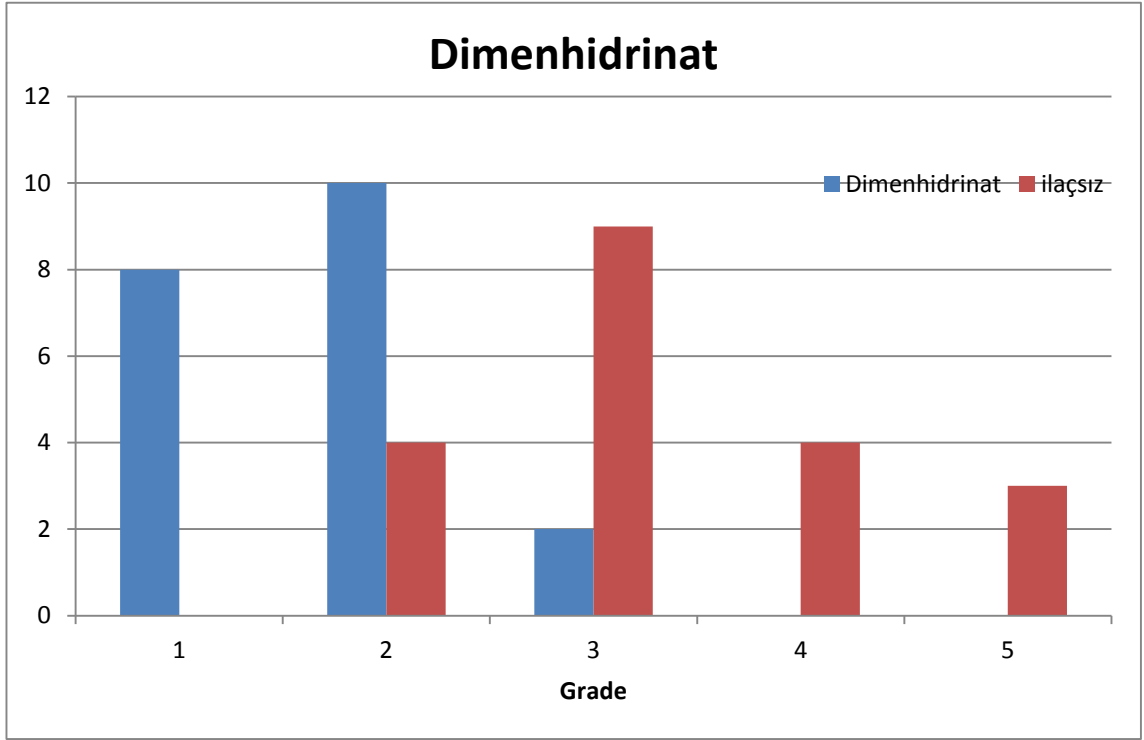
Dimenhidrinat kullanımı devam edereken yapılan kalorik test esnasında subjektif vertigo skalasına göre grade değerleri daha çok 1 ve 2 iken (% 90), ilaç kullanımı kesildikten sonra tekrarlanan kalorik test de elde edilen grade değerleri, 3-4 veya 5'e (% 80) yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur. (Tablo 2), (Şekil 5)



Şekil 4. Dimenhidrinat grubu YFH ortalaması

Tablo 2. Dimenhidrinat grubu NYFMH'ları ve grade değerleri

Ölçümler	Dimenhidrinat		P
	İlaçlı ölçüm NYFMH	İlaçsız ölçüm NYFMH	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
R-soğuk	12,2±5,2 9 (7-22)	16,8±9 14,5 (9-44)	0,003
R-sıcak	14,2±5 13 (5-25)	19,4±8,4 16 (10-44)	<0,001
L-soğuk	14±6,4 12,5 (6-30)	18±8,7 16,5 (5-38)	<0,001
L-sıcak	13,3±6,7 11 (6-28)	18,5±9,1 14,5 (8-42)	<0,001
Ortalama	13,4±5,1 11,4 (7,2-23,5)	18,2±7,5 15 (9,2-33)	<0,001
Grade			
1	8 (%40)	0 (%0)	0,049
2	10 (%50)	4 (%20)	
3	2 (%10)	9 (%45)	
4	0 (%0)	4 (%20)	
5	0(%0)	3 (%15)	
Grade			
1-2	18 (%90)	4 (%20)	<0,001
3-4-5	2 (%10)	16 (%80)	



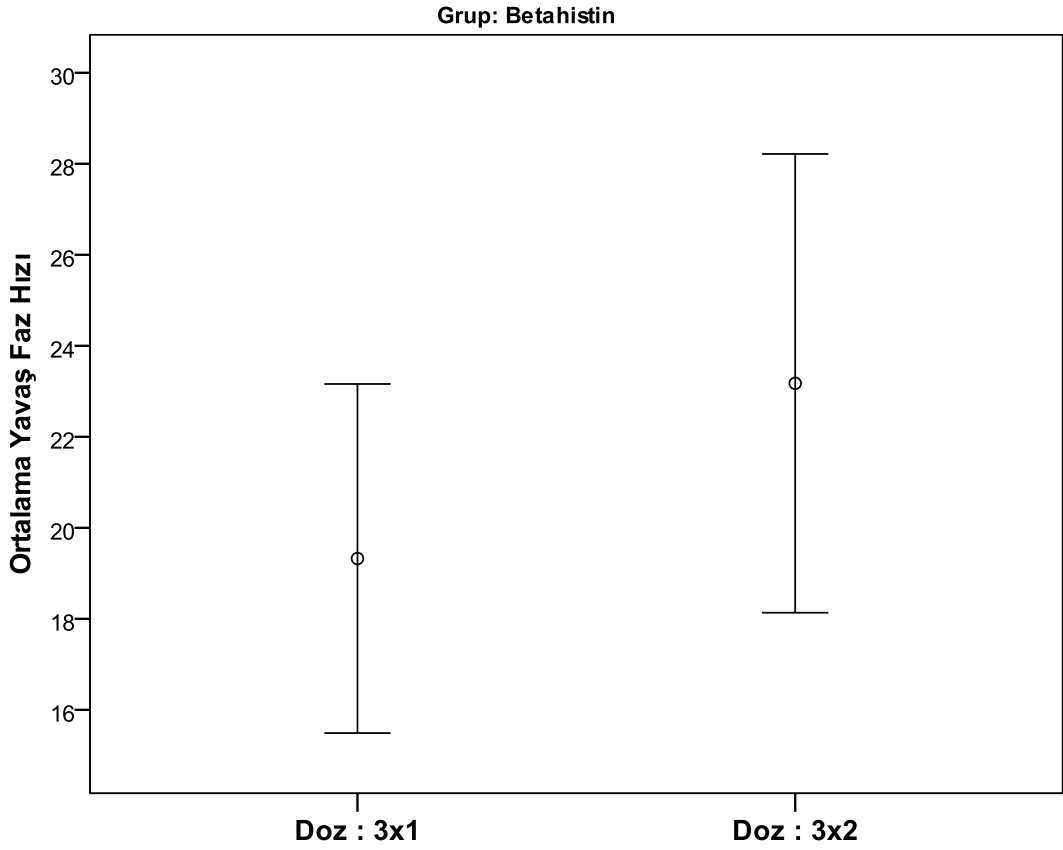
Şekil 5. Dimenhidrinat grubu subjektif vertigo ölçümü

Betahistin grubundaki hastalara bakıldığında; her bir hastaya 3x24 mg betahistin kullanımı sırasında yapılan kalorik test ile 4 ölçümde elde edilen NYFMH ortalaması alınarak elde edilen ortalama ölçüm 19,3 derece/sn olarak bulunmuştur. İlaç kullanımı 3x48 mg'a çıkarıldıktan sonra yapılan kalorik test ile elde edilen 4 ölçümün NYFMH ortalama ölçümü ise 23,2 derece/sn olarak bulunmuştur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$) (Şekil 6)

Betahistin 3x24 mg kullanımı devam edereken yapılan kalorik test esnasında subjektif vertigo skalasına göre grade değerleri daha çok 1 ve 2 iken (% 60), ilaç dozu 3x48 mg'a yükseltikten sonra tekrarlanan kalorik test esnasında grade değerleri, 3-4 veya 5'e (%75) yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı ($P=0.025$) bulunmuştur. (Tablo 3), (Şekil 7)

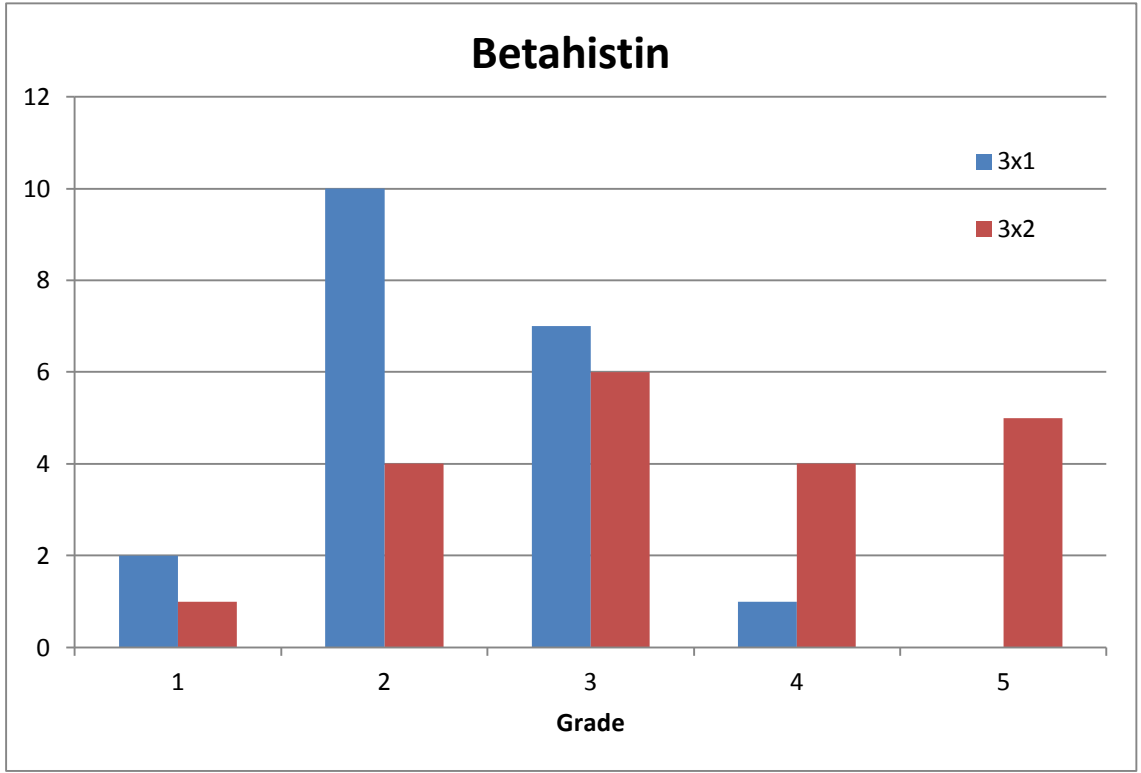
Tablo 3. Betahistin grubu NYFMH'ı ve grade değerleri

Ölçümler	Betahistin		P
	3x1	3x2	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
R-soğuk	19±9,8 16 (7-47)	22,4±12,6 17,5 (8-56)	0,015
R-sıcak	21,2±10,1 19 (10-50)	25,3±13,6 22,5 (8-71)	0,004
L-soğuk	17,6±7,3 16 (6-32)	20,6±8,7 20 (9-38)	0,015
L-sıcak	19,4±9 15 (5-38)	24,4±11,8 22,5 (9-55)	0,008
Ortalama	19,3±8,2 18,2 (9-41,5)	23,2±10,8 21,1 (10-53,5)	<0,001
Grade			
1	2 (%10)	1 (%5)	0,189
2	10 (%50)	4 (%20)	
3	7 (%35)	6 (%30)	
4	1 (%5)	4 (%20)	
5	0 (%0)	5 (%25)	
Grade			
1-2	12 (%60)	5 (%25)	0,025
3-4-5	8 (%40)	15 (%75)	



Şekil 6. Betahistin Grubu YFH'ı Ortalaması

Çalışmamızda 3x24mg betahistin kullanan hastalarda hiçbir yan etki gözlenmezken, 3x48 mg kullanan 2 hastada epigastrik ağrı ve dispepsi şikayetleri izlendi. Fakat proton pompa inhibitörü takviyesi ile tedaviyi bırakmadan mide rahatsızlıklarının gerilediği görüldü. Dimenhidrinat kullanan hastalarda ise sedasyon haricinde beklenilmeyen bir yan etki izlenilmedi.



Şekil 7. Betahistin grubu subjektif vertigo ölçümü

5.TARTIŞMA

Vertigo bir dönme illüzyonudur. Tek taraflı hastalıklarda genellikle vestibüler organların beyin sapına yaptığı tonal uyarı kesintiye uğrar ve sonuçta sağ ve sol vestibüler çekirdek arasındaki eşit olmayan nöral aktiviteye bağlı olarak vertigo ortaya çıkar. Vertigo sendromuna; dönme illüzyonunun yanı sıra, nistagmus, ataksi, bulantı, kusma, terleme ve solgunluk eşlik edebilir. Nistagmus subjektif bir yakınma olan vertigonun tek objektif bulgusudur.

Kalorik test vertigo ve nistagmusun provakasyonla ortaya çıkmasına neden olur. Dış kulak yoluna verilen sıcak yada soğuk uyarılarla endolenfte ısı değişikliğine bağlı nistagmus ortaya çıkarılması esasına dayanır. Periferik ve santral vertigo ayırımında yararlı bir vestibüler testtir.^{33,34,35} Burada oluşan nistagmus indüklenmiş nistagmusdur. Nistagmusun yavaş ve hızlı olmak üzere iki fazı vardır. Yavaş fazda göz küreleri orta hattan ayrılıp perifere doğru yavaş hareket eder, nistagmusu meydana getiren nedenle ilgilidir, vestibüler sistem tarafından oluşturulur ve tanıda önemlidir. Hızlı faz ise göz kürelerinin yeniden eski yerine hızlı bir şekilde dönüşüdür, serebellar sistemin (mezensefalonun) düzeltme hareketidir. Önceleri postkalorik nistagmus (PKN), süre parametresi ile değerlendirilmiştir. Bu gün için yavaş faz maksimum hızının (YFH), nistagmusu değerlendirmede en çok kullanılan ve en güvenilir parametre olduğu kabul edilmektedir.^{1,2,36,37}

YFH ne kadar yüksekse, o labirentin o kadar yüksek derecede uyarıldığı düşünülür. YFH değerlerinin kullanıldığı hesaplamalar ile elde edilen kanal parezisi (KP) ve yön egemenliği (YE) denilen ikincil parametreler sağ ve sol vestibüler sistem duyarlılıklarını ifade eder. Her iki taraf vestibüler sistemlerin duyarlılığını değerlendirmek için sağ ve sol kulakların her birine ait iki PKN (30 °C ve 44 °C uyarı ile olan) toplamı o kulağın "uyarım değeri" olarak kabul edilir.²

Vertigo karmaşık bir semptom olması nedeniyle bir çok tıbbi disiplin tarafından tedavi edilir. Hastalara çeşitli ilaçlar yazılır ve bazen yanlış bir tedavi uzun süre devam eder. Çalışmamızda bu hastalar değerlendirildi ve vertigo tedavisinde yaygın olarak kullanılan betahistin ve dimenhidrinat'ın, PKN YFH'da yaptığı değişimler araştırılarak bu ilaçların vestibüler sisteme olan etkileri incelendi.

Dimenhidrinat vestibülosüpressan bir ilaç olup vestibüler sistemi baskılayarak vertigoyu engeller.³⁸ Santral histaminerjik H₁ reseptörleri üzerinde antagonist etkisi vardır. Dolayısıyla YFH'nı baskılar.³⁹ Bizim çalışmamızda da dimenhidrinat'ın YFH'yi anlamlı şekilde baskıladığını gördük. Dimenhidrat kullanan hastalarda kalorik test sırasında ölçülen YFH ortalaması 13,45 olarak bulunurken, ilacın bırakılması ardından tekrarlanan kalorik testte elde edilen YFH ortalaması 18,175 olarak bulunmuştur. Dimenhidrinat kullanan hastalardaki YFH'da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0.001) Kalorik test sırasında dimenhidrinat kullanan hastalarda, kullanmayan hastalarla kıyaslandığında subjektif vertigo skorlamasında da anlamlı azalma izlenmiştir. Dimenhidrinat kullanan hastalarda kalorik testle indüklenen vertigo daha düşük seviyede hissedilmiştir. Dimenhidrinat kullanımı devam edereken yapılan kalorik test esnasında subjektif vertigo grade ölçümleri daha çok 1 ve 2 iken (% 90), ilaç kullanımı kesildikten sonra tekrarlanan kalorik testte elde edilen grade değerleri, 3-4 veya 5'e (% 80) yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı (p<0.001) bulunmuştur. Bu ölçümler dimenhidrinat'ın vestibüler sistem üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu destekler yöndedir. Dimenhidrinatın insan YFH'sına etkisini gösteren çalışma sayısı çok azdır. Holtman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dimenhidrinat ile Ginger (zencefil preperatı-Zintona, Pharmaton) ve plasebo kıyaslanmıştır ve YFH'nın dimenhidrinat verilen hastalarda anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Dimenhidrinat gibi vestibülosüpressan ilaçların kullanımı vestibüler kompanzasyonu inhibe ederek hastanın iyileşme sürecinde gecikmeye yol açabilir.^{38,40,41}

Bu nedenle dimenhidrinatın sadece akut dönemde kullanılmasını ve olabildiğince kısa sürede kesilmesini önermekteyiz. Antihistaminiklerin vestibüler sistemi baskılaması ve kompanzasyon sürecini geciktirmesi, histaminiklerin tam tersi bir etki sağlayacağını düşündürmektedir. Nitekim betahistin vestibüler kompanzasyonu hızlandırdığına dair insan ve hayvan çalışmaları mevcuttur.^{42,43} Bu mekanizmaya paralel bir mantıkla, betahistin insanlarda YFH'yi artırabileceği ve dolayısıyla ataklar dışında kullanımının mantıklı olabileceği düşünülerek çalışmamıza betahistin kullanan hastalar dahil edilmiştir.

Betahistin dihidroklorür vertigoda özellikle Meniere Hastalığı'nda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır ve vertigo atak sıklığını azaltmaktadır.^{44,45} Betahistin etki

mekanizması üzerine literatürde farklı görüşler vardır.^{46,47,48,49,50,51,52} Fakat vertigo tedavisindeki etki mekanizması hala açık değildir. Betahistin yapısal bir histamin analogu olup, santral histaminergic sistemde, zayıf post sinaptik H₁ reseptör agonisti ve etkili pre sinaptik H₃ reseptör antagonistidir. Ayrıca önemsizmeyecek derecede H₂ reseptör aktivitesi vardır.^{4,5} H₃ otoreseptörü inhibitör bir otoreseptördür ve histamin seviyesini otomatik feed-back (geri bildirim) mekanizması ile azaltmaktadır. Betahistin histaminergic etkisini özellikle pre sinaptik H₃ reseptörleri üzerine olan, antagonist etkisiyle yapmaktadır.⁵³ Betahistin serebral kanlanmayı ve vestibüler sistem kanlanmasını artırmaktadır.^{29,30,31,32} Ayrıca beyin sapında vestibüler nükleuslar üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu çalışmaların çoğunda betahistin vestibüler nükleuslar üzerine baskılayıcı etkisi bulunduğu görüşü hakimdir.^{45,51,54,55} Serafin ve ark. yaptığı bir hayvan çalışmasında ise histamin'in vestibüler nükleuslarda spontan uyarılmayı artırdığı bildirilmiştir.⁵⁶ Bizim çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, insanlarda betahistin YFH'yı artırdığını gösteren tek çalışmadır.

Betahistin Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay alamamıştır. Buna rağmen başta Avrupa ülkeleri olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır. FDA; tedavisinde dimenhidrinat gibi antihistaminik (H₁ reseptör antagonisti) ilaçların kullanıldığı vertigoda, histaminergic bir ilaç olan betahistin'in (H₁ reseptör agonisti) kullanımını doğru bulmamakta ve betahistin etki mekanizmasının net olmadığına inanmaktadır. Ayrıca Meniere Sendromu gibi spontan remisyonları bulunan bir hastalıkta ilaç etkinliğini değerlendirmenin de zor olduğunu savunmaktadırlar.³ FDA'nın betahistin tartışmasında; antihistaminik ve histaminiklerin aynı hastalığın tedavisinde kullanılmaması mantığı doğrudur. Bizim çalışmamıza göre de bu iki farklı grup aynı anda kullanılmamalıdır. Akut atak sırasında antihistaminik, ataklar arasında histaminik kullanılması ise, hastalığın farklı aşamalarında farklı tedavi kullanılması manasına gelir ve mantıklı görülmektedir.

Bizim çalışmamızda 3x24 mg betahistin kullanan hastalarda kalorik test sonrası ölçülen ortalama YFH 19,325 derece/sn olarak bulunurken, betahistin dozu 3x48mg'a yükseltilerek yapılan kalorik test sonrası ölçülen ortalama YFH 23,175 derece/sn'ye yükseldiği görülmüştür. Doz artışıyla meydana gelen YFH artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (P<0.001) Betahistin dozu 3x48mg'a yükseltilen hastalarda kalorik test sonrası ölçülen subjektif vertigo skorlamasında da anlamlı artış izlenmiştir.

Betahistin 3x48 mg kullanan hastalarda kalorik test esnasında oluşan vertigo daha yüksek seviyede hissedilmiştir. Betahistin 3x24 mg kullanımı devam edereken yapılan kalorik test esnasında subjektif vertigo grade değerleri daha çok 1 ve 2 iken (% 60), ilaç dozu 3x48 mg'a yükseltikten sonra tekrarlanan kalorik test esnasında grade değerleri, 3-4 veya 5'e (% 75) yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı (P=0.025) bulunmuştur. Bu ölçümler betahistin'in vestibüler sistem üzerinde aktive edici etkisi olduğunu ve vestibülo-okuler refleksi artırdığını destekler yöndedir. Buradan yola çıkarak betahistin'in vertigo atak döneminde anti-vertigo etki değil, vertiginöz etki yapacağı düşünülmelidir. Dolayısıyla betahistin'in akut atak dönemlerinde kullanımı önerilmemelidir. Oosterveld'in rotasyonel sandalye testi kullanarak yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızın aksine betahistin'in horizontal vestibulo-oküler refleksi anlamlı olarak azalttığı söylenmektedir.⁵⁷

Çalışmamız göstermiştir ki, betahistin kalorik test ile indüklenen YFH'yı artırmaktadır ve dolayısıyla vertigoyu artırmaktadır. Bizim çalışmamızda da Oosterveld'in çalışmasında da sonuçlar istatistikî olarak anlamlıdır. Bu durumda benzer çalışmalar başka laboratuvarlarda da yapılarak betahistin'in etkinliği konusundaki çelişki çözülmelidir.

Betahistin ve dimenhidrinatın karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında, bizim çalışmamızdan farklı olarak bu ilaçların akut vertigo tedavisindeki klinik etkinliklerini görmek amaçlanmıştır. Bu çalışmalarda; bir gruba düşük dozda betahistin (12 mg), diğer gruba ise dimenhidrinat (40 mg) ve kalsiyum kanal blokörü olan sinnarizin (20 mg) kombinasyonu günde üç kez verilerek hastalar klinik olarak karşılaştırılmıştır.^{58,59} Bu çalışmalarda dimenhidrinat ve sinnarizin kombinasyonunun akut vertigo tedavisinde betahistin'den daha iyi bir kontrol sağladığı ve hastaların vejetatif semptomlarının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca dimenhidrinat ve sinnarizin kombinasyonunun hem akut vertigo döneminde, hemde uzun dönem idame tedavisinde kullanılması önerilmiştir. Burada vestibülosüpressan olan dimenhidrinat ve sinnarizin kombinasyonunun akut vertigo atağında vertigo ve vejetatif semptomlarda betahistin'den daha iyi bir kontrol sağlanması çalışmamızı desteklemekle birlikte, biz betahistin'in atak döneminde vertigoyu ve vejetatif semptomlarını artıracığından, akut dönemde kullanılmamasını önermekteyiz. Yine antihistaminiklerin uzun dönem kullanımını, vestibüler kompanzasyonu geciktireceğinden önermemekteyiz. Bu

çalışmalara bakıldığında, betahistin alan hastalar ile kombinasyon tedavisi (dimenhidrinat ve sinnarizin) alan hastalar arasında kalorik testle indüklenen YFH'larında sadece minör değişiklikler gözleendiği söyleniyor ve YFH'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamıyor. Bunun nedeni betahistin düşük dozda verilmesi olabilir. Bizim çalışmamızda betahistin dozu 3x24 mg ile başlanıp 3x 48 mg'a çıkarılmaktadır, bahsedilen çalışmalarda ise düşük dozda (3x12 mg) betahistin verilmektedir. Ayrıca dimenhidrinat ve sinnarizin kombinasyonu ile betahistini karşılaştıran bir çalışmada, çalışmamızın aksine nistagmus frekansının tedavi süresince başlangıca göre azaldığı görülmektedir.⁶⁰ Fakat buradaki nistagmus frekansında meydana gelen azalmanın ilacın etkisinden çok, hastalığın akut evresinin düzelmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Strupp ve arkadaşlarının yüksek doz betahistin ile yaptığı çalışma da bizim çalışmamızı destekler bulgular elde edilmiştir, doz artışına paralel olarak betahistin etkinliğinin arttığı ve vertigo atak sıklığı ve şiddetinin azaldığı görülmüştür.⁶¹ Bu çalışmada dirençli Meniere Sendromu olan ve betahistin dozu 144mg/gün'e çıkarıldığı halde vertigo atak ve sıklığında azalma olmayan 11 hastaya yüksek doz betahistin verilerek (288-480 mg/gün arasında) vertigo atak sıklığı ve şiddeti aynı zamanda da yüksek doz betahistine bağlı oluşabilecek yan etki profili gözlenmiştir. Yüksek doz betahistin alan hastalarda vertigo atak sıklığının doz artışıyla paralel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Bu çalışma göstermektedir ki betahistin'in etkisi doz artışıyla artmaktadır. Yüksek doz betahistin alan hastalarda tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek kadar ciddi yan etkilerde görülmemiştir. Dört hastada gastrointestinal sistem rahatsızlığı, 1 hastada yorgunluk, 1 hastada tat alma bozukluğu izlenmiştir. Çalışmamızda 3x24mg betahistin kullanan hastalarda hiçbir yan etki gözlenmezken, 3x48 mg kullanan 2 hastada epigastrik ağrı ve dispepsi şikayetleri izlendi, fakat proton pompa inhibitörü takviyesi ile tedaviyi bırakmadan mide rahatsızlıklarının gerilediği görüldü.

Çalışmamız Strupp ve arkadaşlarının doz artışına paralel, betahistin etkisinin arttığı yönündeki görüşünü, destekler bulgular vermiştir. Ancak söz konusu çalışmada hastaların subjektif semptomları değerlendirilirken, bizim çalışmamızda objektif bir bulgu olan PKN YFH'yı değerlendirildiği için daha güvenilir veriler elde edildiği söylenebilir.

Sonuç olarak betahistin dimenhidrinat'ın aksine YFH'yı artırmaktadır ve bu etki doz artışıyla belirginleşmektedir. Aynı zamanda subjektif vertigo ölçümleri de dimenhidrinat kullanımı ile baskılanırken, betahistin'in dozunun artırılmasıyla yükselmiştir. Bu ölçüm subjektif olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değişimler göstermiştir. Buradan anlaşılıyor ki; dimenhidrinat vestibüler sistemi baskılayan, betahistin vestibüler sistemi aktive etmektedir. Her iki ilacında vertigo tedavisinde kullanılıyor olmasına rağmen birbirine zıt etkiler göstermesi bir paradoks gibi görünmesine karşın, bu aslında vertigonun karmaşık mekanizmasının atak döneminde ve atak dönemleri dışında tamamen farklı bir seyir izlemesinden kaynaklanmaktadır. Dimenhidrinat akut atak döneminde vestibüler sistemi baskılayıp sedasyon yaparak vertigoyu engellerken, betahistin ataklar arası dönemde vestibüler sistemi uyarıp, uyanıklığı ve dikkati artırıp santral ve vestibüler kompanzasyonu hızlandırarak etki etmektedir. Bu görüşü destekleyen ve betahistin'in kompanzasyon periyodunu hızlandırdığını gösteren insan ve hayvan çalışmaları olduğu gibi,^{42,43} dimenhidrinat'ın kompanzasyon periyodunu geciktirdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{38,40,41} Bu nedenle dimenhidrinat vertigo tedavisinde sadece akut dönemde tercih edilmeli ve olabildiğince kısa sürede ilaç bırakılmalıdır. Vestibüler sistemdeki etki mekanizmaları birbirinden farklı olan bu iki ilaç birlikte kullanılmamalı, akut atak döneminde dimenhidrinat gibi bir vestibülosüpressan kullanımı tercih edilip, ataklar arası dönemde betahistin kullanılmalıdır.

Bu çalışma bildiğimiz kadarı ile betahistin'in insanda PKN YFH'yı artırdığını gösteren ilk çalışmadır. Yüksek doz betahistin'in hastalar üzerindeki objektif etkisini ortaya koyarak vertigo tedavisindeki bazı tartışmalı konulara açıklık getirmektedir. İlerde bu konuyla ilgili yapılacak olan çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Bu çalışmada dimenhidrinatın YFH'yı baskıladığı görüldü.
- 2) Betahistin dimenhidrinatın aksine YFH'yı artırdığı ve bu etkinin doz artışıyla belirginleştiği görüldü.
- 3) Dimenhidrinat vestibüler sistemi baskılayıp sedasyon yaparak vertigoyu engellerken, betahistin vestibüler sistemi uyarıp, uyanıklığı ve dikkati artırıp santral kompanzasyonu hızlandırarak etki etmektedir.
- 4) Hem antihistaminiklerin, hemde histaminiklerin vertigo tedavisinde kullanılıyor olması bir paradoks gibi görünmesine karşın, bu aslında vertigonun karmaşık mekanizmasının atak döneminde ve atak dönemleri dışında tamamen farklı bir seyir izlemesinden kaynaklanmaktadır. Akut atak sırasında antihistaminik, ataklar arasında histaminik kullanılması ise, hastalığın farklı aşamalarında farklı tedavi kullanılması manasına gelir ve mantıklı görünmektedir. Vestibüler sistemdeki etki mekanizmaları birbirinden farklı olan histaminerjik betahistin ve antihistaminik dimenhidrinat birlikte kullanılmamalı, akut atak döneminde dimenhidrinat gibi bir vestibülosüpressan, ataklar arası dönemde ise betahistin kullanımı tercih edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. **Luxon L.** Comparison of assessment of caloric nystagmus by observation of duration and by electronystagmographic measurement of slow-phase velocity. *Institute of Laryngology and Otolology, London. Br J Audiol.* **1995** Apr;29(2):83-6.
2. **Stockwell CW.** *Vestibular function tests. In Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, edited by CW Cummings and Volume editor LE Harker. St. Louis, Toronto. CV Mosby Co. Vol:4, 2743-2763, **1986**
3. **Food And Drug Administration.** Pharmacy Compounding Advisory Committee. Advisory Committee Conference Room, 1066, 5630 Fishers Lane, Rockville, Maryland 20852. 1999 Erişim: (<http://fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/transept/3513t2.rt>) Erişim tarihi: 07.05.1999
4. **Laurikainen EA, Miller JM, Quirk WS, et al.** Betahistine-induced vascular effects in the rat cochlear. *Am J Otol* **1993**; 14: 24-30
5. **Laurikainen EA, Miller JM, Nuttall AL, et al.** The vascular mechanism of action of betahistine in the inner ear of the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **1998**; 255: 119-23
6. **Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Harker LA, Richardson MA, Schuller DE.** *Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi.*(2007) Cilt Dört Sayfa 3089-3110
7. **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi cilt 1* **1998**; sayfa: 3-17
8. **Koç C.** *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ve Baş-Boyun Cerrahisi* **2004** Sayfa 56
9. **Carey JP, Minor L, Naget GT:** dehissence or thinning of bone overlying the süperior semisircular canal in a temporal bone survey. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* **2000**; 126; 137-147.
10. **Money KE and others:** physical properties of fluids and structures of vestibular apparatus of the pigeon, *Am J Physiol* 220:140-147, **1971**
11. **Jaeger R, Takagi A, Haslwanter T:** Modeling the relation between head orientations and otolith response in humans, *Hear Res* 173:29, **2002**
12. **Kimura RS.** Experimental blockage of the endolymphatic duct and its effect on the inner ear of the guinea pig, *Ann Otol Rhino Laryngol* 86:176-184 **1967**.
13. **Herrera M and others:** The commissural nucleus of the inferior colliculus in the rabbit: a morphological study, *J hirnforsch* 6:671, **1987**
14. **Schneider EA,** A contribution to the physiology of the perilymph: I.the origin of the perilymph, *Ann Otol Rhinol, Laryngol* 83:76-83. **1974**
15. **Schiebe F, Haupt H:** Biochemical differences between perilymph, cerebrospinal fluid and blood plasma in the guinea pig. *Hear Res* 17:61-66, **1985**
16. **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**
17. **Lorente de No, R:** Anatomy of the eighth nerve: the central projection of the nerve endings of the internal ear, *Laryngoscope* 43:1-38, **1933**
18. **Barmack NH and others:** Vestibular primary afferent projection to the cerebellum of the rabbit, *J Comp Neurol* 327:521-534, **1993**

19. **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi cilt 1* **1998**; sayfa: 49-57
20. **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi cilt 2* **2002**; sayfa: 84-140
21. **Baloh RW, Honrubia V.** *Clinical neurophysiology of the vestibular system*. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis **1990**
22. **Stahle J, Wilbrand HF.** The temporal bone in patient's Meniere's diseases. *Acta Otolaryngol.* **1983**;95(1-2):81-94
23. **Savaş R.** *Temporal Kemığın Radyolojik İncelenmesi* iç: Ardiç F. Editör. Vertigo. İzmir Güven Kitabevi **2005**.s. 115-32.
24. **Silverstein H, Jackson LE.** Vestibular nevre section. *Otolaryngol Clin North Am.* **2002**;35(3):655-673
25. **Sills AN, Baloh RW, Honrubia.** Vestibular caloric testing. Results in normal subjects. *Ann Oto Rhinol. Laryngol.* **1977**: 86
26. **Baloh RW, Honrubia V.** *Clinical Neurophysiology of the vestibular system*. New York, Oxford University Pres. **2001**: 152-199
27. **Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masuho Y, Matsumoto S.** Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor referentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem* **2000**; 275:36781-36786.
28. **MacGlashan DJ.** **Histamine:** A mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* **2003**;112:53-59.
29. **Martinez DM.** The effect of Serc (betahistine hydrochloride) on the circulation of the inner ear in experimental animals. *Acta Otolaryngol* **1972**; 305 Suppl.: 29-47
30. **Snow JB, Suga F.** Control of the microcirculation of the inner ear. *Otolaryngol Clin North Am* **1975**; 8: 455-66
31. **Takeda N, Morita M, Kubo T, et al.** Histaminergic projection from the posterior hypothalamus to the medial vestibular nucleus of rats and its relation to motion sickness. In:GrahamMD,Kemink JL, editors. The vestibular system: neurophysiologic and clinical research. New York: Raven Press, **1987**: 571-80
32. **Laurikainen EA, Miller JM, Nuttall AL, et al.** The vascular mechanism of action of betahistine in the inner ear of the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **1998**; 255: 119-23
33. **Hart CW.** Caloric tests. *Otolaryngol Head Neck Surgery* **1984**;92:662-70.
34. **Pau HW, Sievert U, Just T, Wild W.** Heat radiation during caloric vestibular test: Thermographic demonstration in temporal bone experiments. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **2001**;110:1041-4.
35. **Schmid-Priscoveanu A, Bohmer A, Obzina H, Straumann D.** Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis. *J Assoc Res Otolaryngol* **2001**.
36. **Henriksson NG et al.** A Synopsis of the Vestibular System, september **1972**, Basle,switzerland.
37. **Kayan A.** Diagnostic tests of balance. *Scott-Brown's Otolaryngology*. 5th. Ed. Vol: 2, Butterworths London, **1987**
38. **Rascol O, Hain TC, Brefel C, Benazet M, Clanet M, Montastruc JL.** Antivertigo medications and drug-induced vertigo. *A pharmacological review.* **1995** Nov;50(5):777-91.
39. **Holtmann S, Clarke AH, Scherer H, Hohn M.** The anti-motion sickness mechanism of ginger. A comparative study with placebo and dimenhydrinate. *Acta Otolaryngol (Stockh)***1989**; 108: 168-174.

- 40. Mierzwinski J, Kazmierczak H, Pawlak-Osinska K, Piziewicz A.** The effect of betahistine on vestibular habituation: comparison of rotatory and sway habituation training. *Acta Otolaryngol* **2001**; 121: 610–615.
- 41. Hain TC, Uddin M.** Pharmacological treatment of vertigo. *CNS Drugs*. **2003**;17(2):85-100
- 42. Redon C, Lopez C, Bernard-Demanze L, Dumitrescu M, Magnan J, Lacour M, Borel L.** Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. *J Clin Pharmacol*. **2011** Apr;51(4):538-48. Epub 2010 Oct 12.
- 43. Tighlited B, Leonard J, Lacour M.** Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. *J Vestib. Res.* **1995** 5, 53-56
- 44. Frew IJC, Menon GN.** Betahistine dihydrochloride in Meniere's disease. *Postgrad Med J.* **1976**;52:501-503.
- 45. Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, Fattori B, Malannino N, Maiolino L, Mora R, Ottoboni S, Pagnini P, Leprini M, Pallestrini E, Passali D, Nuti D, Russolo M, Tirelli G, Simoncelli C, Brizi S, Vicini C, Frasconi P.** Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (**2003**) 260 :73–77
- 46. Massimo Barresib, Luca Bruschinia, Guido Li Volsib, Diego Manzonina** Effects of betahistine on the spatiotemporal response properties of vestibulospinal neurons to labyrinthine volleys. *European Journal of Pharmacology* 515 (**2005**) 73 – 82.
- 47. Timmerman H.** Pharmacotherapy of vertigo: Any news to be expected ? *Acta Otolaryngol* (Stockh) **1994**:Suppl 513:28-32
- 48. Kingma H, Bonink M, Meulenbroeks A, Konijnenberg H.** Dose-dependent effect of betahistine on the vestibulo-ocular reflex: a double-blind placebo controlled study in patients with paroxysmal vertigo. *Acta Otolaryngologica* **1997**;117(5):641-6
- 49. Halmagyi GM.** Vertigo and vestibular disorders. in (Eadie JM, Ed) *Drug Therapy in Neurology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, **1992**, p383.
- 50. Botta L.; Mira E.; Valli S.; Perin P.; Zucca G.; Valli P.** *Acta Oto-Laryngologica*, Volume 118, Number 4, 30 July **1998** , pp. 519-523(5).
- 51. Chavez H, Vega R, Valli P, Mira E, Benvenuti C, Guth PS, Sotto E.** Action Mechanism in the Vestibular End Organs. *Acta Otorhinolaryngol ital Suppl.* 66,8-15, **2001**.
- 52. Dziadziola JK, Laurikainen EL, Rachel JD, Quirk WS.** Betahistine increases vestibular blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **1999** Mar;120(3):400-5.
- 53- Van Cauwenberge P, De Moor SEG.,** Physiopathology of H3-receptors and Pharmacology of Betahistine, *Acta otolaryngol (stockh)* **1997**; Suppl 526:43-46
- 54. González CM, González F M, Trinidad A, Ibáñez A, Pinilla M, Ruiz-Coello AM, Valiente AR, López-Cortijo C.** Medical management of Ménière's disease: a 10-year case series and review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (**2010**) 267:1371–1376
- 55. Unemoto H, Sasa M, Kishimoto T, et al.** Effects of betahistine on polysynaptic neurons in the lateral vestibular nucleus. *Arch Otorhinolaryngol* **1982**; 236(3):229-36
- 56. Serafin M, Khateb A, Vibert N, Violal PP, Mühlethaler M.** Medial vestibular nucleus in the guinea-pig: Histaminergic receptors. I. An in vitro study. *Exp Brain res* **1993**; 93 242-8.
- 57. Oosterveld WJ.** Effect of betahistine dihydrochloride on induced vestibular nystagmus: a double blind study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* **1987** Apr;12(2):131-5.

- 58. Novotný M, Kostrica R.** Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Ménière's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J.* **2002**;8(2):115-23.
- 59. Hahn A, Sejna I, Stefflova B, Schwarz M, Baumann W.** A fixed Combination of Cinnarizine/Dimenhydrinate For the Treatment of Patients with Acute Vertigo Due to Vestibular Disorders. *Clin Drug Investig.* **2008**;28(2):89-99.
- 60. Cirek Z, Schwarz M, Baumann W, Novotny M.** Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate versus Betahistine in the Treatment of Otogenic Vertigo : A Double-Blind, Randomised Clinical Study. *Clin Drug Investig.* **2005**;25(6):377-89.
- 61. Lezius F, Adrion C, Mansmann U, Jahn K, Strupp M.** High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Ménière's disease: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **2011** Aug;268(8):1237-40. Epub 2011 May 29.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : **Muhammed Dağkiran**

Medeni Durumu : **Evli**

Adres : **Süleyman Demirel bul. 71539 sok.
Serdar apt. No:7 Adana**

Telefon : **0532 2078522 – 0505 7024067**

Faks : **0322 338 6527**

E-mail : **muhammeddagkiran@gmail.com**

Mezun Olduğu Fakülte, Yıl : **Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi-2005**

Dernek Üyelikleri : **Çukurova Kulak Burun Boğaz Derneği**

Yabancı Dil : **İngilizce**