



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOğAZ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**HAYVANLARDA OLUşTURULAN HİPOTİROİDİZM MODELİ İLE İ
KULAKTA ENDOLENFATİK HİDROPS ARASINDAKİ
İLİşKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Gizem Meral Kantarci

İSTANBUL / 2023



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOğAZ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**HAYVANLARDA OLUşTURULAN HİPOTİROİDİZM MODELİ İLE
İÇ KULAKTA ENDOLENFATİK HİDROPS ARASINDAKİ
İLİşKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Gizem Meral Kantarci

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmet Sürmeli**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Gizem Meral Kantarci

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde birlikte çalışma şansı yakaladığım, engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Akif Kılıç'a,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesini bizlerle paylaşan, bilimsel bakış açısı kazandıran, tüm içtenliğiyle her an yanımda olan ve öğrettikleri ile yoluma devam edeceğim kıymetli hocam Prof. Dr. Ayşe Aslı Şahin Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde yoğun emeği olan, tez sürecinde büyük desteğini aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Sürmeli'ye,

Kulak Burun Boğaz hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, uzmanlık eğitimimde sürekli bana yol gösteren, her zaman değerli yardımlarını gördüğüm ve bilgilerinden faydalandığım Op. Dr. Ahmet Adnan Cırık, Doç. Dr. Burak Karabulut, Doç. Dr. İldem Deveci , Op. Dr. İrfan Küçük, Doç. Dr. Özgül Gergin Tinay, Doç. Dr. Serap Şahin Önder, Op. Dr. Yaşar Kemal Duymaz, Doç. Dr. Kadri İla, Op. Dr. Anıl Hışmi, Op. Dr. Türkan Kıncır ve Op. Dr. Semih Yazla'ya teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Daima desteklerini yanımda hissettiğim ve birlikte çalışma zevkini yaşadığım Op. Dr. Şamil Şahin, Op. Dr. Betül Aktaş Kipoğlu, Op. Dr. Birsan Erzincan, Op. Dr. Burak Erkmen, Op. Dr. Arzu Tarlanova Ekiji, Op. Dr. Fatih Savran, Op. Dr. Gözde Günay, Op. Dr. Begüm Yılmaz, Op. Dr. Büşra Balcıoğlu, Dr. Ahmet Deveci, Dr. Ferhat Küçük, Dr. Şeyma Akgün Bostancı, Dr. Furkan Bayram, Dr. Hüseyin Çubuk, Dr. Yeşim Esen Yiğit, Dr. Alp Yüce ve tüm asistan arkadaşlarıma, KBB Anabilim Dalının sorumlu hemşiresi Neslihan Ersin ve görevli tüm hemşire ve çalışanlarına şükranlarımı sunarım.

Çalışmamızda bize özveriyle yardım eden ve desteğini esirgemeyen Dr. Elif Gelenli Dolanbay ve Doç. Dr. Eray Metin Güler'e teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili annem Zinnet Meral'e, babam Mehmet Meral'e, kardeşlerim Sinem Meral, Mert Meral'e ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Miraçhan ve canım kızım Asya'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gizem Meral Kantarci / İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İÇ KULAK EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2. İÇ KULAK ANATOMİSİ.....	4
2.2.1. Kemik Labirent.....	5
2.2.2. Membranöz Labirent	6
2.3. İÇ KULAK KANLANMASI.....	8
2.4. VESTİBÜLER SİSTEM FİZYOLOJİSİ	8
2.4.1. Semisirküler Kanallar	8
2.4.2. Otolitik Organlar	10
2.4.3. Vestibüler Sinir	11
2.4.4. Vestibüler Nukleus	11
2.5. RAT İÇ KULAK ANATOMİSİ	12
2.6. ENDOLENFATİK HİDROPS	13
2.6.1. Endolenfatik Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi	13
2.6.2. Patogenez	13
2.6.3. Etiyoloji	15
2.6.3.1. İntrensek Nedenler	15
2.6.3.2. Ekstresek Nedenler	15
2.7. MENİERE HASTALIĞI	16
2.7.1. Tarihçe	16
2.7.2. Epidemiyoloji	16
2.7.3. Tanı	17

2.8. HİPOTİROİDİ	18
3. MATERYAL VE METOD.....	19
3.1. DENEY GRUPLARI	19
3.2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	20
3.3. CERRAHİ İŞLEM	21
3.4. DENEYİN SONLANDIRILMASI.....	22
3.5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	23
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	29
4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	31
4.2.1. Tiroid Doku Değerlendirmesi	31
4.2.2. Reissner Membranının Değerlendirilmesi	32
4.2.3. Vestibüler Hidrops Değerlendirmesi	34
4.2.4. Stria Vaskülaris Değerlendirmesi	36
4.2.5. Utrikuler Makula Değerlendirmesi	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47
8. ÖZGEÇMİŞ	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAO-HNS: Amerikan Kulak Burun Boğaz - Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi

AICA: Anterior inferior serebellar arter

ABR: İşitsel beyin sapı yanıtı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CaCL₂: Kalsiyum klorür

CMV: Sitomegalovirüs

dB: Desibel

ELİSA: Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HSV: Herpes simpleks virüsü

IL-1 alfa: İnterlökin-1 alfa

IL-1 beta: İnterlökin-1 beta

IL 8: İnterlökin 8

Maks: Maksimum

Min: Minimum

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MR: Manyetik rezonans

RAI: Radyoaktif iyot

SSK: Semisirküler kanal

sT₄: Serbest tiroksin

Tg-Ab: Anti-tiroglobulin antikoru

TNF alfa: Tümör nekroz faktörü alfa

TPO-Ab: Anti-tiroperoksidaz antikoru

TR-Ab: Anti-TSH reseptör antikoru

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimule edici hormon

T₄: Tiroksin

VEMP: Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel

VZV: Varisella zoster virüsü

3-D: 3 boyutlu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: 2015 Meniere Hastalığı Tanı Kriterleri

Tablo 2: Manuel doku takibi

Tablo 3: Hematoksilen Eozin Boyama Tekniğı

Tablo 4: Reissner membranının değerdendirilmesi

Tablo 5: Stria vaskülarisin değerdendirilmesi

Tablo 6: Vestibüler hidropsun değerdendirilmesi

Tablo 7: Utrikuler makulanın değerdendirilmesi

Tablo 8: TSH Serum Ölçümleri

Tablo 9: Serbest T4 Serum Ölçümleri

Tablo 10: Reissner membranının değerdendirilmesi

Tablo 11: Vestibüler hidrops deerlendirmesi

Tablo 12: Stria vaskülaris değerdendirmesi

Tablo 13: Utrikuler makula değerdendirmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Otik vezikül gelişim aşamaları

Şekil 2: Membranöz labirent gelişimi

Şekil 3: Spiral organ ve perilenfatik boşluk gelişimi

Şekil 4: Kemik labirent içerisinde membranöz labirent

Şekil 5: Semisirküler kanalların baş ile oryantasyonu

Şekil 6: Utrikuler ve sakküler makulanın yapısal organizasyonu

Şekil 7: A: Ratlarda kemik labirent B: Ratlarda membranöz labirent

Şekil 8: Operasyon öncesi ve sonrası TSH serum ölçümleri

Şekil 9: Operasyon öncesi ve sonrası serbest T4 serum ölçümleri



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: A: Ratlardan kan alınması B: Kan örneklerinin santrifüj edilmesi

Resim 2: A: Trakea ekspozisyonu B: Tiroidektomi sonrası C: İnsizyon hattının kapatılması D: Tiroid dokusu

Resim 3: A: Perfüzyon fiksasyon işlemi B: Başın ayrılması C: Temporal kemik medial yüzü D: Temporal kemik lateral yüzü

Resim 4: Tiroid dokusu histopatolojik görüntüleri

Resim 5: Kontrol grubu koklea kesiti

Resim 6: Sham grubu koklea kesiti

Resim 7: Tiroidektomi grubu hafif derece hidrops

Resim 8: Tiroidektomi grubu reissner membranı rüptürü

Resim 9: Tiroidektomi grubu reissner membranında kalınlaşma

Resim 10: Sakkül ve utrikul olması gereken boyutta, membranlar intakt

Resim 11: Evre 2 vestibüler hidrops

Resim 12: Evre 2 vestibüler hidrops

Resim 13: Evre 3 vestibüler hidrops

Resim 14: İntermediate hücrelerde büzülme yok

Resim 15: Hafif derece büzülme

Resim 16: Orta derece büzülme

Resim 17: Utrikuler makula değerlendirmesi (1,2,4 ve 6)

Resim 18: Utrikuler makula değerlendirmesi (1,3 ve 5)

Resim 19: Utrikuler makula değerlendirmesi (1 ve 4)

Resim 20: Utrikuler makula değerlendirmesi (7)

ÖZET

AMAÇ: Endolenfatik hidrops, endolenfin membranöz labirent içerisinde birikmesine bağlı oluşan basınç değişimi ve buna eşlik eden ataklar halinde ortaya çıkan epizodik vertigo, kulak çınlaması, dalgalı işitme kaybı ve kulakta dolgunluk ile karakterize bir iç kulak hastalığıdır. Çalışmamızda, ratlarda oluşturulan hipotiroidizm modeli ile iç kulakta endolenfatik hidrops arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma 12 adet erkek Wistar Albino türü rat ile gerçekleştirildi. Ratlar uygulanacak işleme göre 3 gruba ayrıldı. Her bir grupta; 4 adet rat yer aldı. Grup 1'e tiroidektomi işlemi uygulandı. Grup 2, sham grubu olarak belirlendi. Grup 3, kontrol grubu olarak belirlendi. Operasyon öncesi ve operasyondan 15 gün sonra tüm ratlardan juguler venden kan alındı. Rat serum TSH ve T4 düzeyleri Elisa kiti kullanılarak ölçüldü. Ratlar 28 günlük izlem süresinin sonunda sakrifiye edildi ve çalışma sonlandırıldı. Temporal kemik kesitlerinde; reissner membranı, stria vaskülaris, vestibüler alan (utrıkul ve sakkül) ve utriküler makula endolenfatik hidrops açısından değerlendirildi. Her örneğin değerlendirilmesinde, en az 10 kesit incelendi ve incelenen dokular ışık mikroskobu ile görüntülendi. Reissner membranı, stria vaskülaris ve vestibüler alana ait bulgular için skorlama yapıldı. Utriküler makula için belirtilen histopatolojik bulguların mevcudiyeti değerlendirildi. Bulgular istatistiksel olarak incelendi.

BULGULAR: Reissner membranının hidrops açısından değerlendirilmesinde; Grup 1'deki kesitlerin 16'sında hafif derece hidrops, 18'inde orta derece hidrops, 6'sında ağır derece hidrops saptandı. Grup 2 ve Grup 3'te histopatolojik değişiklik görülmedi. Grup 1'deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$). Stria vaskülaris değerlendirmesinde; Grup 1'deki kesitlerin 26'sında hafif derece büzülme, 14'ünde orta derece büzülme saptandı. Preperatlarda ağır büzülme görülmedi. Grup 2 ve Grup 3'te histopatolojik değişiklik saptanmadı. Grup 1'deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$). Vestibüler hidrops değerlendirmesinde; Grup 1'deki kesitlerin 24'ünde 2.derece hidrops, 16'sında 3.derece hidrops saptandı. Preperatlarda 1.derece hidrops görülmedi. Grup 2 ve Grup 3'te histopatolojik değişiklik saptanmadı. Grup 1'deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$). Utriküler makula değerlendirmesinde; Grup 1'de silyalarda silinme, saçlı hücrelerde silinme, saçlı hücrelerde azalma, membranda rüptür, stromal ödem, stromal ayrılma ve kollaps gibi histopatolojik değişiklikler saptandı. Grup 2 ve

grup 3'te histopatolojik değişiklik saptanmadı. Grup 1'deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$).

SONUÇ: Yaptığımız çalışmada hipotiroidizm ile endolenfatik hidrops arasında anlamlı ilişki saptadık. Endolenfatik hidrops olgularında hipotiroidi açısından tarama yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: endolenfatik hidrops, Meniere hastalığı, hipotiroidizm



ABSTRACT

OBJECTIVES: Endolymphatic hydrops is an inner ear disease characterized by pressure changes due to the accumulation of endolymph in the membranous labyrinth, accompanied by episodic vertigo, tinnitus, fluctuating hearing loss and ear fullness. In our study, we aimed to investigate the relationship between endolymphatic hydrops in the inner ear and hypothyroidism model in rats.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed with 12 male Wistar Albino rats. The rats were divided into 3 groups according to the procedure. There were 4 rats in each group. Thyroidectomy was performed in group 1. Group 2 was determined as the sham group. Group 3 was designated as the control group. Blood was collected from the jugular vein of all rats before and 15 days after the operation. Rat serum TSH and T4 levels were measured using Elisa kit. The rats were sacrificed at the end of the 28-day follow-up period and the study was terminated. In temporal bone sections; reissner's membrane, stria vascularis, vestibular area (utricle and sacculus) and utricular macula were evaluated for endolymphatic hydrops. In the evaluation of each specimen, at least 10 sections were examined and the examined tissues were visualized by light microscopy. Scoring was performed for the findings of Reissner's membrane, stria vascularis and vestibular area. The presence of histopathologic findings for the utricular macula was evaluated. The findings were analyzed statistically.

RESULTS: In the evaluation of Reissner's membrane for hydrops, mild hydrops was found in 16, moderate hydrops in 18, and severe hydrops in 6 of the sections in Group 1. No histopathologic changes were observed in Group 2 and Group 3. The changes in Group 1 were statistically significantly higher ($p<0.001$). In the evaluation of stria vascularis, 26 of the sections in Group 1 showed mild shrinkage and 14 showed moderate shrinkage. No severe contraction was observed in the preparations. No histopathologic changes were detected in Group 2 and Group 3. The changes in Group 1 were statistically significantly higher ($p<0.001$). In the evaluation of vestibular hydrops, grade 2 hydrops was detected in 24 sections and grade 3 hydrops was detected in 16 sections in Group 1. Grade 1 hydrops was not observed in the preparations. No histopathologic changes were detected in Group 2 and Group 3. The changes in Group 1 were statistically significantly higher ($p<0.001$). In the evaluation of the utricular macula, histopathologic changes such as erasure of cilia, erasure of hairy cells, decrease in hairy cells, rupture of membrane, stromal edema, stromal separation and collapse were found in group

1. No histopathologic changes were detected in group 2 and group 3. The changes in group 1 were statistically significantly higher ($p<0.001$).

CONCLUSIONS: In our study, we found a significant relationship between hypothyroidism and endolymphatic hydrops. We recommend screening for hypothyroidism in cases of endolymphatic hydrops.

Keywords: endolymphatic hydrops, Meniere's disease, hypothyroidism



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meniere hastalığı; idiyopatik endolenfatik hidropsun eşlik ettiği, dakikalar veya saatler süren epizodik vertigo, fluktuant sensörinöral işitme kaybı, etkilenen kulakta tinnitus, basınç veya dolgunluk gibi semptomlarla karakterize bir iç kulak hastalığıdır (1). Hastalığın etiyolojik ve patofizyolojik aşamalarını aydınlatmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Ancak halen kesin bir sonuca varılamamıştır. Hastalığın klinik özelliklerinin bireyler arasında değişiklik göstermesi, hastalığın etiopatogenezinin de multifaktöriyel olduğunu göstermektedir (1). Meniere hastalığının muhtemel etiyolojileri içerisinde otoimmünite, alerji, metabolik bozukluklar, hormonal bozukluklar ve genetik nedenler sayılabilir.

Temporal kemikler üzerinde yapılan birçok histopatolojik araştırmalar sonucunda endolenfatik hidropsun, Meniere hastalığının histolojik belirtici olduğu sonucuna varılmıştır (2). Endolenfatik hidropsun; iyon homeostazı ile odyolojik ve vestibüler fizyolojiyi bozan aşamaların altındaki sebep olabileceği düşünülmektedir (3). Ayrıca endolenfatik hidrops, diğer hastalıklara sekonder olarak da gelişebilen bir durumdur (4).

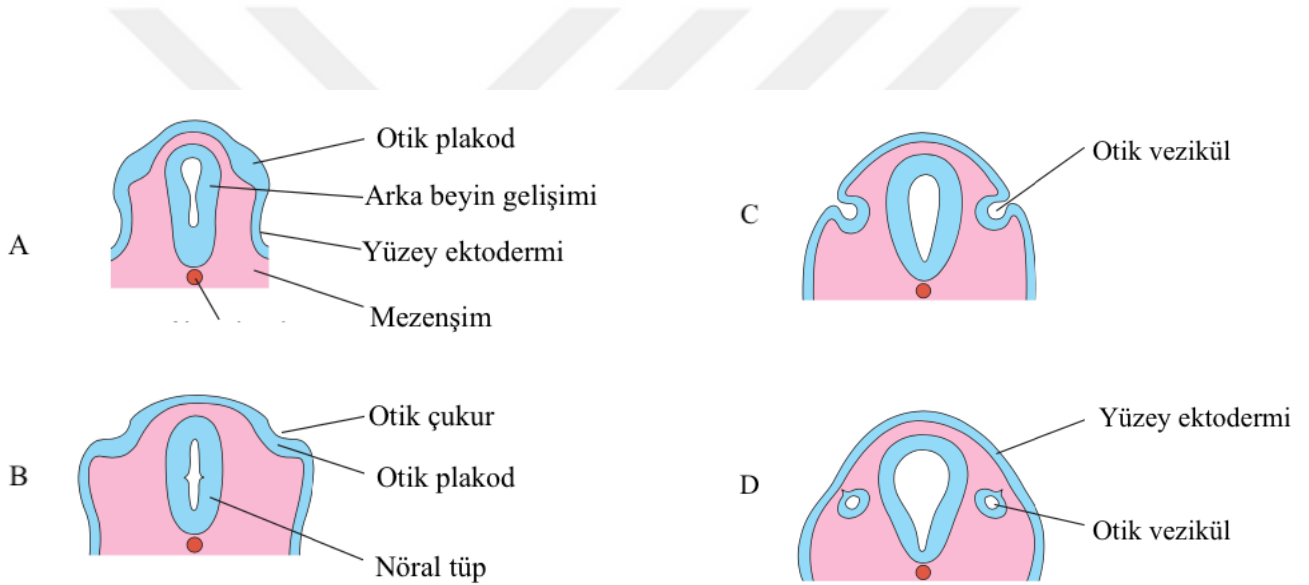
Meniere hastalığının etkilediği anatomik yapıların örneklenememesinden kaynaklı, neden olduğu yapısal ve işlevsel bozuklukların aydınlanabilmesi amacıyla hayvan modellerini kullanım ihtiyacı doğabilmektedir (1). Hayvan çalışmaları, görüntüleme teknolojileri, histolojik yöntemlerle birlikte alerji, immünoloji, endokrinoloji ve genetik alanındaki gelişmeler hastalığın oluşum mekanizmasını daha iyi anlamamıza katkı sağlayacaktır (2). Bu ilerlemelerin neticesinde nedene yönelik tedavilerin de gündeme geleceği düşünülmektedir (5).

Meniere hastalarında; alerji, hipotiroidizm gibi hormonal bozukluklar, koroner kalp hastalıkları, psikiyatrik problemler ve migren gibi çeşitli komorbiditeler toplum geneline kıyasla daha sık görülmektedir (6–8). Önceki araştırmalarda, hipotiroidizm ve Meniere hastalığı arasında ilişki bulunmuştur. Ancak etki mekanizması hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Hipotiroidi hastalarında düzensiz metabolik durumun, otoimmünite ile ilgisi olmayan ayrı bir Meniere hastalığı etiyolojisi olabileceği konusunda tartışmalar mevcuttur. Bu çalışmada düzensiz tiroid hormon seviyelerinin hastalığın oluşumunda nasıl bir rol oynadığını ve hipotiroidizm ile endolenfatik hidrops arasındaki ilişki varlığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İÇ KULAK EMBRİYOLOJİSİ

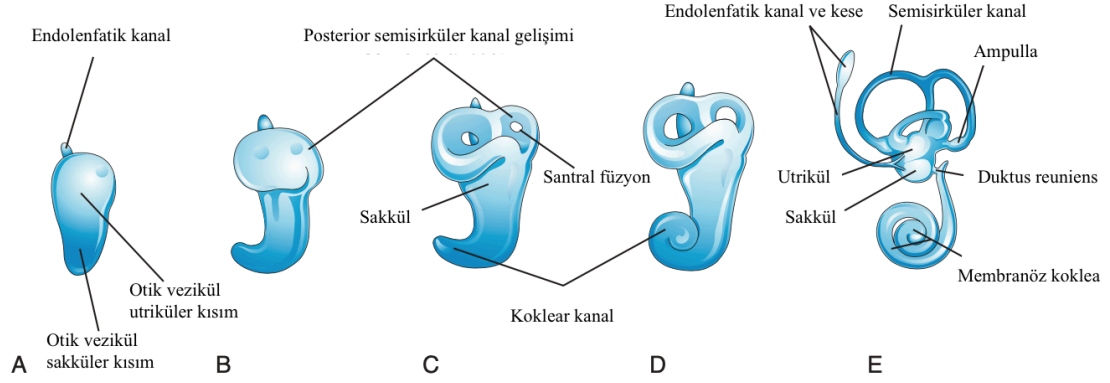
İç kulak, kulağın üç bölümü arasında ilk gelişen bölümdür. Dördüncü gestasyonel haftanın başlarında rhombensephalonun kaudal kısmı olan myelensefalonun her iki tarafındaki yüzey ektoderminin kalınlaşması ile otik plakod ortaya çıkar. Otik plakod içe doğru çökerek önce otik çukur'u meydana getirir. Ardından yüzey epitelinden ayrılarak membranöz labirentin öncüsü olan otik vezikül'ü (otokist) oluşturur. Otik vezikül dorsal ve ventral bölümlere ayrılır. Otik vezikülün ventral kısmından duktus koklearis ve sakkülüs, dorsal kısmından utrikulus, semisirküler kanallar ve endolenfatik duktus gelişir (9).



Şekil 1: Otik vezikül gelişim aşamaları

Otik vezikülün utrikuler bölümünden üç adet disk benzeri divertikül belirir. Divertiküllerin merkezi santral epitel füzyonu ile kaybolur ve böylece semisirküler kanallar ortaya çıkar. Gelişimin aynı aşamasında, gelecekteki utriküler ve sakküler makulaları içerecek olan vestibül de genişler (10). İlk olarak altıncı haftada superior semisirküler kanal gelişimi tamamlanır. Daha sonra sırasıyla posterior ve lateral semisirküler kanal gelişir. Her bir semisirküler kanalın ucunda ampulla adı verilen krista ampullaris içeren lokalize dilatasyonlar oluşur. Kristalar, vestibüler sinir dallarının girdiği ampullar duvarlarından gelişir. Kanallar oluşup genişledikçe ampulla genişler ve altıncı haftada kristalar iyi tanımlanmış yapılar olarak farklılaşmıştır. Bu sırada vestibülde, utrikuler makulayı sakküler makuladan ayıran bir yarık da

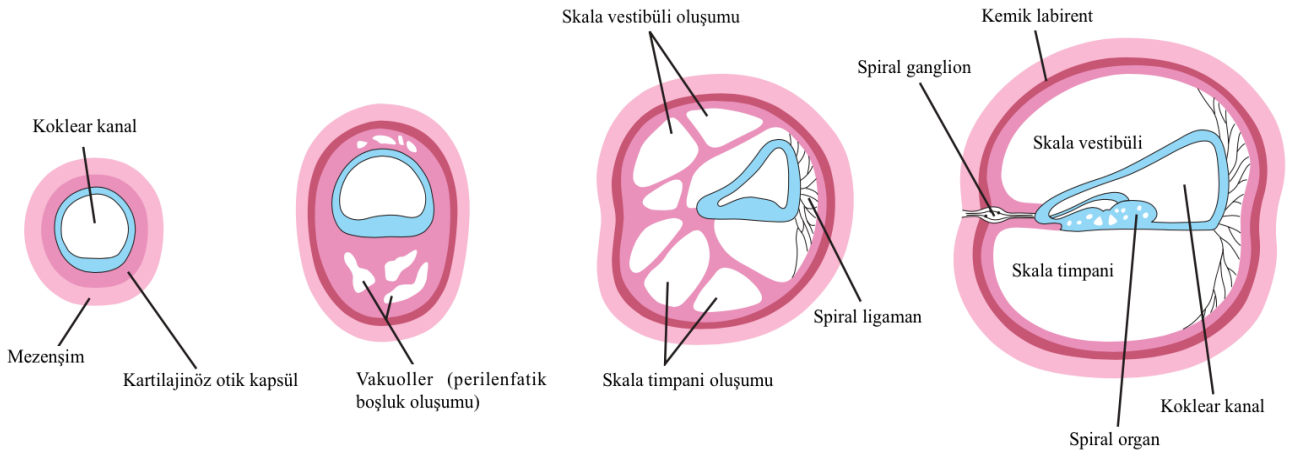
oluşur. Özelleşmiş reseptör alanları; ampulla (krista ampullaris), utrikul ile sakkülde (makula) farklılaşır (9,10).



Şekil 2: Membranöz labirent gelişimi

Koklea; otik vezikülün ventral kısmından tübüler bir divertikül (koklear kanal) şeklinde oluşur. Sekiz ve dokuzuncu hafta arasında dönmeye başlar (11,12). Onuncu haftaya gelindiğinde koklea 2.5 tam dönüşünü tamamlar (10). Otitik vezikülü çevreleyen mezenşimdeki TBX 1 ekspresyonu retinoik asit aktivitesini kontrol ederek koklear kanal oluşumunu düzenler (9). Sakküler makula ile gelişmekte olan koklea arasındaki ilk daralma sonucunda duktus reuniens oluşur.

Otitik vezikül etrafındaki mezenşim önce hiyalen kartilajinöz bir yapıya dönüşür. Membranöz labirent genişledikçe, kıkırdak otik kapsülde vakuoller ortaya çıkar ve kısa süre içerisinde birleşerek perilenfatik boşluğu oluşturur. Koklear kanal ile ilişkili olan perilenfatik boşluk, skala timpani ve skala vestibuli olmak üzere iki bölüm geliştirir. Kıkırdak otik kapsül daha sonra ossifiye olarak iç kulağın kemik labirentini oluşturur (9).



Şekil 3: Spiral organ ve perilenfatik boşluk gelişimi

Endolenfatik kese utrikulusdan çıkan bir divertikül şeklinde gelişir. Kesenin oluşumu rombomer 5 ve 6 hücreleri tarafından salgılanan fibroblast büyüme faktörü 3 tarafından regüle edilir (13).

Otik vezikül oluşurken, yani 3.haftada fasiyal ve vestibülokoklear sinirlerin öncüsü olan fasioakustik primordium ortaya çıkar. Daha sonra bu primordiumdan ayrılan, otik vezikül ektoderminden köken alan vestibülokoklear ganglion meydana gelir. Gangliondan çıkan sinir lifleri hedef organlarına doğru uzamaya başlar. Otik vezikül bölümlerine ayrılırken eş zamanlı olarak ganglion da superior ve inferior bölümlerine ayrılır. Superior bölümden çıkan lifler superior ve lateral semisirküler kanal kristası ile utrikulus makulasının, inferior bölümden çıkan lifler ise posterior semisirküler kanal kristası ile sakkulus makulasının inervasyonunu sağlar (13). İç kulak fetal dönemin ortasında (20-22 hafta) yetişkin boyutuna ve şekline ulaşır (9).

2.2. İÇ KULAK ANATOMİSİ

İç kulak, temporal kemiğin petröz apeksinde bulunur. Kemik (osseöz) ve membranöz (zar) labirent olmak üzere iki bölümden oluşur.

2.2.1. Kemik Labirent

Kemik labirent; koklea, vestibül ve semisirküler kanallar olmak üzere 3 kısımda incelenir.

Kemik semisirküler kanallar: Superior, posterior ve lateral olmak üzere üç adettir ve yapılan çalışmalar birbirleriyle olan açılanmanın 100° olduğunu göstermektedir (14). Superior semisirküler kanal; petröz kemiğin uzun aksına transvers şekilde uzanır ve internal akustik kanal ile 60° lik açı yapar(15). Bu kanalın en sık orta kranial fossaya bakan ve superior petrozal sinüs ile temas ettiği bölgede görülür; %0,5 oranında dehisans ile %1,4 oranında da belirgin incelmeye ile karşılaşılabilir (16). Posterior semisirküler kanal; petröz kemiğin posterior yüzüne paralel olarak bulunur. Lateral (horizontal) semisirküler kanal; superior ve posterior semisirküler kanal arasında yerleşmiştir (15). Baş nötral pozisyonda iken horizontal düzlem ile 30° açı yapar (13). Lateral kanalın utrikulusa açılan iki ucu bulunur. Diğer iki semisirküler kanal ise birer uçla utrikulusa açılırken, diğer uçları birleşerek ortak krus oluşturur ve utrikulusa açılırlar (13) . Semisirküler kanalların utrikulusa yakın ve daha geniş olan bölümüne “ampulla” denir.

Vestibül: Orta kulağın medial duvarı ile internal akustik kanalın fundusu arasında bulunan; yaklaşık 6 mm boyunda, 3 mm çapında bir kavitedir. Lateral duvarı fenestra ovale (oval pencere) ve fenestra rotunda (yuvarlak pencere) aracılığıyla timpanik kaviteye komşudur (15). Medial duvar anteroinferiorunda sakkülün yerleştiği sferik reses, posterosuperiorunda utrikulusun yerleştiği eliptik reses bulunur. Eliptik reses posteriorunda aquaduktus vestibulinin açıldığı delik vardır. Bu deliğinde altında koklear reses adı verilen alanın dibinde duktus koklearisin başlangıç kısmı bulunur. Anterior duvar ise kokleanın skala vestibuli kısmı ile komşuluk yapar. Vestibülün superior ve posterior duvarlarında semisirküler kanalların açıldığı delikler bulunur (17).

Kemik koklea: Vestibülün önünde yerleşmiştir. İnternal karotid arterin dirseğinden ortalama 2 mm uzaklıkta yer alır (18). Erişkin bir insanda; yaklaşık uzunluğu 42 mm olup; 2,5 dönüşlük bir sarmal yapar (19). Modiolus adı verilen koni şeklindeki bir eksen etrafında yerleşmiştir. Koklea içindeki spiral kanal; lamina spiralis ossea adı verilen yarım kemik bölme ile ikiye ayrılır. Üstteki kısım skala vestibuli, alttaki kısım skala timpani olarak adlandırılır. Skala vestibuli ve skala timpani kokleanın tepesinde helikotrema adı verilen yerde birleşirler (20).

Akuaduktus vestibuli: Vestibülün medial duvarından başlayarak petröz kemiğin posterior yüzüne doğru seyreterek fossa subarkuata adı verilen çukurlukta sonlanır. Bu kanalın

içinde uzunluğu 10-12 mm olan endolenfatik duktus yer alır. Fossa subarkuatada ise endolenfatik kese yer alır (17).

Akuaduktus koklea: Skala timpaniden başlayarak petröz kemik inferiorunda subaraknoid aralığa açılır. Bu kanalın içinde duktus perilenfatikus yer alır.

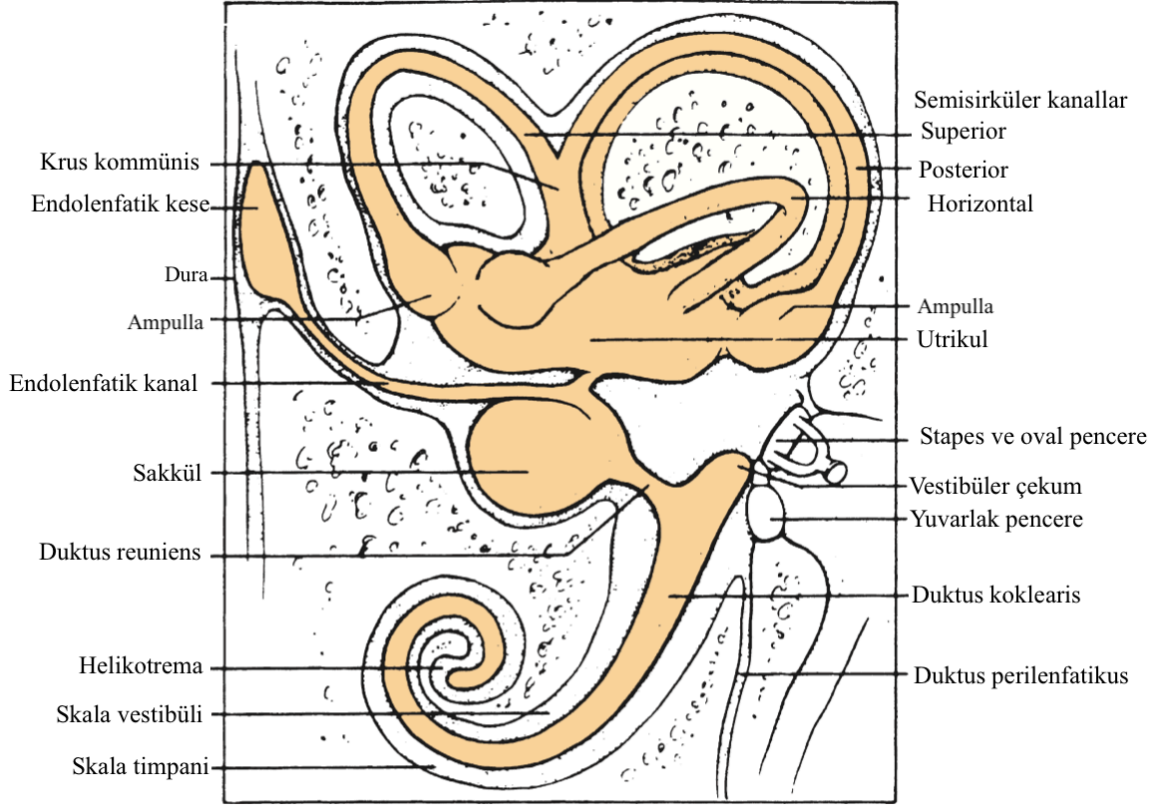
Kemik labirent içerisinde; perilenf adı verilen sıvı vardır. Ekstraselüler sıvı içeriği ile benzer; sodyum konsantrasyonu yüksek, potasyum konsantrasyonu düşüktür (15).

2.2.2. Membranöz Labirent

Membranöz labirent; 3 kısımda incelenir. Koklea, otolitik organlar ve üç adet semisirküler kanal vardır.

Duktus koklearis: Vestibulumun koklear reses bölümünden başlar ve kanalis spiralis koklea içerisinde 2.5 tur yaparak kokleanın apeksindeki çekum kupula olarak adlandırılan noktada sonlanır (20). Duktus reuniens ile sakkülle birleşir. Kanalis spiralis kokleanın lateral yan duvarı ile spiral lamina serbest ucu arasında diagonal olarak uzanan “reissner membranı” ve direkt olarak uzanan “baziler membran” ismi verilen yapılar bulunur. Koklear kanalın superior duvarını “reissner membranı” oluşturur ve skala vestibuliden ayırır. Lateral duvar; “ligamentum spirale” denilen bağ dokusundan oluşur. Vasküler açıdan zengin olan tabakasına “stria vaskülaris” denir. İnferior duvarı baziller membran oluşturur ve skala timpaniden ayırır. Reissner mebranı ve baziller membran arasında kalan kısma skala media denir ve içinde endolenf bulunur. Baziler membranın; koklear kanalın lümenine bakan yüzeyinde “korti organı” bulunur (15).

Korti organı; baziller membran üzerindeki nöroepitelyal yapıları içermektedir. Yaklaşık boyu 35 mm civarındadır (21). Dış ve iç tüylü hücreler olmak üzere iki tip duyu hücreleri ve destek hücreleri bulunur. Üzerini örten ekstraselüler matriks tabakasına tektoriyal membran denir(15).



Şekil 4: Kemik labirent içerisinde membranöz labirent

Utrikulus: Vestibülün medial duvarında eliptik reseste bulunur. Üzerinde sakkül ile bağlantısını sağlayan duktus utrikulosakkularise ve semisirküler kanallara açılan toplam 6 adet delik bulunur. Medial duvarında “makula utrikuli” adı verilen vestibüler reseptör hücreleri bulunur (15).

Sakkülüs: Vestibülün medial duvarında sferik reseste bulunur. Üzerinde koklear kanala bağlayan duktus reuniens ve utrikul ile bağlantısını sağlayan duktus utrikolosakkularise ait delikler bulunur. Medial duvarında “makula sakküli” adı verilen vestibüler reseptör hücreleri bulunur. Makulada bulunan tüylü hücreler; kalsiyum karbonat partikülleri barındıran “otolitik membran” adı verilen bir yapı içerisine uzanır. Bu sebeple utrikulus ile sakkülüs “otolitik organlar” olarak isimlendirilirler (13).

Duktus semisirkularis: Superior, posterior ve lateral olmak üzere üç adettirler. Kemik semisirküler kanalların içerisinde onların yaklaşık 1/5’i kalınlığındadırlar. Kemik kanalın kalan kısmı perilenf ile doludur. Utrikulusun posterioruna açılırlar. Ampulla bölgesinde denge duyusunu algılayan; özel ve destek hücreleri içeren “krista ampullaris” kısmı bulunur (15,20).

Duktus endolenfatikus: Akuaduktus vestibüli içerisinde bulunur. Utrikulus ile sakkulusa açılacak biçimde ikiye ayrılır. Başlangıçta “sinüs” adı verilen genişleme yapar; daha sonra kanal içine girerken daralmaktadır. Duktusun distal kısmı genişler ve dura ile örtülü endolenfatik kese şeklini alır (15).

Duktus perilenfatikus: Akuaduktus koklea içerisinde yer alır. Skala timpani ve subaraknoid mesafe arasında bağlantıyı sağlar. İçerisinde perilenf vardır (20).

2.3. İÇ KULAK KANLANMASI

Membranöz labirenti; anastomozu bulunmayan labirentin arter besler. Sıklıkla anterior inferior serebellar arter (AICA), nadiren de doğrudan baziler arterden köken alır (22). İç kulağa girdiğinde labirentin arter iki dala ayrılır; ortak koklear arter ve anterior vestibüler arter. Anterior vestibüler arter; utrikulus, superior ve lateral semisirküler kanal ampullasını, sakkulusun küçük bir kısmını besler. Ortak koklear arter de iki dala ayrılır; spiral modiolar arter ve vestibulokoklear arter. Vestibulokoklear arter; posterior vestibüler arter dalını verir. Posterior vestibüler arter; posterior semisirküler kanal ampullası ve sakkülün inferior parçasını besler. Spiral modiolar arter; spiral ganglion, baziler membran ve stria vaskülarisi besler (22,23).

2.4. VESTİBÜLER SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Her bir kulakta; üç semisirküler kanal, sakkülüs ve utrikulus olmak üzere beş farklı harekete duyarlı vestibüler organ mevcuttur. Semisirküler kanallar; başın açısal (angular) hareketlerine duyarlıdır. Utrikulus ile sakkülüs ise, başın düzlemsel (lineer) hareketlerine duyarlıdır (13,22).

2.4.1. Semisirküler Kanallar

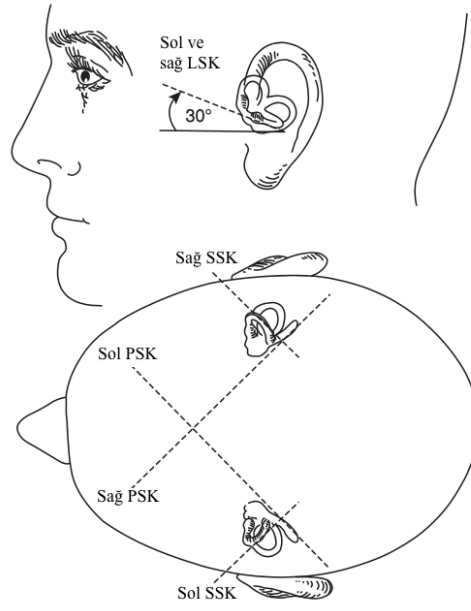
Lateral semisirküler kanal, baş nötral pozisyonda iken horizontal düzlemle 30° açı yapar. Baş; öne doğru 30° eğilirse, horizontal plana paralel olur. Arkaya doğru 60° eğilirse, vertikal plana paralel hale gelmiş olur. Lateral, superior ve posterior semisirküler kanallar,

birbirileri ile ortogonal olacak şekilde yerleşmişlerdir. Böylece her üç düzlemdeki baş rotasyonunu algırlar (13).

Krista ampullariste yaklaşık 10.000 kadar duyu hücresi bulunur. Vestibuler afferent sinir lifleri, krista tabanında bu hücrelerle sinaps yapar. Herhangi bir uyarı olmadığında bile tüylü hücreler spontan şekilde aktif durumdadırlar. Vestibuler sinir lifleri ile vestibuler çekirdeklere devamlı uyarı gönderirler (13). Krista üzerinde mukopolisakkaritlerden oluşan jelatinöz, “kupula” adı verilen membran vardır(24). Krista ile ampulla çatısına ve lateral duvarlarına uzanarak tüm açıklığı kapatır ve sıvı geçirmez bir bölme oluşturur (23). Tüylü hücrelerin uzanımı kupula ile temas edecek şekildedir. Tüylü hücreler, apikal yüzeylerinde mikrovilluslar bulunan modifiye kolumnar epitel hücreleridir. Mikrovillusların çoğu, stereosilyaları oluşturmak üzere uzamıştır (23). Her bir tüy hücresinde, en uzun silyuma “kinosilyum” denir.

Kupula, çevresindeki endolenf ile aynı özgül ağırlığa sahiptir (25) . Bu nedenle, kupula yer çekimi kuvveti ile yer değiştirmez. Baş döndüğünde, kemik labirent de aynı yöne doğru hareket eder. Ancak eylemsizlik nedeniyle, membranöz labirent içindeki endolenf tersi yöne doğru hareket eder. Bu kuvvet kupulaya basınç uygular ve kupulanın bükülmesine neden olur (26). Eğer stereosilyalar; kinosilyuma doğru bükülür ise depolarizasyon meydana gelir ve vestibuler sinir liflerinde stimülasyona yol açar. Stereosilyalar eğer tersi yöne doğru bükülür ise hiperpolarizasyon meydana gelir ve sinir liflerinde inhibisyona neden olur (13). Kinosilyum; lateral semisirküler kanalda ampullaya en yakın kısımdadır; bu nedenle endolenfin ampullapetal (ampullaya doğru) akımı ile uyarım oluşur (27). Ampullafugal (ampulladan uzaklaşan) akım ise inhibisyona neden olur. Superior ve posterior semisirküler kanallarda ise, kinosilyum ampulladan en uzak kısımdadır. Bu nedenle; ampullafugal akım uyarıcı, ampullapetal akım ise inhibe edicidir (13).

Her iki kulaktaki, semisirküler kanallar birbirini tamamlayan eş düzlemli yerleşimlidirler. Sağ ve sol lateral semisirküler kanallar, aynı düzlemde yer alırken; her bir anterior kanalın düzlemi karşı taraftaki posterior kanalın düzlemi ile kabaca eş düzlemlidir ve çift olarak çalışırlar (26). Böylece başın tüm açısal ivmeli hareketleri algılanarak, santral sinir sistemine gönderilir. Kişi, başının uzaydaki konumunu belirler.



Şekil 5: Semisirküler kanalların baş ile oryantasyonu

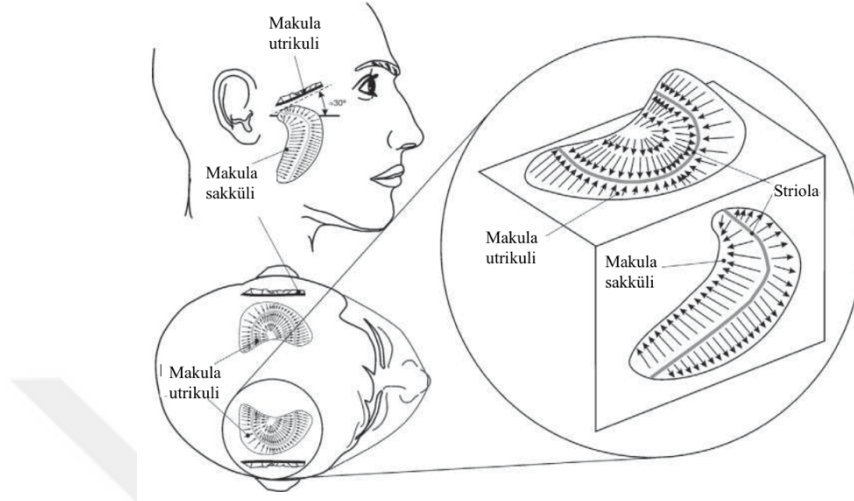
2.4.2. Otolitik Organlar

Utrikulus ve sakkülüs, birbirlerine dik olacak şekilde yerleşmişlerdir. Utrikül kulağa paralel olarak uzanır ve aynı kulaktaki lateral kanal ile kabaca aynı doğrultudadır. Sakkül; utrikula diktir. Başın doğrusal düzlemdeki hareketlerini algırlarlar (13). Değişken ivmeyi algılama hassasiyeti makulanın düzleminde en fazladır(27). Bu nedenle utrikuler makula horizontal düzlemde; sakküler makula sagittal düzlemde hassastır(27) .

Otolitik organların makulası “striola” denilen bir hat ile ikiye bölünür. Striola, yaklaşık 100 mikron kalınlığında bir bölgedir ve her iki tarafındaki hücreler birbirlerine 180° zıt yöndedirler(27). Utrikulun striolası makulayı; medial 2/3 ve lateral 1/3 olarak ikiye ayırır. Her iki taraftaki tüylü hücrelerin stereosilyaları, striolaya doğru yerleşmişlerdir. Sakkülüsün striolası makulayı; kabaca iki eşit parçaya böler ve stereosilyalar strioladan uzaklaşır şekilde yerleşmişlerdir (26).

Baş hareketsiz iken krista ve makuladaki; vestibuler reseptör hücrelerinden, vestibüler çekirdeklere devamlı olarak uyarı gitmektedir. Bunlara “tonik uyarım” denir. Bu uyarıların frekansı 160 uyarı/saniyedir. İstirahatte bile bu kadar fazla tonik uyarım olması nedeniyle, vestibüler duyu hücreleri baş hareketlerine karşı ileri derecede duyarlıdırlar. Başın hareketsiz

olarak algılanabilmesi için her iki vestibüler çekirdeğe, eşit sayıda uyarı gelmesi gerekir. Başın bir yöne dönmesi ile o tarafta sinir iletimi artar ve vestibüler çekirdeğe asimetrik bir girdi olur. Bu durum üst merkezlere gönderilir ve başın uzaydaki yeni konumu algılanır (13).



Şekil 6: Utrikuler ve sakküler makulanın yapısal organizasyonu

2.4.3. Vestibüler Sinir

Vestibüler nöronlar; bipolardır ve scarpa ganglionu içerisinde yer alırlar. Bu nöronların periferik uzantıları; tüylü hücreler ile temas halindeki afferent liflerdir. Gangliondan çıkan diğer uzantılar; superior ve inferior dallar şeklinde organize olarak vestibüler siniri oluşturur ve vestibüler çekirdeklere gider. Superior vestibüler sinir; superior ve lateral semisirküler kanal kristasından gelen sinir lifleri ile utrikulus makulasından gelen sinir liflerinden oluşur. Inferior vestibüler sinir; posterior semisirküler kanal kristası ve sakkülüs makulasından gelen sinir liflerinden oluşur (13,26).

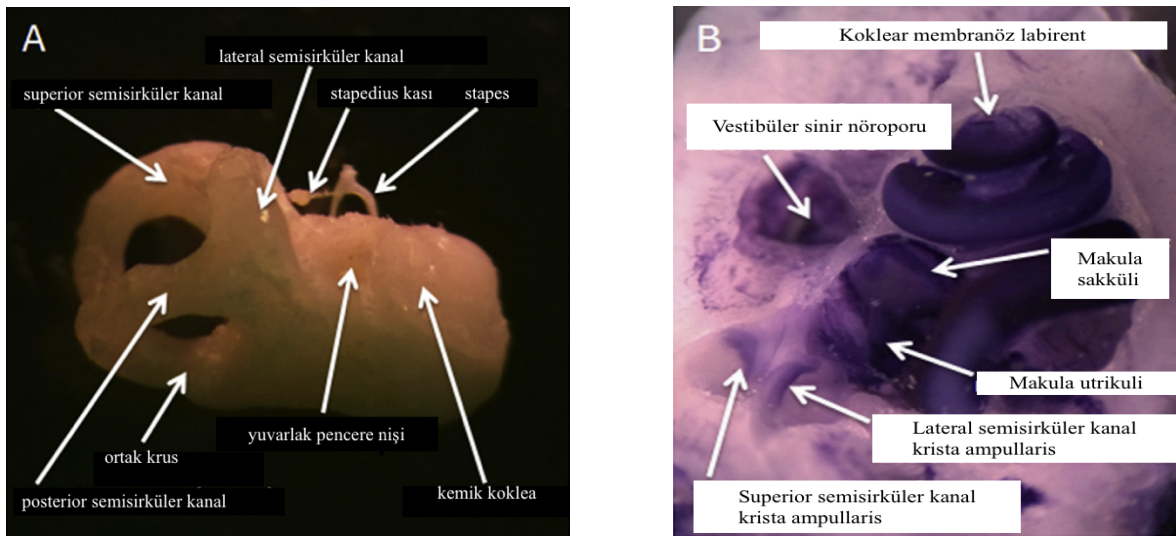
2.4.4. Vestibüler Nukleus

Beyin sapında dört ana vestibüler çekirdek vardır: superior, inferior, medial ve lateral (Deiters) çekirdek(27). Vestibüler çekirdek; sadece vestibüler lifler değil, farklı sinir lifleri tarafından da innerve edilir (26). Görsel ve proprioseptif afferent lifler bunlara örnektir (28).

2.5. RAT İÇ KULAK ANATOMİSİ

Rat temporal kemiği insanlarda olduğu gibi skuamöz, petröz, mastoid ve timpanik olmak üzere 4 parçadan oluşmaktadır. Rat iç kulağı; petröz parçasında bulunur. Osseöz (kemik) labirent ve membranöz labirentten oluşur. Sırasıyla; sesleri ve pozisyon değişikliklerini algılayan koklea ve vestibüle ayrılmıştır. Koklea, vestibülün önünde yer alır. Modiolus adı verilen eksen etrafında 2.5 tur dönüş yapar (29). Modiolustan çıkan osseöz spiral lamina tabandan apekse doğru spiral çizer. Spiral lamina ile spiral ligament arasında baziler membran yer alır ve altındaki boşluk skala timpani olarak adlandırılır. Baziler membranın üzerindeki boşluk da; spiral lamina ile spiral ligamentin vestibüler tepesi arasında uzanan reissner membranı tarafından sırasıyla skala vestibüli ve skala media olarak ikiye ayrılır. Diğer memelilere benzer şekilde ratlarda koklear kanal sınırlarını; baziler membran, reissner membranı ve spiral ligament oluşturur ve içi endolenf ile doludur. Skala vestibuli ve timpani içinde perilenf bulunur ve helikotrema aracılığıyla apekte birleşirler(30).

Vestibüler boşluğun medial duvarında oval pencereye bakan sakkül makulası; medial duvar üst arka kısımda da utrikul makulası bulunur. Makulaların yüzeyi otokoniyal membran ile kaplıdır. Membranöz semisirküler kanallar endolenf ile doludur. Ampulla kısmında duyu hücrelerinin bulunduğu krista yer alır. Ratlarda; insan ve diğer memelilerden farklı olarak, superior ve posterior semisirküler kanal kristalarındaki duysal epitel, silindirik hücrelerle enine ikiye bölünmüştür(30). Bu durumun önemi henüz belirlenmemiştir.



Şekil 7: A: Ratlarda kemik labirent B: Ratlarda membranöz labirent

2.6. ENDOLENFATİK HİDROPS

2.6.1. Endolenfatik Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi

Endolenfatik sistem; sinüs, duktus ve sakkus olmak üzere üç kısımdan oluşur. Utrikuler ve sakküler duktus, endolenfatik sinüse açılır. Endolenfatik sinüs akuaduktus vestibüli içine girer ve endolenfatik duktus ismini alır. Daha sonraki kısım endolenfatik kesedir (31).

Endolenfatik kese fonksiyonel açıdan iki parçaya ayrılır; intratemporal (rugöz) kısım ve ekstratemporal (intradural) kısım. İntratemporal parça metabolik bakımdan aktiftir. Buradan sakkin ve glikoproteinler salgılanır (32) Ekstratemporal kısım ise endolenfin hacmini kontrol ederek basınç eşitlenmesinde görev alır (31).

Endolenf; stria vaskülaris ve kristaların dibine yerleşmiş vestibüler dark hücrelerden ve ampullanın her iki dış duvarında bulunan planum semilunatumdan salgılanır (32). İntraselüler sıvıya benzer şekilde potasyumdan zengin içeriğe sahiptir. Endolenfatik kanal ve endolenfatik kese vasıtasıyla absorbe olmaktadır(33).

Radyal ve longitudinal dolaşım olmak üzere iki türlü dolaşımı vardır.

Radyal dolaşım: Koklear kanal içine doğru, endolenf salgılanır; daha sonra tekrar stria vaskülaristen geri emilir. Hızlı gelişir(32).

Longitudinal dolaşım: Endolenf salgılanır, koklear kanalı geçerek duktus reuniens aracılığı ile sakkülüse, utrikulusa ve semisirküler kanallara geçer. Oradan da duktus endolenfatikus aracılığıyla keseye ulaşır ve rezorbe olur. Radyal dolaşıma göre daha yavaştır(33). Normal şartlarda düşük düzeyde endolenf salgılandığında endolenf radyal dolaşımla atılabilir. Ama endolenf salınımı arttığında longitudinal dolaşıma da ihtiyaç olmaktadır (34).

2.6.2. Patogenez

Endolenfatik hidropsun en önemli bulgusu endolenfin, membranöz labirentin içinde birikmesidir. Bunun nedeni endolenfin emiliminin azalmış olması veya endolenf yapımının

artmış olması ya da her ikisinin birlikte olmasıdır (31). Klinik belirtilerin ortaya çıkışı konusunda herkesin birleştiği kesin bir cevap yoktur. Fakat bazı açıklamalar ileri sürülmüştür.

Schuknect'in teorisine göre; hidrops nedeniyle, Reissner membranı genişleyerek birkaç noktada yırtılmalara neden olur ve endolenf bu alanlardan perilenfe geçer. Potasyum iyonları vestibüler siniri uyarır ve vertigo atağına neden olur. Daha sonra endolenf basıncı düşmektedir ve rüptür yeniden onarılır. Endolenf yine birikir ve siklus tekrarlar (35).

Keseye ulaşan endolenf duktustaki obstrüksiyon nedeni ile azalırsa, kese sakkin üreterek endolenfin miktarını ve basıncını artırır. Böylece engeli aşacak düzeyde endolenf oluştuğunda keseye doğru hızlı bir akım gerçekleşir ve kese duvarlarına çarpar. Bunun da vertigonun nedeni olduğu düşünülmektedir (36). Ancak engel aşılamaz ise endolenf; koklear kanal ile sakkülüs içerisinde birikir. Vertigo atakları kesilir ama kulakta dolgunluk, tinnitus ve basınç hissi artabilir (32).

Paparella ve ark'ları Lake-river-pond modelini açıklamışlardır ve buna göre endolenfatik hidrops; longitudinal akımın sağlıklı şekilde gerçekleştirememesinin sonucudur (36). Postmortem temporal kemik çalışmalarında ortaya konan nedenler arasında; endolenfatik duktus gelişim bozukluğu, darlığı, istmusun dar olması, kesenin atrofik olması, perisakküler fibrozis, mastoid pnömatizasyonunun azalması (37), lateral sinüsün anteriora ve mediale doğru yer değişmesi (38) sayılabilir.

Hidrops nedeniyle membranöz labirent gerilir ve daha az dayanıklı alanlara doğru genişler. En çok koklea ve sakkülüs etkilenir. Utriküler hidrops daha az görülür. Sakkülüs en çok genişleyen membranöz labirent yapısıdır. Bazı olgularda stapes tabanı ile sakkülüs arasında fibrozis gelişebilir. Bu durum Hennebert belirtisi ve Tullio fenomenini açıklayabilir (39).

Koklear kanalda hidrops nedeniyle bazal membran, skala vestibüli yönünde genişler. İşitme kayıpları, bunun sonucunda oluşur (32). En fazla apikal kısımda görülür, bu durum başlangıçtaki alçak frekansları etkileyen, işitme kaybını açıklamaktadır.

2.6.3. Etiyoloji

Endolenfatik hidrops nedenlerini intrensek ve ekstrensek olarak ikiye ayırabiliriz.

İntrensek faktörler: Genetik nedenler, otoimmün hastalıklar ve anatomik nedenler.

Ekstrensek nedenler: Enfeksiyonlar, travmalar, otoskleroz, alerji ve diğerleri ...

2.6.3.1. İntrensek Nedenler:

Genetik nedenler: Hastaların çoğunda otozomal dominant geçiş saptanmıştır. Koyoma ve ark (40); HLA-DR2 geninde, Arweiler ve ark (41); HLA-2, HLA-B44 genlerinde ailevi Meniere hastalığına neden olan, mutasyonların varlığını %60 olguda saptamışlardır. Familial geçişde; 6.kromozomun kısa kolunun mutasyonları suçlanmıştır (36).

Otoimmün hastalıklar: İç kulakta endolenfatik kese; immün reaksiyonların merkezini oluşturur. Antijen ve antikor üretir, hücrel immün yanıtı oluşturur (42,43). Kese stromasında ve perisakküler dokuda lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar bulunmuştur. İmmün reaksiyonların neticesinde iç kulak antijenlerine karşı antikorlar gelişir. Bazı hastalarda otoimmün tiroidit de saptanmıştır (44,45).

Anatomik nedenler: Akvaduktus vestibüli hipoplazisi (46), mastoid pnömatizasyon yetersizliği, endolenfatik kese atrofisi ve fibrozisi gibi bazı gelişim anomalilerine bağlı oluşan anatomik bozukluklarında etiyolojide yer aldığı iddia edilmektedir (32).

2.6.3.2. Ekstrensek Nedenler:

Enfeksiyonlar: Viral ajanlar ile immünolojik etkenler; yuvarlak pencere veya hematojen yolla iç kulağa gelirler. Tekrarlayan virüs enfeksiyonları dark hücreler, stria vaskülaris, endolenfatik kanal ile kesede reaksiyonlar meydana getirmektedir. Herpes simpleks virüs (HSV), varisella zoster virüs (VZV) ve sitomegalovirüs (CMV) suçlanan virüsler arasındadır (32).

Travmalar: Endolenfi üreten ve emilimi yapan hücreler; travma etkisiyle mekanik veya kimyasal olarak etkilenir.

Otoskleroz: Akuaduktus vestibüli çevresinde otosklerotik odaklar kanalın daralmasına neden olabilir. Endosteumu tutarak; endolenf ve perilenfin yapısını değiştirebilir (32).

Alerji: Derebery ve Valenzuela'nın yapmış olduğu alerji anketinde Meniere hastalarında inhalanlara ve gıdalara karşı hassasiyet; kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Alerji tedavisi ile semptomların gerilediği de görülmüştür. Bu nedenle hastalığın belirtilerinin bu alerjenlerden dolayı ortaya çıktığını savunmaktadırlar (47).

2.7. MENİERE HASTALIĞI

2.7.1. Tarihçe

Meniere hastalığı ilk olarak 1861 yılında iç hastalıkları uzmanı Dr. Prosper Meniere tarafından tanımlanmıştır. Meniere, başlangıçta esasen yanlış bir değerlendirme sonucu labirentin apopleksi nedeniyle oluşan bir klinik tablo olarak tanımlamıştır (31). 1927 yılında kobaylarda yapılan bir çalışmada, endolenfatik kese anatomik olarak saptanmış, longitudinal endolenf akımı tanımlanmıştır. Bu akımın engellenmesi membranöz labirentte endolenf birikmesine neden olacağını savunulmuştur (48). 1938 yılında Hallpike ve Cairns (49) ile Yamakawa (50) birbirlerinden habersiz Meniere hastalarında yaptıkları otopsilerde temporal kemikte endolenfatik hidropsa ait ilk histolojik bulguları bulmuşlardır. 1967 yılında Kimura ilk deneysel hayvan modelini oluşturmuştur (51).

2.7.2. Epidemiyoloji

Meniere hastalığının prevalans oranları; 100.000 de 3.5 ile 513 arasında değişen geniş bir değer aralığına sahiptir (52). Bunun nedeni muhtemelen Meniere hastalığı tanı kriterlerinde zaman içinde meydana gelen değişiklikler, araştırılan popülasyonlardaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. 1.3/1 gibi küçük bir oranla kadın lehinedir (52). Hastalık en sık 40-60 yaş aralığında (53)görülmekle birlikte; her yaşta karşımıza çıkabilir. Pediatrik meniere hastalığı nadirdir ve %2.3 lük prevalansa sahiptir (54).

2.7.3. Tanı

Amerikan Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi Akademisi (AAO-HNS), 2015 yılında güncel tanı kriterlerini yayınladı (55). Meniere hastalığı ve endolenfatik hidrops için kesin tanı koydurucu test bulunmamaktadır. Tanı için odyolojik değerlendirmeler, vestibüler ve radyolojik incelemeler yapılabilir.

Tablo 1: 2015 Meniere Hastalığı Tanı Kriterleri (55)

Tanımlanmış Meniere Hastalığı

- Her biri 20 dakika ile 12 saat arası süren iki veya daha fazla sayıda tanımlanmış spontan vertigo atağı
- Vertigo atağı öncesinde, sırasında veya sonrasında, etkilenen kulaktaki düşükten orta frekanslara işitme kaybının en az bir kez odyometrik olarak dokümente edilmesi gerekliliği
- Etkilenmiş kulakta fluktuan aural semptomlar (işitme, tinnitus veya dolgunluk)
- Başka bir vestibüler tanı ile açıklanamaması

Muhtemel Meniere Hastalığı

- Her biri 20 dakika ile 24 saat arası süren iki veya daha fazla sayıda tanımlanmış spontan vertigo veya dizziness atağı
- Etkilenmiş kulakta fluktuan aural semptomlar (işitme, tinnitus veya dolgunluk)
- Başka bir vestibüler tanı ile açıklanamaması

Odyolojik Tanı: Hastalığın başlangıcında odyogramda tipik olarak alçak frekansları tutan sensörinöral işitme kaybı görülür. İlerleyen dönemde tiz frekanslar da etkilenir. Daha geç dönemde ise bütün frekansları tutan, düz bir eğri izlenir. Rekrutman testleri, pozitifdir. Ancak başka hastalarda da görülür, spesifik değeri yoktur (32).

Elektrokokleografi: Ses uyaranları ile, iç kulakta oluşan elektriksel potansiyel ölçülmektedir. Fluktan evrede sumasyon potansiyeli/aksiyon potansiyeli oranında artma görülür. Normal kişilerde bu oran 0.30-0.50 iken, 0.50'nin üzerindeki değer klinik tanıyı destekleyen objektif bir bulgudur (33).

Elektronistagmografi: Hastaların yarısında etkilenen kulakta, vestibüler hipofonksiyon mevcuttur. Yön üstünlüğü görülebilir (31).

ABR: Retrokoklear patolojileri, dışlamakta faydalıdır (31).

Otoakustik emisyon: Etkilenen kulakta alınamaz (31).

VEMP: Sakküler hidropsu saptamada faydalıdır. Özellikle IAD (İnteraural difference amplitude ratio) Meniere hastalığı evresini ve erken evrede işitme prognozunu değerlendirmede yararlı bulunmuştur (56).

Dehidratasyon testleri: Osmotik diüretik olan gliserol, üre, mannitol ve furosemid gibi ajanlar kullanılır. Örneğin; 12 saat açlık sonrası hastalara 1,5 gr/kg dozunda gliserol meyve suyuna karıştırılarak verilir. Daha sonra 1, 2, ve 3. saatlerde odyolojik testler tekrar edilir. Tek frekansta 15 dB, ardı ardına üç frekansta 10 dB iyileşme ve konuşmayı ayırt etme skorlarında %12 yükselme, tanıyı desteklemektedir (31).

Radyolojik tanı: BT ile akuaduktus vestibüli darlığı, endolenfatik kanal ve kesenin hipoplazisi gibi bulgular tanıyı desteklemektedir. Tümöral oluşumlar, multiple skleroz gibi ayırıcı tanıda düşünülecek durumlar MRG ile saptanabilir. Günümüzde intratimpanik ve/veya iv gadolinium enjeksiyonu sonrası çekilen MR görüntülemelerinde endolenfatik hidrops görüntülenebilmektedir (57–60).

Laboratuvar testleri: Otoimmün hastalıklar, diyabet, tiroid hastalıkları ile diğer endokrin bozukluklar bu testlerle incelenir (32).

2.8. HİPOTİROIDİ

Hipotiroidizm; doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya etkisizliği nedeniyle meydana gelen ve metabolik yavaşlama ile karakterize bir hastalıktır. Hipotiroidizm azalan sıklık sırasına göre tiroid (primer), hipofiz (sekonder) veya hipotalamik (tersiyer) yetmezlik ve tiroid hormon reseptör direnci olarak sınıflandırılabilir (61). Tiroid bezi yetersizliğine bağlı nedenlerden dolayı örneğin tiroid dokusunun kalıcı kaybı ya da atrofisi sonucu oluşan hipotiroidiye primer hipotiroidi denir. Kazanılmış primer hipotiroidi en sık nedenleri; otoimmün tiroiditler, iyot eksikliği, ablasyon tedavisi ve tiroidektomilerdir (62). Dünya genelinde hipotiroidizmin en yaygın nedeni iyot eksikliğidir (61). Hipotiroidi; TSH salınımının yetersizliğine bağlı gelişir ise sekonder hipotiroidi, eğer TRH salınımındaki yetersizliğe bağlı meydana geliyor ise tersiyer hipotiroidi denir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi, santral sinir

sistemi kaynaklı meydana geldiği için santral hipotiroidizm de denilmektedir. Hipotiroidi tanısı alan hastaların çoğunluğu primer hipotiroididir, santral hipotiroidizm daha nadir görülür (61).

Tiroidektomiler ve RAI tedavisi hipotiroidi nedenleri arasında en önemlilerindendir. Son yıllarda total tiroidektomi daha sık yapılmaktadır ve operasyon sonrasında hipotiroidi görülebilmektedir. Antitiroid ilaçların uygunsuz kullanımları da hipotiroidiye neden olabilmektedir (62).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmanın etik kurul onayı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alındı (Etik Kurul Onay No:2021/26 ve Tarihi: 22.02.2021). Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapıldı. Histopatolojik değerlendirmeler, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalının; biyokimyasal değerlendirme, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalının katkılarıyla gerçekleştirildi.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından maddi olarak desteklendi (Proje No:2021/111).

Çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden 12 adet, 10-12 haftalık, ağırlıkları 345 gr ve 400 gr arasında değişen Wistar Albino türü ratlar temin edildi. Randomize prospektif deneysel çalışmada ratlar; uygun sıcaklık (22 $\pm$ 2 derece), nem ve havalandırma koşulları altında, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda barındırıldı. 12 adet sıçan 4'er gruplar halinde 3 kafes içerisine yerleştirilmiştir. Ratların kuyruklarına işaretleme yapıldı. Deney süresince sıçanların serbestçe, yemlerine ve sularına ulaşımına izin verildi (ad libitum).

3.1. DENEY GRUPLARI

12 adet Wistar Albino cinsi erkek ratlardan uygulanacak işleme göre 3 grup oluşturuldu. Her bir grupta; 4 adet rat yer aldı.

Grup 1 : Boyun ventral yüz orta hattından longitudinal insizyon sonrası trakea ekspozе edildi. Trakeanın her iki tarafındaki tiroid bezi görüldü. Tiroid bezi laringeal sinire zarar vermemek amacıyla özenle diseke edilerek, tamamen eksize edildi. (tiroidektomi grubu, n:4)

Grup 2 : Tiroidektomi ameliyatını simüle eden cerrahi bir prosedür olarak; boyun ventral yüz orta hattından longitudinal insizyon sonrası trakea ekspozе edildi. Trakeanın her iki tarafındaki tiroid bezi görüldü. Ek müdahale yapılmadı. (sham grubu, n:4)

Grup 3 : Kontrol grubu olarak belirlendi. (kontrol grubu, n:4)

3.2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Operasyon öncesi ve operasyondan 15 gün sonra tüm ratlardan kan alınarak; serum TSH ve T4 düzeyleri çalışıldı. Çalışma kapsamında ratların juguler veninden alınan kan örnekleri jelli biyokimya tüplere aktarıldı (Resim 1). Kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Serumlar çalışmaya kadar –80°C’de saklandı. Rat serum TSH düzeyleri ticari sıçan TSH ELISA kiti (BT-LAB, E0180Ra, Zhejiang, Çin) kullanılarak, kitin prosedürüne uygun olarak kolorimetrik ölçümle Biotek Synergy HTX Multimod okuyucu (Agilent Biotek, Vermont, ABD) ile çalışıldı. Rat serum serbest T4 düzeyleri ticari sıçan T4 ELISA Kiti (BT-LAB, EA0061Ra, Zhejiang, Çin) kullanılarak, kitin prosedürüne uygun olarak kolorimetrik ölçümle Biotek Synergy HTX Multimod okuyucu (Agilent Biotek, Vermont, ABD) ile çalışıldı.

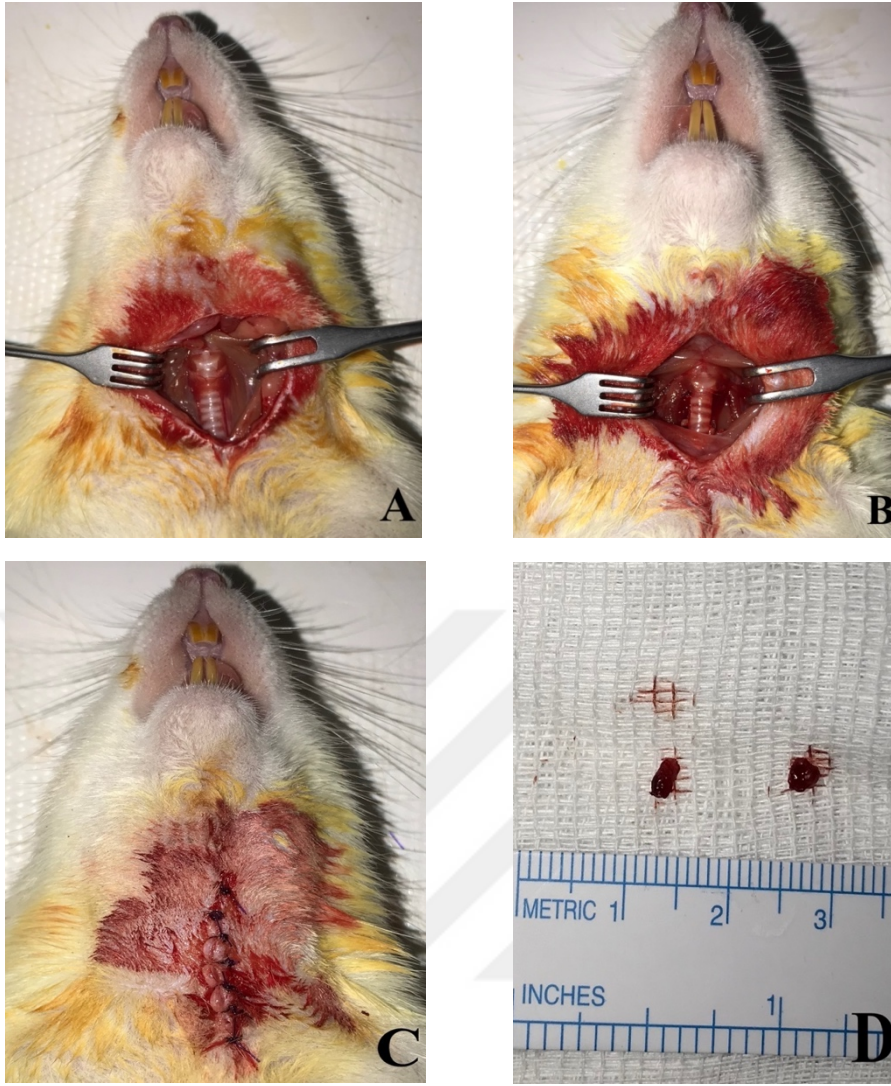


Resim 1: A: Ratlardan kan alımı B: Kan örneklerinin santrifüj edilmesi

3.3. CERRAHİ İŞLEM

Tüm cerrahi operasyonlar aynı cerrah tarafından, standart teknikler kullanılarak yapıldı. Ratlar intraperitoneal ksilazin hidroklorür (Rompun %2) 10 mg/kg ve ketamin hidroklorür (Keta-Control) 60 mg/kg uygulanarak anestezi altına alındı. Supin pozisyonunda insizyonun uygulanacağı boyun ventral bölgesi tıraş makinesi kullanılarak tıraş edildi, kesilen tüyler cerrahi alandan tamamen uzaklaştırıldı. Povidon iyod solüsyonu ile yıkanan cerrahi alan steril olarak örtüldü. Boyun ön kısım orta hattında yaklaşık 2 cm'lik longitudinal insizyon yapıldı. Deri ve subkutan bağ doku geçildi. Strep kaslar orta hat boyunca künt diseksiyon ile her iki yana lateralize edildi. Trakea ve tiroid kartilaja bağlı her iki tiroid bezi görüldü. Tiroid bezi laringeal sinire zarar vermemek için dikkatlice diseke edilerek tamamen eksize edildi. Eksize edilen tiroid bezi histolojik incelemeler yapılması için; %10'luk nötral tamponlu formaldehit içeren patoloji kaplarına konuldu. Kaslar 4.0 vicryl suture yardımı ile yaklaştırıldı. Cilt 4.0 vicryl suture ile suture edildi (Resim 2). Postoperatif enfeksiyonu önlemek ve ağrıyı hafifletmek için operasyon öncesi tek doz amoksisilin (Clamoxyl LA) 15 mg/kg ve meloksikam (Meloxicam) 5 mg/kg subkutanöz uygulandı. Tiroidektomi grubuna postoperatif dönemde, %1 kalsiyum klorür (CaCL₂) içeren içme suyu verildi.

Ratlar 28 gün boyunca takip edildi.



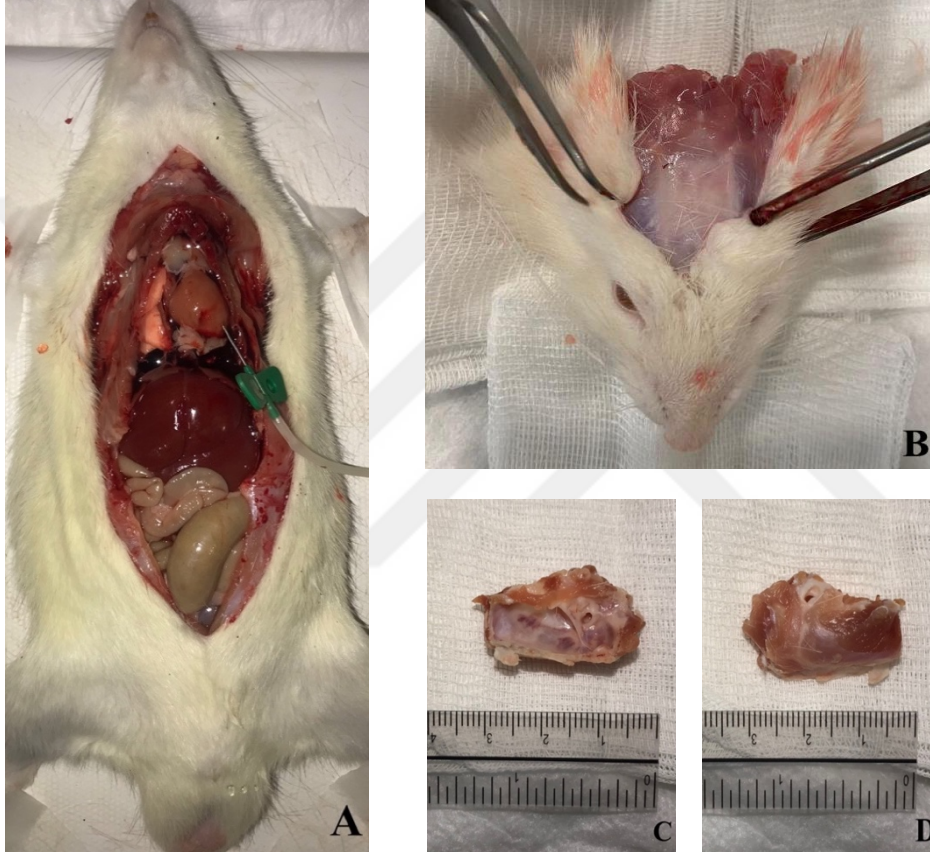
Resim 2: A: Trakea ekspozisyonu B: Tiroidektomi sonrası C: İnsizyon hattının kapatılması
D: Tiroid dokusu

3.4. DENEYİN SONLANDIRILMASI

Ratlar, operasyon sonrası 28.gün; iç kulak yapılarının etkin bir şekilde fiksasyonun sağlanması amacıyla perfüzyon fiksasyon yapıldıktan sonra sakrifiye edildi. Genel anestezi altında, sıçan supin pozisyondayken orta hatta vertikal insizyon ile toraks ve abdomen ortaya kondu. Ksifoid kemik serbestleştirildikten sonra sternum eksize edilerek toraksa ulaşıldı.

Perfüzyon fiksasyonun gerçekleşebilmesi için kalbin sağ atriyumuna küçük bir insizyon yapıldı. Kalbin sistolü devam ederken; yeşil renkli kelebek set ile sol ventriküle giriş yapıldı. Ventrikül içerisine %0.9'luk serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmaya başlandı. Sağ atriyumda

insizyon yapılan bölgeden, dolaşımdaki kanın çoğunun uzaklaştığı görüldü. Periferik dolaşımda kan kalmayınca kadar bu işlem sürdürüldü ve sakrifikasyon gerçekleşti. Daha sonra %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonunun aynı yolla verilmesi ile perfüzyon fiksasyon işlemi gerçekleştirildi. Ardından ratların baş kısmı ayrıldı ve temporal kemikleri eksize edildi (Resim 3). Bu işlem sonrası kemikler, %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonuna alındı.



Resim 3: A: Perfüzyon fiksasyon işlemi B: Başın ayrılması C: Temporal kemik medial yüzü D: Temporal kemik lateral yüzü

3.5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tiroidektomi grubunda eksize edilen tiroid dokuları histolojik incelemeler yapılması için; %10'luk nötral tamponlu formaldehit içerisine immersiyon fiksasyon yapılmak üzere alındı. 24 saat %10' luk nötral tamponlu formaldehitte fiksasyonu yapılan dokular, manuel doku takibine alındı. (Tablo 4).

Doku takibi sonrası, Leica EG1150 H Modüler Doku Gömme İstasyonunda parafine gömülerek, kesit almaya hazır bloklar haline getirildi. Parafin blokların, Leica RM2245 Rotary Mikrotom (Leica Microsystems, Germany) ile trimlenmesi işleminden sonra, 5 mikrometre kalınlığında aralıklı seri kesitler alındı. Alınan kesitler sıcak su banyosunda yüzdürüldükten sonra dikkatlice lamlara alındı. Histolojik boyama için lama alınan örnekler, bir gece boyunca 60 °C etüvde (Electro-Mag) bekletildi. Ertesi gün ksilen ile deparafinize edilerek, parafin uzaklaştırıldı. Daha sonra azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %80, %70) geçirilerek rehidrate edildi. En son distile suya indirilen preparatlar, inceleme için Hematoksilen ve Eozin ile boyandı. (Tablo 5)

Tablo 2: Manuel Doku Takibi

SIRA	YAPILAN İŞLEM	SÜRE	SIRA		SÜRE
1	Fiksatiftten çıkarılan dokular akarsuda yıkanır.	1 gece	4	Doku örnekleri ksilende 2 değişim tutularak yapılır.	15'er dk
2	Doku örnekleri %70, %80, %90 etil alkol serilerinin her birinde tutulur.	30'ar dk	5	Doku örnekleri, ksilen ve parafin (1/1–V/V) karışımında değişim tutularak yapılır.	45 dk
3	Doku örnekleri %96 ve %100 alkollerde ikişer kez tutulur.	30'ar dk	6	Doku örnekleri saf parafinde 2 değişim tutularak yapılır.	60'ar dk

Ratların temporal kemiklerinin çıkarılmasının ardından kemikler, %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonuna alındı. Tespit solüsyonunda 24 saat bekleyen dokular, dekalsifikasyon işlemi için dekalsifikasyon solüsyonunda (Bio-Optica Biodec R Katalog No:45211) 4-6 saat kadar bekletildi. Dekalsifikasyon işleminin yeterliliği bistüri ile kontrol edildi. Dekalsifikasyonun yeterli olduğu belirlendiğinde dekalsifikasyon ajanını uzaklaştırmak için, dokular akan suyun altında yıkandı.

Dekalsifikasyonun ardından temporal kemikler, Leica TP1020 (Leica Microsystems, Germany) doku takip cihazında rutin doku takibine alındı. Doku takibi sonrası, sıçan temporal kemikleri transvers düzleme paralel biçimde ortasından 2 ye bölündü. Sonrasında kesilen yüzey, metal gömme kalıbının zemine gelecek şekilde dikkatlice Leica EG1150 H Modüler Doku Gömme İstasyonunda parafine gömülerek, kesit almaya hazır bloklar haline getirildi.

Koklea ve diğer yapıların temporal kemikteki lokalizasyonunu belirlemek amacıyla, kontrol grubundan bir bloğun tamamından Leica RM2245 Rotary Mikrotom (Leica Microsystems, Germany) ile 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak, ışık mikroskobu (Olympus BX53) altında yapılar incelendi ve konumları belirlendi.

Tüm grupların temporal kemiklerine ait parafin bloklar, tiroid dokularına yapılan muameleye özdeş bir şekilde kesitleri alındı, suya indirildi ve histopatolojik inceleme ve değerlendirmeler için Hematoksilen- Eozin boyandı. (Tablo 5)

Tablo 3: Hematoksilen Eozin Boyama Tekniđi

SIRA	YAPILAN İŞLEM	SÜRE	SIRA	YAPILAN İŞLEM	SÜRE
1	Deparafinizasyon işlemi için, parafin bloktan lama alınmış 5 µm'lik örnek kesitler lam asansörüne yerleştirilerek 60°C'lik etüvde bekletilir.	1 gece	11	Distile suda yıkama	5 dk
2	Kimyasal deparafinizasyon işlemi için, kesitler Ksilen-1'de tutulur.	30 dk	12	Kesitler hematoksilen boya solüsyonunda tutulur.	2-6 dk
3	Kimyasal deparafinizasyon işlemi için, kesitler Ksilen-2'de tutulur.	30 dk	13	Kesitler mordanlaşana kadar distile suda bekletilir.	5 dk
4	Rehidratasyon için Absolü Alkol 1	5 dk	14	Kesitler eosin boya solüsyonunda tutulur.	2-3 sn
5	Rehidratasyon için Absolü Alkol 2	5 dk	15	Kesitler artan alkol serilerinden geçirilir (%70, %80, %90, %96)	1-2 sn
6	Rehidratasyon için %96 Alkol	5 dk	16	Kesitler % 100 alkol içinde tutulur.	5 dk
7	Rehidratasyon için %90 Alkol	5 dk	17	Kesitler ksilende tutulur.	15 dk
8	Rehidratasyon için %80 Alkol	5 dk	18	Kesitler üzerine entellan damlatılarak lamel ile kapatılır	
9	Rehidratasyon için %70 Alkol	5 dk	19	Penset yardımıyla hava kabarcıkları çıkarılır.	
10	Akarsuda yıkama	5 dk	20	Havada kurutulur.	4-5 saat

Alınan temporal kemik kesitlerinde; reissner membranı, stria vaskülaris, vestibüler alan (utrikul ve sakkül) ve utrikuler makula endolenfatik hidrops açısından incelendi. Reissner membranı, stria vaskülaris, vestibüler alan (utrikul ve sakkül) değerlendirmeleri ışık mikroskobunda (Olympus BX53) semikantitatif olarak gerçekleştirildi. Bulgulara ait skorlama, Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8'deki kriterlere göre yapıldı. Utriküler makula için belirtilen histopatolojik bulguların bulunup bulunmadığı değerlendirildi.

Her örneğin değerlendirilmesinde, en az 10 kesit incelendi. İncelenen dokular ışık mikroskobu (Olympus BX53) ile görüntülendi ve kamera sistemi (Olympus DP21) ile farklı büyütmelemlerle fotoğrafları çekildi.

Tablo 4: Reissner Membranının Değerlendirilmesi (63)

Hidrops Derecesi	Puan
• Hidrops yok	0
• Hafif Derece Hidrops	1
• Orta Derece Hidrops	2
• Ağır Derece Hidrops	3
• Reissner membranındaki kalınlaşma, rüptür, katlanma/toplanma hidrops lehine bulgulardır.	

Tablo 5: Stria Vaskülarisin Değerlendirilmesi (64)

İntermediate hücrelerdeki büzülme seviyesi	Puan
• Büzülme yok	0
• Hafif derece büzülme	1
• Orta derece büzülme	2
• Ağır derece büzülme	3

Tablo 6: Vestibüler Hidropsun Değerlendirilmesi (65)

Evre 0	Sakkül, utrikulden daha küçüktür. Duvarlarda birleşme yoktur.	0 puan
Evre 1	Sakkülün utrikule eşit ya da daha büyük olması, duvarlarda birleşme yoktur.	1 puan
Evre 2	Sakkül ve utrikul genişlemiş, birbirine yaklaşmıştır. Aralarında küçük bir boşluk bulunmaktadır.	2 puan
Evre 3	Sakkül ve utrikul bitişik, rüptür mevcut.	3 puan

Tablo 7: Utriküler Makulanın Değerlendirilmesi (66)

Saçlı hücrelerde azalma, silyalarda silinme, stromal ödem, stromal ayrılma, kollaps, membran düzensizliği ve rüptürü utriküler makulanın durumuyla ilgili histopatolojik bulgulardır.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson's Ki-Kare (veya Fischer's Exact test), nicel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Çalışmamızda tip 1 hata düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

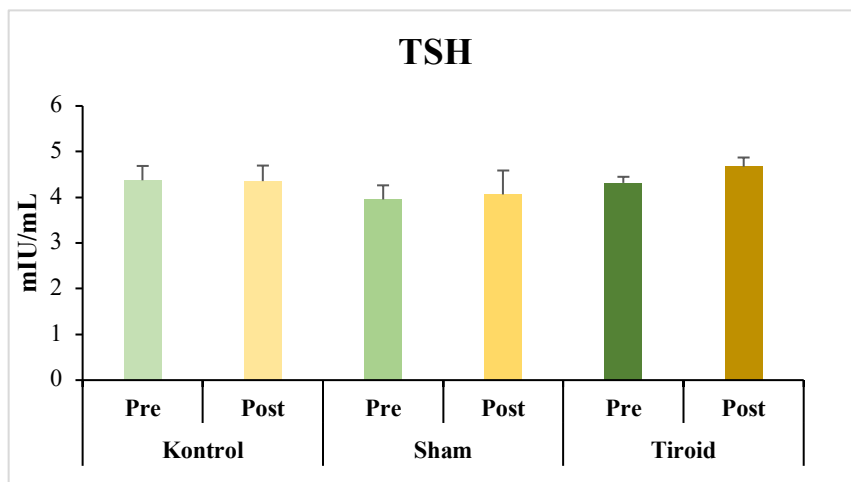
4. BULGULAR

4.1. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Gruplara göre olguların operasyon öncesi ve operasyon sonrası 14.günde alınan kan örneklerinde TSH değerleri ölçüldü (Şekil 8). Grup 1'in TSH ölçüm sonuçlarının ortalamaları operasyon öncesi; $4,316 \pm 0,154$ mIU/mL , operasyon sonrası $4,694 \pm 0,195$ mIU/mL olarak ölçüldü. Grup 2'nin TSH ölçüm sonuçlarının ortalamaları operasyon öncesi; $3,953 \pm 0,357$ mIU/mL, operasyon sonrası $4,063 \pm 0,605$ mIU/mL olarak ölçüldü. Grup 3'ün TSH ölçüm sonuçlarının ortalamaları operasyon öncesi; $4,373 \pm 0,362$ mIU/mL, operasyon sonrası $4,354 \pm 0,393$ mIU/mL olarak ölçüldü. Grup 1'in operasyon öncesi ve operasyon sonrası TSH ölçüm sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p: 0,021) (Tablo 8).

Tablo 8: TSH Serum Ölçümleri (mIU/mL)

		Preoperatif	Postoperatif	p değeri
Tiroidektomi (Grup 1)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Maks.)	$4,316 \pm 0,154$ (4,10-4,45)	$4,694 \pm 0,195$ (4,49-4,92)	0,021
Sham (Grup 2)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Maks.)	$3,953 \pm 0,357$ (3,69-4,47)	$4,063 \pm 0,605$ (3,42-4,78)	1,000
Kontrol (Grup 3)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Maks.)	$4,373 \pm 0,362$ (3,85-4,64)	$4,354 \pm 0,393$ (3,92-4,74)	0,773

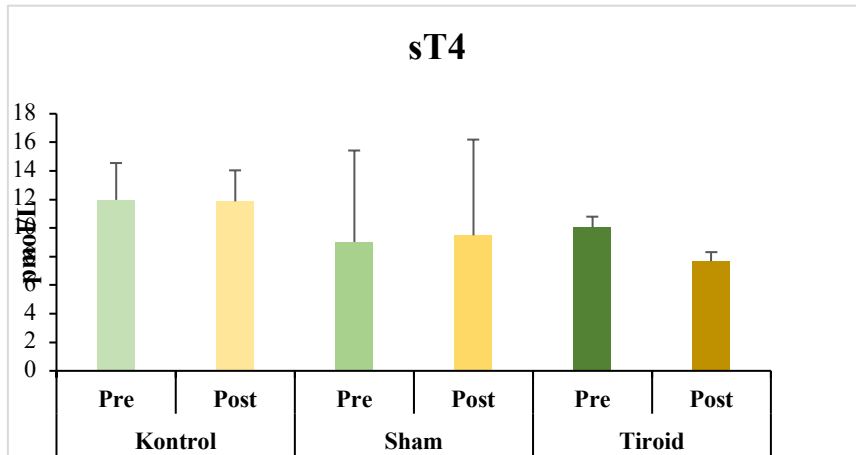


Şekil 8: Operasyon öncesi ve sonrası TSH serum ölçümleri

Gruplara göre olguların operasyon öncesi ve operasyon sonrası 14.günde alınan kan örneklerinde serbest T4 değerleri ölçüldü (Şekil 9). Grup 1'in T4 ölçüm sonuçlarının ortalamaları operasyon öncesi; $10,036 \pm 0,876 \text{ pmol/L}$, operasyon sonrası $7,679 \pm 0,730 \text{ pmol/L}$ olarak ölçüldü. Grup 2'nin T4 ölçüm sonuçlarının ortalamaları operasyon öncesi; $9,027 \pm 7,389 \text{ pmol/L}$, operasyon sonrası $9,486 \pm 7,741 \text{ pmol/L}$ olarak ölçüldü. Grup 3'ün T4 ölçüm sonuçlarının ortalamaları operasyon öncesi; $11,969 \pm 2,980 \text{ pmol/L}$, operasyon sonrası $11,865 \pm 2,508 \text{ pmol/L}$ olarak ölçüldü. Grup 1'in operasyon öncesi ve operasyon sonrası T4 ölçüm sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p: 0,021) (Tablo 9).

Tablo 9: Serbest T4 Serum Ölçümleri (pmol/L)

		Preoperatif	Postoperatif	p değeri
Tiroidektomi (Grup 1)	<i>Ortalama $\pm$ SS</i> (Min.-Maks.)	$10,036 \pm 0,876$ (8,82-10,89)	$7,679 \pm 0,730$ (7,05-8,56)	0,021
Sham (Grup 2)	<i>Ortalama $\pm$ SS</i> (Min.-Maks.)	$9,027 \pm 7,389$ (0,29-17,39)	$9,486 \pm 7,741$ (0,33-18,88)	0,773
Kontrol (Grup 3)	<i>Ortalama $\pm$ SS</i> (Min.-Maks.)	$11,969 \pm 2,980$ (9,73-16,24)	$11,865 \pm 2,508$ (9,30-15,32)	0,773

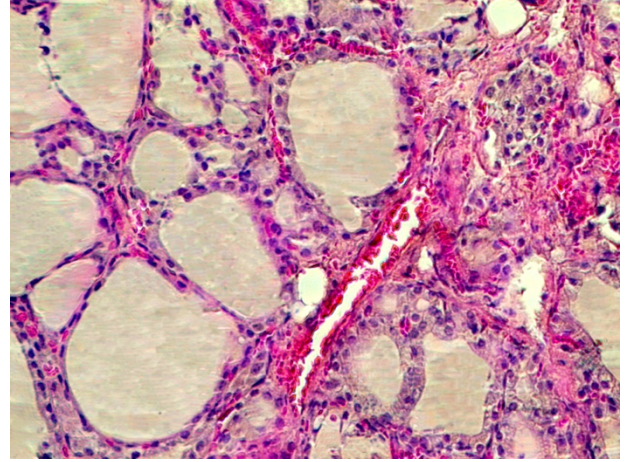
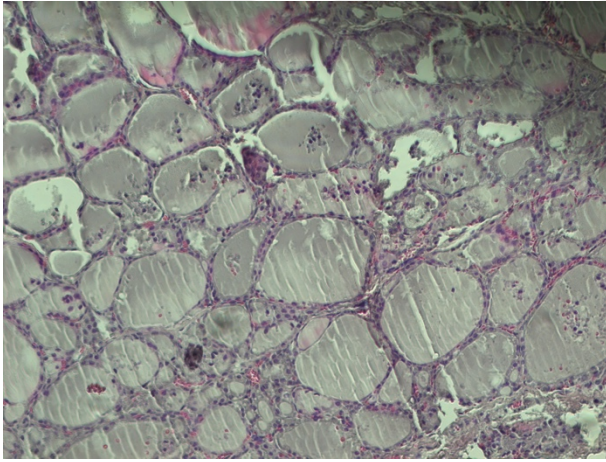
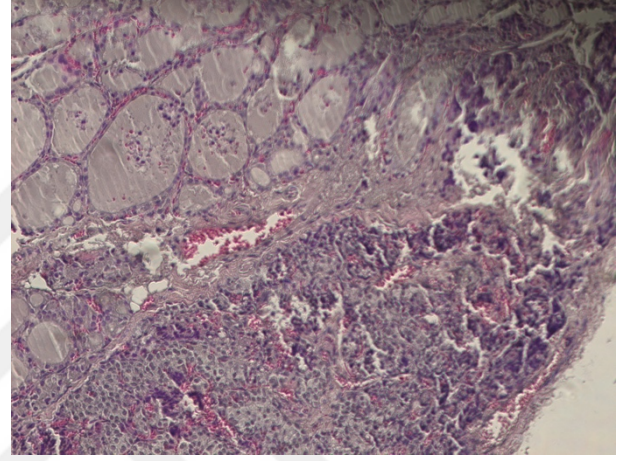
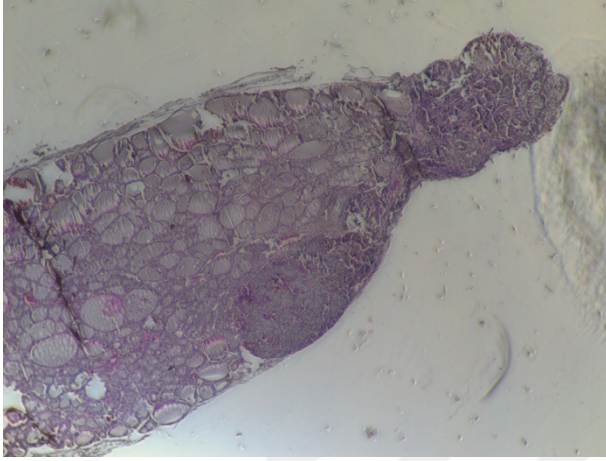


Şekil 9: Operasyon öncesi ve sonrası serbest T4 serum ölçümleri

4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

4.2.1. Tiroid Doku Değerlendirmesi

Tiroidektomi grubunda operasyon sonrası eksize edilen tiroid dokularının histopatolojik görüntüleri gösterilmiştir.



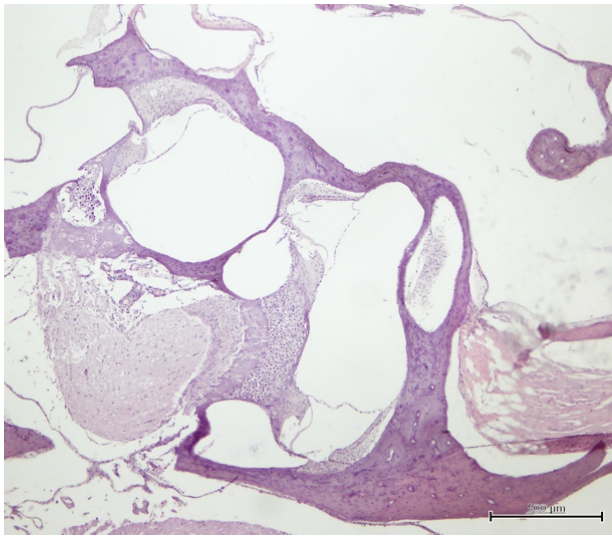
Resim 4: Tiroid dokusu histopatolojik görüntüleri

4.2.2. Reissner Membranının Değerlendirilmesi

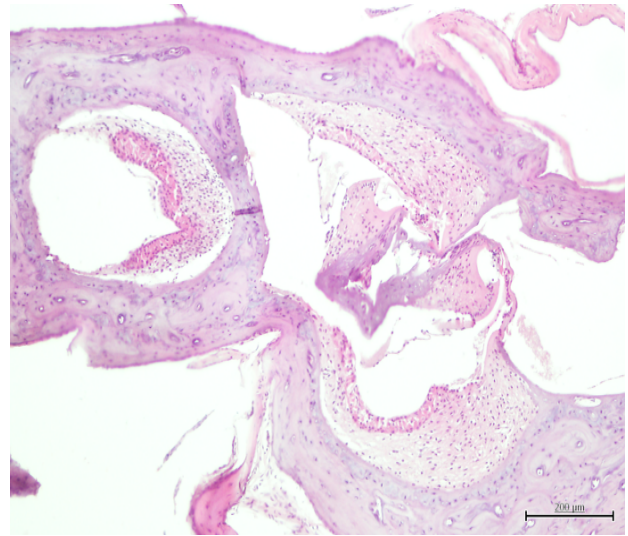
Histopatolojik incelemelerde her örneğin değerlendirilmesinde, en az 10 kesit araştırıldı. Gruplara göre olguların endolenfatik hidrops açısından Reissner membranının histopatolojik değerlendirilme sonuçları incelendi (Tablo 10). Grup 1’deki rat kesitlerinin 16’sında hafif derece hidrops, 18’inde orta derece hidrops, 6’sında ağır derece hidrops saptandı (Resim 7,8 ve 9). Grup 2 ve Grup 3’te histopatolojik değişiklik görülmedi (Resim 5 ve 6). Gruplara göre olguların reissner membranında hidrops düzeyleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 10: Reissner membranının değerlendirilmesi

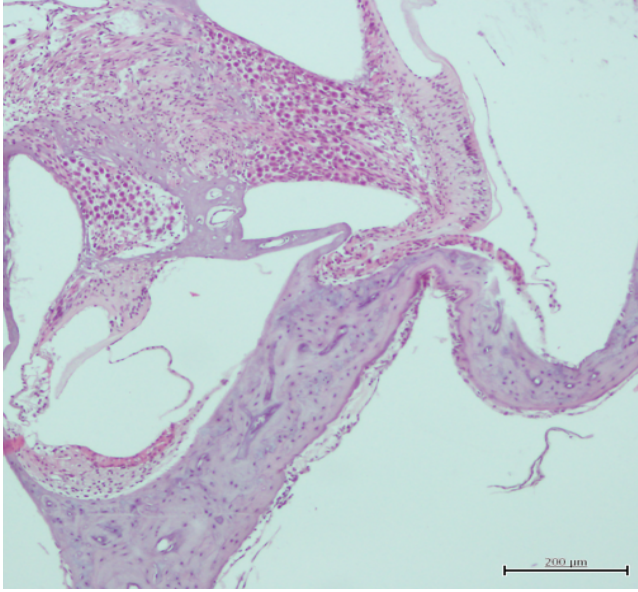
		Gruplar			p-değeri
		Kontrol	Sham	Tiroidektomi	
Reissner Membranı	Hidrops yok	N	40	40	0
		%	100,0%	100,0%	0,0%
	Hafif derece hidrops	N	0	0	16
		%	0,0%	0,0%	40,0%
	Orta derece hidrops	N	0	0	18
		%	0,0%	0,0%	45,0%
	Ağır derece hidrops	N	0	0	6
		%	0,0%	0,0%	15,0%



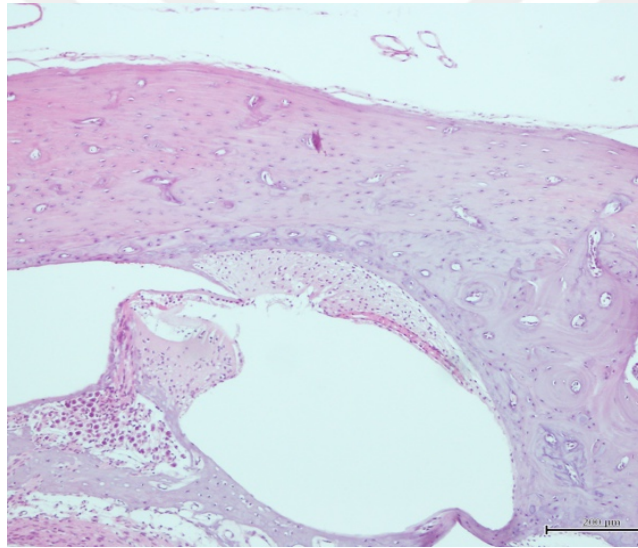
Resim 5: Kontrol grubu koklea kesiti



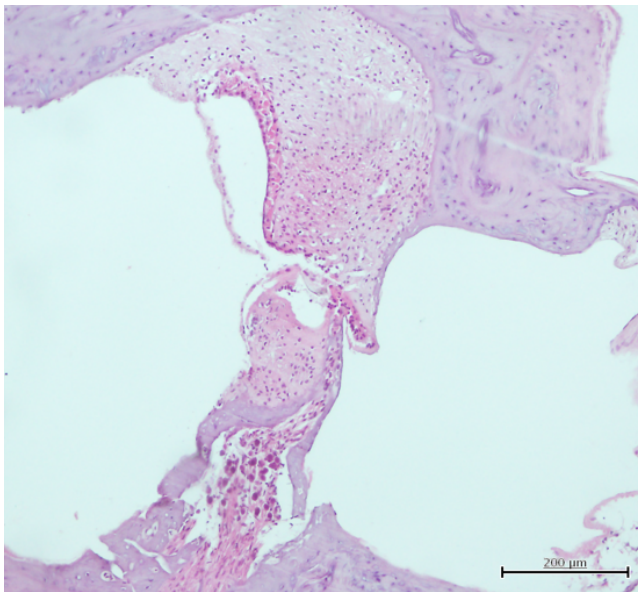
Resim 6: Sham grubu koklea kesiti



Resim 7: Tiroidektomi grubu hafif derece hidrops



Resim 8: Tiroidektomi grubu reissner membran rüptürü



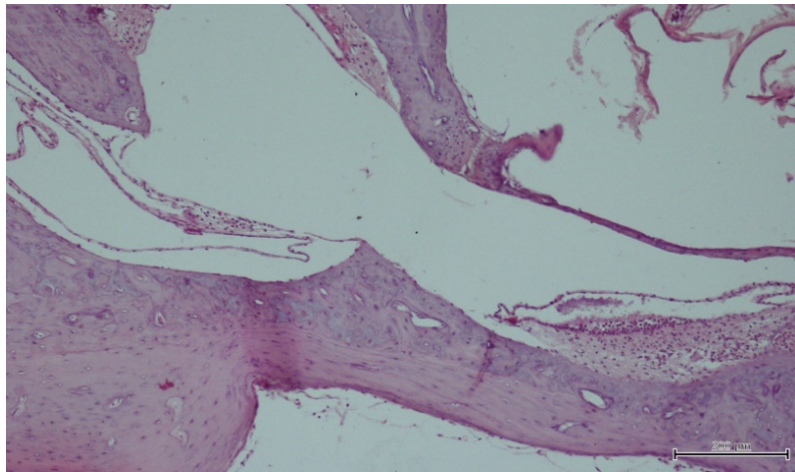
Resim 9: Tiroidektomi grubu reissner membranında kalınlaşma

4.2.3. Vestibüler Hidrops Değerlendirmesi

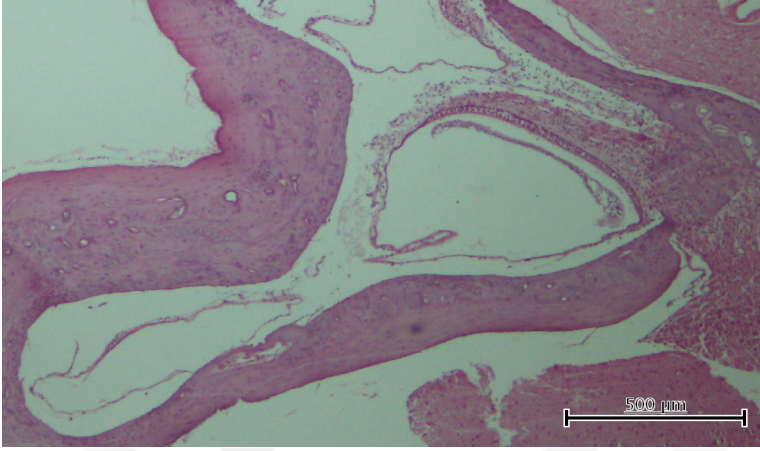
Histopatolojik incelemelerde her örneğin değerlendirilmesinde, en az 10 kesit araştırıldı. Gruplara göre olguların vestibüler hidrops açısından histopatolojik değerlendirilme sonuçları incelendi (Tablo 11). Grup 1'deki rat kesitlerinin 24'ünde 2.derece hidrops, 16'sında 3.derece hidrops saptandı (Resim 11,12 ve 13). Preparatlarda 1.derece hidrops görülmedi. Grup 2 ve grup 3'te histopatolojik değişiklik saptanmadı (Resim 10). Gruplara göre olgular arasında vestibüler hidrops açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo 11: Vestibüler hidrops değerlendirme

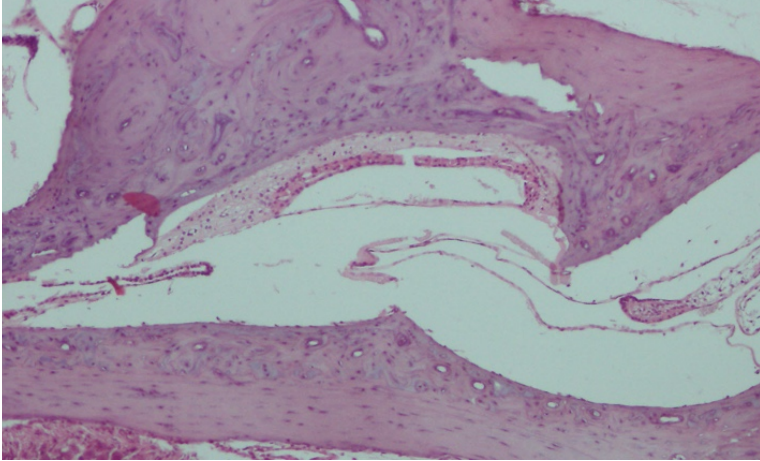
		Gruplar			p-değeri
		Kontrol	Sham	Tiroidektomi	
Vestibüler Hidrops	Evre 0: Sakkül utrikulden daha küçüktür, duvarlarda birleşme yoktur.	<i>N</i> 40	40	0	<0.001
		% 100,0%	100,0%	0,0%	
	Evre 1: Sakkülün utrikule eşit ya da daha büyük olması, duvarlarda birleşme yoktur.	<i>N</i> 0	0	0	
		% 0,0%	0,0%	0,0%	
	Evre 2: Sakkül ve utrikul genişlemiş, birbirine yaklaşmıştır. Aralarında küçük bir boşluk bulunmaktadır.	<i>N</i> 0	0	24	
		% 0,0%	0,0%	60,0%	
	Evre 3: Sakkül ve utrikul bitişik, rüptür mevcuttur.	<i>N</i> 0	0	16	
		% 0,0%	0,0%	40,0%	



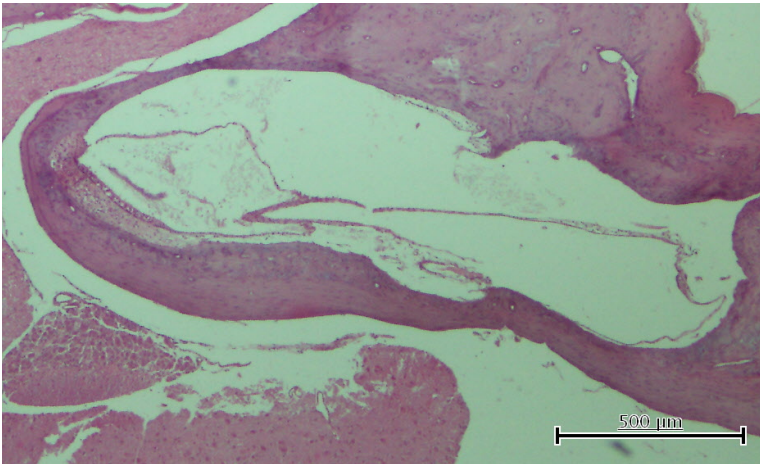
Resim 10: Sakkül ve utrikul olması gereken boyutta, membranlar intakt



Resim 11: Evre 2 vestibüler hidrops



Resim 12: Evre 2 vestibüler hidrops



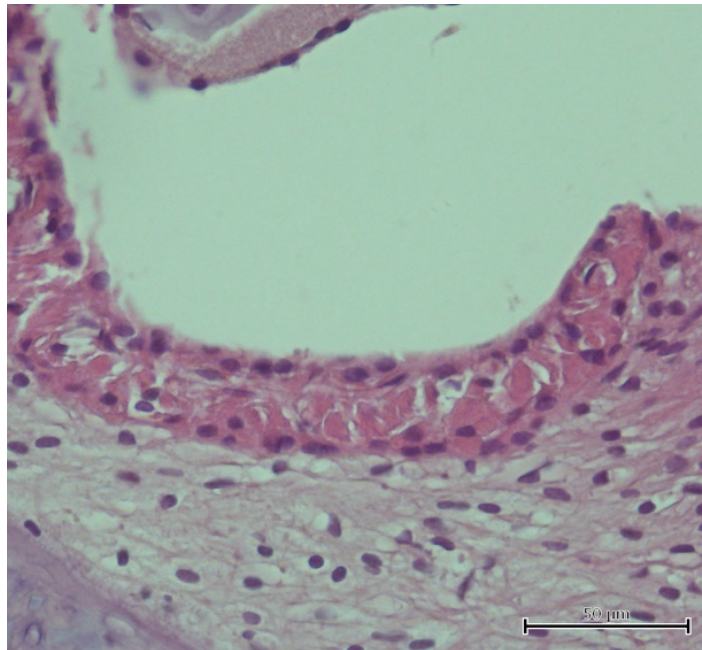
Resim 13: Evre 3 vestibüler hidrops

4.2.4. Stria Vaskularis Değerlendirmesi

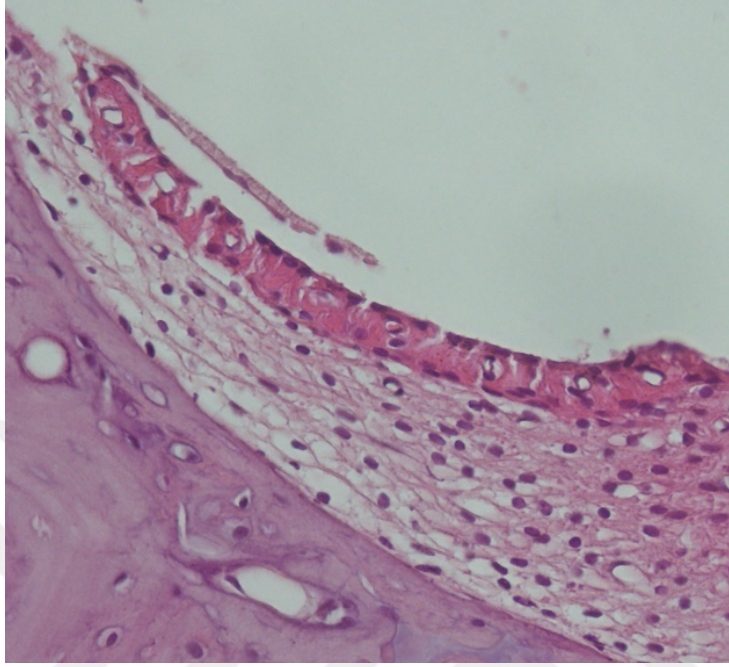
Histopatolojik incelemelerde her örneğin değerlendirilmesinde, en az 10 kesit araştırıldı. Gruplara göre olguların stria vaskularis açısından histopatolojik değerlendirilme sonuçları incelendi (Tablo 12). Grup 1’deki rat kesitlerinin 26’sında hafif derece büzülme, 14’ünde orta derece büzülme saptandı (Resim 15 ve 16). Preparatlarda ağır büzülme görülmedi. Grup 2 ve Grup 3’te histopatolojik değişiklik görülmedi (Resim 14). Gruplara göre olguların stria vaskularis değerlendirilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo 12: Stria vaskularis değerlendirilmesi

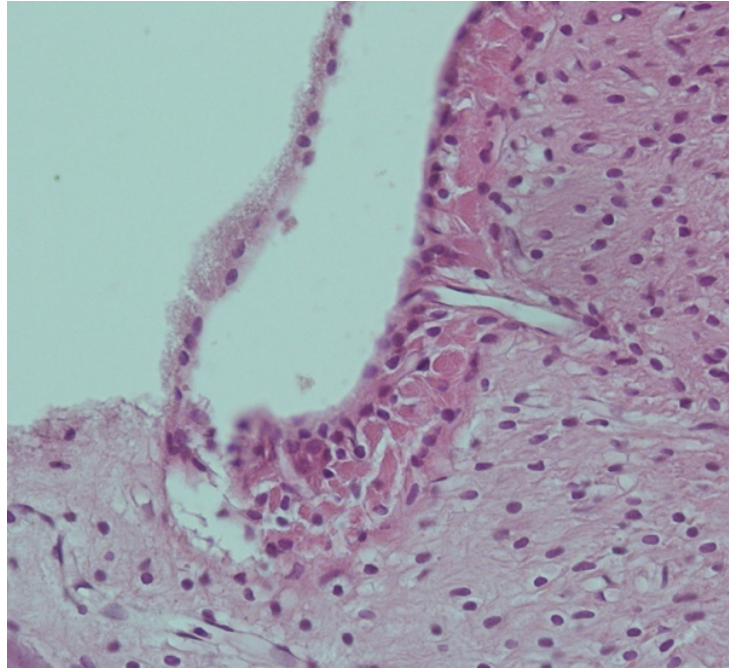
		Gruplar			p-değeri
		Kontrol	Sham	Tiroidektomi	
Stria Vaskularis	Büzülme yok	<i>N</i>	40	40	0
		%	100,0%	100,0%	0,0%
	Hafif derece büzülme	<i>N</i>	0	0	26
		%	0,0%	0,0%	65,0%
	Orta derece büzülme	<i>N</i>	0	0	14
		%	0,0%	0,0%	35,0%
	Ağır derece büzülme	<i>N</i>	0	0	0
		%	0,0%	0,0%	0,0%



Resim 14: İntermediate hücrelerde büzülme yok



Resim 15: Hafif derece büzülme



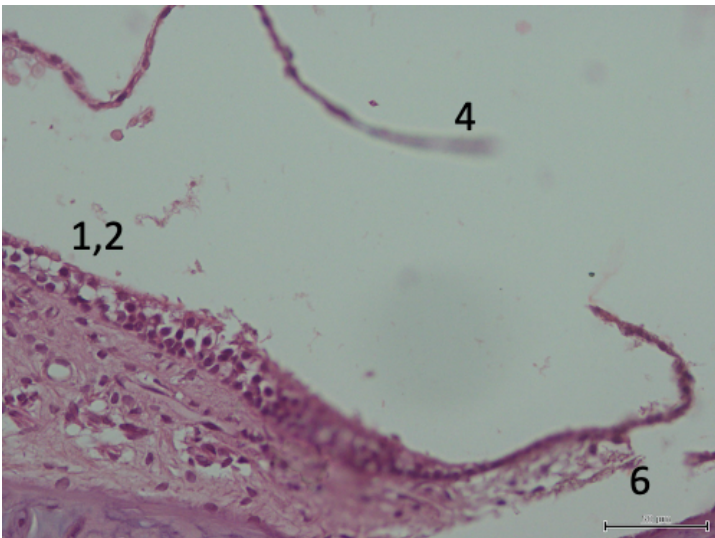
Resim 16: Orta derece büzülme

4.2.5. Utrikuler Makula Değerlendirmesi

Histopatolojik incelemelerde her örneğin değerlendirilmesinde, en az 10 kesit araştırıldı. Gruplara göre olguların utrikuler makula açısından histopatolojik değerlendirilme sonuçları incelendi (Tablo 13). Grup 1’deki bir numaralı ratda; tüylü hücre kaybı, membran rüptürü, hücrelerde silinme ve stromal ödem saptandı. İki numaralı ratda; tüylü hücre kaybı, hücrelerde silinme, stromal ödem ve membran düzensizliği saptandı. Üç numaralı ratda; kollaps, stromal ödem ve hücrelerde silinme saptandı. Dört numaralı ratda; membran rüptürü, hücrelerde silinme ve stromal ödem saptandı. Grup 2 ve Grup 3’te histopatolojik değişiklik saptanmadı. Gruplara göre olguların utrikuler makula değerlendirilmesi açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo 13: Utrikuler makula değerlendirilmesi

		Gruplar			p-değeri
		Kontrol	Sham	Tiroidektomi	
Makula	Belirgin patoloji yok	N	40	40	0
		%	100,0%	100,0%	0,0%
	Histopatolojik değişiklikler mevcut	N	0	0	40
		%	0,0%	0,0%	100,0%



Resim 17: Utrikuler makula

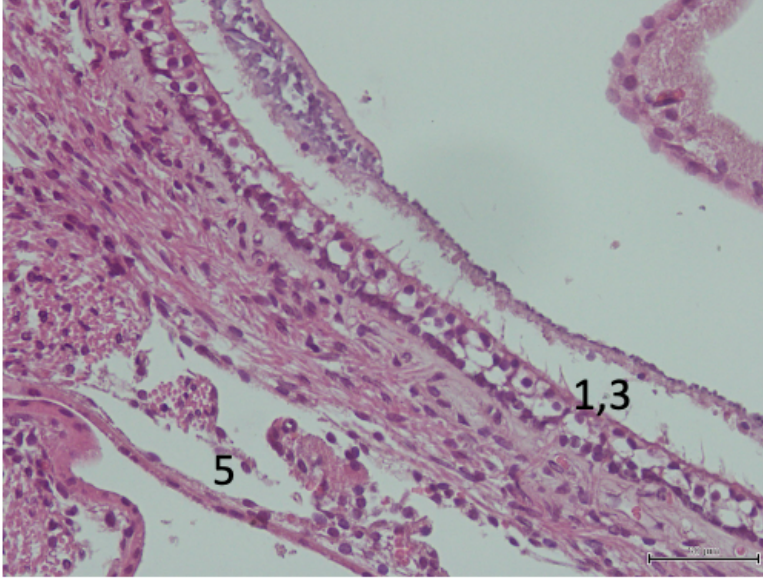
değerlendirmesi (1,2,4 ve 6)

(1) Silyalarda silinme

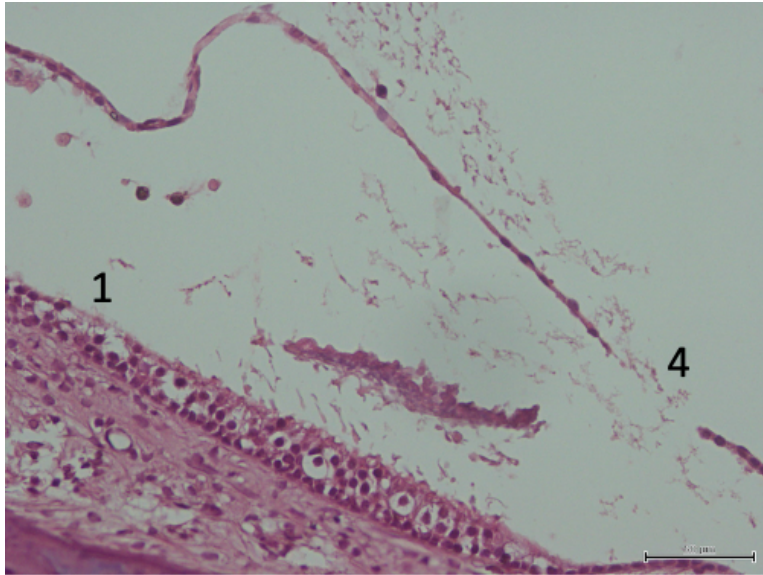
(2) Saçlı hücrelerde silinme

(4) Membranda rüptür

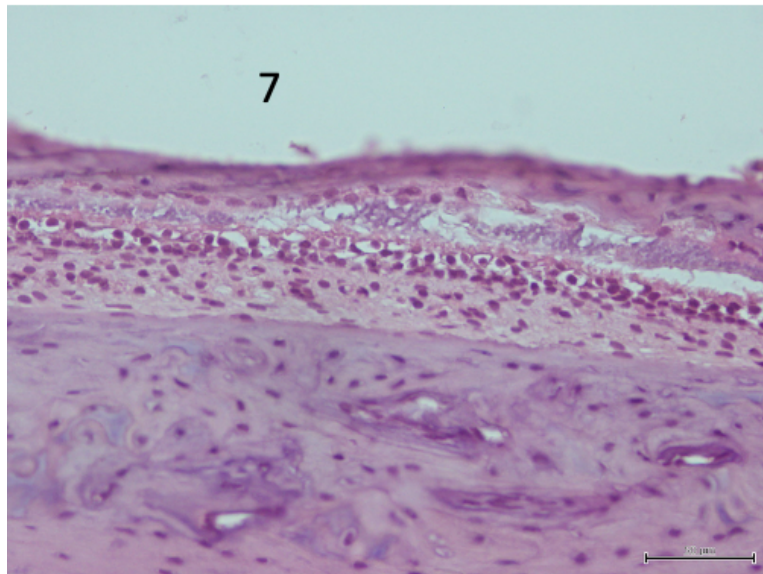
(6) Stromal ayrılma



Resim 18: Utrikuler makula değerlendirmesi (1,3 ve 5)
 (1) Silyalarda silinme
 (3) Saçlı hücrelerde azalma
 (5) Stromal ödem



Resim 19: Utrikuler makula değerlendirmesi (1 ve 4)
 (1) Silyalarda silinme
 (4) Membranda rüptür



Resim 20: : Utrikuler makula değerlendirmesi (7)
 (7) Kollaps

5. TARTIŞMA

Endolenfatik hidropsun; son yıllarda yapılan histopatolojik çalışmalarda Meniere hastalığının histolojik belirteci olduğu saptanmıştır (2,67). Meniere hastalığı, “idiopatik semptomatik endolenfatik hidrops” olarak bilinmektedir ve epizodik baş dönmesi, dalgalı işitme kaybı ve tinnitus triadı ile tarif edilmektedir (4).

Morita ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif temporal kemik çalışmasında membranöz labirentin üç boyutlu (3-D) görüntüleri; 31 normal temporal kemikten, bilateral Meniere hastalığı olan üç hastanın altı adet temporal kemiğinden ve tek taraflı Meniere hastalığı olan sekiz hastanın on altı adet temporal kemiğinden rekonstrükte edilmiştir. Membranöz labirentin her bölümünün hacimleri ölçülmüştür. Bilateral ve tek taraflı Meniere hastalarının hastalıklı taraflarındaki membranöz labirentin ortalama toplam hacimleri, normal temporal kemiklere göre daha büyük olduğu saptanmıştır. Bilateral Meniere hastalığı olan üç hastanın her iki kulağında da endolenfatik hidrops görülmüştür. Tek taraflı Meniere hastalığı olan sekiz hastanın hastalık olan kulaklarının tümünde ve semptomatik üç kontralateral kulakta hidrops görülmüştür. Bu üç hastanın, ilk hastalık başlangıcından yaklaşık 13-21 yıl sonra tek taraflı Meniere hastalığından bilateral Meniere hastalığına ilerleme öyküsünün olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, asemptomatik kulaklarda membranöz labirentin hiçbir bölümünde hidrops gözlenmemiştir. Bulgular; kokleosakküler hidropsun Meniere hastalığında hassas bir bulgu olduğunu göstermektedir (68).

Merchant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Meniere hastalığının klasik semptomlarına sahip 28 vakanın hepsinde en az bir kulakta hidrops görülmüştür. Endolenfatik hidropsun, semptomlardan doğrudan sorumlu olmaktan ziyade Meniere hastalığı için histolojik bir belirteç olarak düşünülmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (69). Carfrae ve arkadaşlarının, hidropsun gadolinyum ile zenginleştirilmiş 3-Tesla manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesine ilişkin çalışmasında; tek taraflı Meniere hastalığı olan hastalarda endolenfatik hidrops sadece etkilenen kulaklarda görülürken, etkilenmeyen kulaklar normal görüntüleme sergilemiştir (70). Bizde çalışmamızda hipotiroidinin indüklediği endolenfatik hidropsun; Meniere hastalığını temsil edebileceğini düşünmekteyiz.

Meniere hastalığının etkilediği anatomik yapıların örneklenememesinden kaynaklı, neden olduğu yapısal ve işlevsel bozuklukların aydınlanabilmesi amacıyla hayvan modellerini kullanım ihtiyacı doğabilmektedir (1). Yoo, antijenler veya monoklonal antikorların enjeksiyonu ile deneysel olarak hidropsun indüklenebileceğini göstermiştir (71,72). Bizde çalışmamızda tiroidektomi işlemi uygulanarak oluşturulan hipotiroidizm modellerinde, endolenfatik hidrops oluşumunu gösterdik.

Meniere hastalığı ilk olarak 19.yüzyılın başlarında tanımlanmış olup, yıllar içerisinde hastalığın etiyolojik ve patofizyolojik süreçleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bilimsel alandaki gelişmelere rağmen, Meniere hastalığının patolojik mekanizması hala belirsizdir. Hastalık, tek başına görülebildiği gibi bazen de farklı hastalıklar veya predispozan faktörlerle beraber de görülebilmektedir. Bu nedenle değişken süreli tekrarlayan atakların klinik özellikleri tek bir nedene dayandırılarak açıklanamamaktadır.

Pieskâ ve arkadaşları Meniere hastalığına eşlik eden komorbiditeleri ve bunların hastalık progresyonu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Meniere hastalığı tanısı almış 350 hastada yapılan çalışmada migren, hipotiroidizm, alerji, koroner kalp hastalığı ve otoimmün hastalıkların prevelansının genel popülasyona göre daha yaygın olduğu görülmüştür. Eşlik eden hastalık sayısının, vertigo sıklığı üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Ancak işitme kaybı derecesi üzerindeki etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (73).

Santosh ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; Meniere hastalığında hipotiroidizm insidansını ve tedavi sonrası subjektif semptomlardaki iyileşme oranını değerlendirmişlerdir. Klinik olarak Meniere hastalığı tanısı konulmuş toplam 35 hastanın 12'sinde hipotiroidi saptanmıştır. Hipotiroidisi olan tüm hastalar oral tiroksin takviyesi ile tedavi edilip; 3 hafta, 3 ay ve 6 ay ara ile subjektif semptomlardaki iyileşme açısından klinik olarak değerlendirilmiştir. Hipotiroidizm ile birlikte Meniere hastalığı olan tüm olgularda 12 haftalık tedavi sonucunda tüm semptomlarda (vertigo, tinnitus, sensörinöral işitme kaybı ve aural dolgunluk dahil) subjektif iyileşme görülmüştür (74). Bu iyileşme; hipotiroidizmin oluşturduğu hormonal bozuklukların, Meniere hastalarının muhtemel bir alt tipini açıklayabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda oluşturulan deneysel hipotiroidizm modellerinden alınan temporal kemik kesitlerinde; reissner membranı, stria vaskülaris, vestibüler alan ve utriküler makula

endolenfatik hidrops açısından ışık mikroskopunda incelendi ve tiroidektomi grubunda endolenfatik hidrops açısından istatistiksel olarak anlamlı histopatolojik değişikliklerin olduğu görüldü. Buna karşılık sham ve kontrol grubunda herhangi bir histopatolojik değişiklik saptanmadı. Bu durum hipotiroidinin; endolenfatik hidrops için dolayısıyla da Meniere hastalığı için etiyolojik bir faktör olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Brenner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Meniere hastalarında hipotiroidizm prevalansını araştırmışlardır. Meniere hastalığı kriterlerini karşılayan 50 hastanın 16'sı (%32) tiroid hormonu takviyesi kullanırken, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubundaki 50 hastanın 2'sinin (%4) tiroid hormonu takviyesi aldığı görülmüştür. Meniere hastalarında tiroid hormonu takviyesi kullanımının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılan 50 hasta arasında tiroid hormon kullanımı ile yaş arasında anlamlı bir etkileşim olduğu görülmüştür. 60 yaş ve üzeri 24 hastanın 11'i (%46) takviye kullanırken, 60 yaşından küçük 26 hastanın 5'inin (%19) kullandığı saptanmıştır. Tiroid hormonu takviyesi alan Meniere hastaları ile almayanlar arasında; işitme kaybı şiddeti veya bilateral işitme kaybı prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (75). Bizim çalışmamız da Meniere hastalığı ve hipotiroidi beraberliğini histopatolojik verilerle desteklemektedir.

Kim ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada guatr, hipotiroidizm, tiroidit, hipertiroidizm ve otoimmün tiroiditin Meniere hastalığı ile ilişkisini araştırmışlardır. Meniere hastalığı grubunda guatr görülme oranı %5.7, hipotiroidizm %4.7, tiroidit %2.1, hipertiroidizm %3.6 ve otoimmün tiroidit %0.99 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oranlar; guatr %4.2, hipotiroidizm %3.6, tiroidit %1.6, hipertiroidizm %2.5, otoimmün tiroidit %0.67 olarak saptanmıştır. Meniere hastalığı grubunda bu oranlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Levotiroksin ilacı kullanma oranının Meniere hastalığı grubunda %4.8, kontrol grubunda ise %3.6 olduğu saptanmıştır (76). Bizim çalışmamız da; tiroidektomiye sekonder oluşan hipotiroidinin, Meniere hastalığı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Lin ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmasında, 5410'u hipotiroidi tanısı almış toplam 27.050 hastada Meniere hastalığı prevalansı araştırılmıştır. Hipotiroidi hastalarında özellikle 50 yaşından büyük olanlarda, Meniere hastalığı prevalansı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hipotiroidi hastalarında Meniere hastalığının ortaya çıkma zamanının; 5 yıldan daha kısa bir zaman aralığı olduğu görülmüştür. Bizde çalışmamızda,

ratlarda bir aylık takip sonrasında endolenfatik hidrops oluşumunu gösterdik. Bu da insan ömründe ortalama 3 yılı temsil etmektedir. Bu bulgu, Lin ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir. Tiroksin ile tedavi ile Meniere hastalığı riskinin azaldığı ve hipotiroidizm olmayan grupla aynı olduğu görülmüştür (77). Bu bulgular, Meniere hastalarında multidisipliner klinik inceleme yapılmasının faydalı olacağını düşündürmektedir.

Bakdounes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipotiroidi hastalarında Meniere hastalığı prevalansını ve hastaların semptomları ile Meniere hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Örneklemeye dahil edilen 217 hipotiroidi hastasının 17'sine (%7,8) tanımlanmış Meniere hastalığı ve 31'ine (%14,3) muhtemel Meniere hastalığı tanısı konulmuştur. Tanımlanmış Meniere hastalığı tanısı alan hastalar, Meniere hastalığı tanısı almayan hastalarla kıyaslandığında kendini kötü hissetme ve depresif görünüm gibi hipotiroidi semptomlarının daha sıklıkla görüldüğü saptanmıştır. Tanımlanmış ve muhtemel Meniere hastalığı tanısı almış hastaların çoğunluğunun, semptomlarının yaşam tarzlarını etkilediği görülmüştür (78).

Eski literatürde; Pulec ve House, Meniere hastalığı tanısı olan 120 adet hastanın %3'ünde hipotiroidi öyküsü olduğunu bildirmiştir (79). Powers ise, 98 tane Meniere hastasının 17'sinde hipotiroidi saptamıştır (80). Meyerhoff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Meniere hastalığı tanısı almış 211 tane hastanın retrospektif incelemesi yapılmıştır. 211 hastanın sadece 4'ünde hipotiroidi görülmüştür (81). Kinney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 180 tane Meniere hastasının sadece 2'sinde hipotiroidi olduğu gözlenmiştir (82). Oranların düşük olmasının, hipotiroidizm için yüksek hassasiyetli tiroid uyarıcı hormon testlerinin yakın zamanda bulunmuş olması ve hafif şiddetli tiroid fonksiyon bozukluğu olan kişilerin teşhis ve tedavi edilmesini mümkün kılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (83).

Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki inflamatuvar veya metabolik değişikliklerin; iç kulak inflamasyonu ve endolenfatik akımın homeostazı üzerinde etkisi olabileceği, bu dejeneratif değişikliklerin de Meniere hastalığı riskini artırabileceği savunulmuştur (76). İnflamasyonun tiroid disfonksiyonu ile ilişkisi kabul edilmiştir (84). Bazı Meniere hastalarında yüksek düzeyde interlökin- 1 beta ve tümör nekroz faktörü- alfa varlığı da Meniere hastalığının kronik inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (72). Aynı zamanda endolenfin bileşimi, perilenfe göre daha düşük kalsiyum değerine sahip olmasıyla

özgündür. İyonik ve non-iyonik bileşimi ile vestibüler labirentin akselerasyon transduksiyonunda önemli bir yere sahiptir (85,86). Dolayısıyla, değişen metabolizma nedeniyle bu bileşimin bozulması vestibüler işlevi etkileyebileceği ve dolayısıyla endolenfatik hidrops ve Meniere hastalığına neden olabileceği öne sürülmüştür (80,87). Bizde çalışmamızda tiroidektomiye sekonder oluşan tiroid hormon bozukluğunun, endotel hücre bariyerinin işlevsel bütünlüğünü ve vasküler geçirgenliği değiştirerek endolenfatik homeostazı bozduğuna dolayısıyla endolenfatik hidropsa neden olduğunu düşünmekteyiz (88).

Fattori ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, Meniere hastalığı ve tiroid otoimmünitesi, tiroid disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmaya Meniere hastalığı tanısı almış 50 hasta ve iki tane kontrol grubu (A,B) dahil edilmiştir. A grubu; 82 sağlıklı gönüllüyü, B grubu; akut tek taraflı periferik vestibülopatisi olan 50 hastayı içermektedir. Tüm katılımcıların kanında tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest triiyodotironin, serbest tiroksin, anti-TSH reseptör antikoru (TR-Ab), anti-tiroperoksidaz antikoru (TPO-Ab) ve anti-tiroglobulin antikoru (Tg-Ab) analiz edilmiştir. Grup A'daki otoimmün tiroidit prevalansı %7, Grup B'deki ise %12 olarak saptanmıştır. Buna karşılık, Meniere hastalarının %38'inde, kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde otoantikor olduğu saptanmıştır. Ayrıca Meniere hastalarının 8'inin (%16) daha önce teşhis edilmiş bir tiroid hastalığı için levotiroksin tedavisi aldığı görülmüştür. Bu hastaların 6'sında guatr ve yüksek serum anti-tiroid otoantikor titreleri mevcut iken diğer 2 hastanın negatif otoantikor ve nodüler guatrden etkilendiği saptanmıştır. Levotiroksin tedavisi alan olgulardan birinin ötiroid, diğer yedisinin ise hipertiroidi (iatrojenik hipertiroidi) olduğu gösterilmiştir. Tiroid otoimmünitesi ve disfonksiyonunun varlığı klinik durumun şiddeti (akut atak sayısı/süresi) ile ilişkili bulunmamıştır (89).

Frejo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek taraflı Meniere hastalığı olan 988 hastada klinik alt grupları tanımlanmıştır ve bunlar bilateral Meniere hastalığı klinik alt grupları ile karşılaştırılmıştır. Sporadik vakalarda otoimmün hastalık prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Otoimmün hipotiroidizm; en sık gözlenen otoimmün hastalık olarak saptanmıştır. Sporadik vakalarda; otoimmün hastalık eşlik eden hastalar ile otoimmün hastalık eşlik etmeyen hastalar arasında analiz yapılmıştır. Otoimmün hastalık eşlik eden sporadik vakalarda; daha erken başlangıç yaşı, tanı esnasında daha ileri düzeyde işitme kaybı, vertigo fonksiyonel ölçeğinde daha kötü skor ve daha yüksek migren prevalansı bulunmuştur (90).

Güney Kore’de yapılmış bir kohort çalışmasında, Meniere hastalığı olan hastalar, Meniere hastalığı olmayan bireylerle karşılaştırıldığında; alerji ve astım görülme sıklığının yüksek, alkol ve sigara kullanımının düşük olduğu görülmüştür. Otoimmün hastalıklar ile serebral ve kardiyovasküler hastalıkların insidansları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (98).

Meniere hastalarında antitiroid otoantikorlarının prevelansının önemli ölçüde yüksek olması nedeniyle, Meniere hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı arasında spesifik bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (89,91,92). Tiroid otoantikor komplekslerinin difüzyon yoluyla endolenfatik sıvının bileşimini değiştirdiği varsayılmaktadır (93). Aynı zamanda otoimmünitenin; iç kulak yapılarına karşı, antikor aracılı bir reaksiyonun sonucunda endolenfatik hidrops oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir (91,94–96). Ancak Meniere hastalarının sadece yaklaşık %7’sinde immün kompleksler gözlenmiştir ve Meniere hastalığında hala otoimmünite için bir biyobelirteç bulunamamıştır (97). Hastaların bazılarında kortikosteroid tedavisine olumlu yanıt alınması da otoimmünite ile birlikteliği hipotezini destekleyen faktörler arasında gösterilmektedir (72,96). Ancak kortikosteroid tedavisinin her Meniere hastasında etkili olmadığı göz önüne alındığında, bütün Meniere hastalarının immünolojik bir kökene sahip olmasının beklenmesi gerçekçi olmayacaktır (72).

6. SONUÇ

Çalışmamızda hipotiroidizm ile endolenfatik hidrops arasındaki ilişkiyi araştırdık. Oluşturduğumuz hipotiroidizm modellerinin temporal kemik histopatolojik incelemesi yapıldığında, reissner membranında hidrops, kalınlaşma ve rüptür bulguları koklear hidrops açısından anlamlıdır. Stria vaskülarisde büzülmelerin görülmesi hidrops için anlamlı bulundu. Sakkül ve utrikul boyutlarında değişiklik ve membranlarda rüptür bulguları vestibular hidrops açısından anlamlı bulundu. Utrikuler makulada silyalarda silinme, saçlı hücrelerde silinme ve azalma, membranda rüptür, stromal ödem ve ayrılma, kollaps bulguları endolenfatik hidrops açısından anlamlı bulundu.

Hipotiroidi hastalarında meydana gelen metabolik değişikliklerin, vasküler geçirgenliği değiştirerek endolenfatik hidrops oluşumuna neden olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın histopatolojik sonuçları; otoimmüniteden bağımsız, tiroid cerrahisi gibi işlemlerden sonra meydana gelen tiroid hormon dengesizliklerinin de endolenfatik hidrops açısından etiyolojik bir faktör olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle hipotiroidi hastalarında klinik şüphe halinde Meniere hastalığı açısından nörootolojik değerlendirme yapılmasını önermekteyiz. Ancak etki mekanizmasının belirlenmesi için örneklem sayısının daha yüksek olduğu ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Yıldırım N, Varol M, Inceoğlu ÖÖ. Meniere Hastalığının Fizyopatolojisi ve Etiyopatogenezi . Türkiye Klinikleri. 2023;22-6.
2. Yıldırım Baylan M, Cüreoğlu S. Meniere Hastalığının Patolojisi. Türkiye Klinikleri. 2023;5-15.
3. Gu S, Olszewski R, Nelson L, Gallego-Martinez A, Lopez-Escamez JA, Hoa M. Identification of Potential Meniere's Disease Targets in the Adult Stria Vascularis. Front Neurol. 05 Şubat 2021;12.
4. Zeybek Sivas Z, Aksoy C. Meniere hastalığının tarihçesi, tanımı ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri. 2023;1-4.
5. Yücel L, Satar B. Meniere Hastalığının Klinik Seyri, Prognozu ve Gelecek İstikametler . Türkiye Klinikleri . 2023;87-92.
6. Yalçın Ş, Karlıdağ T. Meniere hastalığına muhtemelen zemin oluşturan (predispozan) bozukluklar, hastalığın alerjik ve immünolojik hastalıklarla ilişkisi. Türkiye Klinikleri. 2023;27-32.
7. Tyrrell JS, Whinney DJD, Ukoumunne OC, Fleming LE, Osborne NJ. Prevalence, Associated Factors, and Comorbid Conditions for Meniere's Disease. Ear Hear. 2014;
8. Pieskä T, Kotimäki J, Männikkö M, Sorri M, Hietikko E. Concomitant diseases and their effect on disease prognosis in Meniere's disease: diabetes mellitus identified as a negative prognostic factor. Acta Otolaryngol. 02 Ocak 2018;138(1):36-40.
9. Keith L. Moore TVNPMGT. The Developing Human. 10. bs. 428-430 s.
10. Lim R, Brichta AM. Anatomical and physiological development of the human inner ear. C. 338, Hearing Research. Elsevier B.V.; 2016. s. 9-21.
11. Kim JH, Rodríguez-Vázquez JF, Verdugo-López S, Cho KH, Murakami G, Cho BH. Early Fetal Development of the Human Cochlea. Anatomical Record. Haziran 2011;294(6):996-1002.
12. Yasuda M, Yamada S, Uwabe C, Shiota K, Yasuda Y. Three-dimensional analysis of inner ear development in human embryos. Anat Sci Int. Eylül 2007;82(3):156-63.
13. Güneri EA. Vestibüler Sistemin Anatomisi ve Fizyolojisi. İçinde: Önerci M, editör. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi. 2016. s. 393-403.
14. Takagi A, Sando I, Takahashi H. Computer-aided three-dimensional reconstruction and measurement of semicircular canals and their cristae in man. Acta Otolaryngol. 1989;107(5-6):362-5.
15. Aslan A. Kulak Anatomisi. İçinde: Koç C, editör. Kulak burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 3. bs 2019. s. 89-104.
16. Carey JP, Minor LB, Nager GT. Dehiscence or Thinning of Bone Overlying the Superior Semicircular Canal in a Temporal Bone Survey [Internet]. C. 126, Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000. Erişim adresi: www.scioncorp.com/
17. Çakır N. Kulak Anatomisi. İçinde: Otorinolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi. 1999. s. 3-11.
18. Aslan A, Balyan FR, Tabiah A, Sanna M. Anatomic relationships between surgical landmarks in type b and type c infratemporal fossa approaches. Eur Arch Otorhinolaryngology. 1998;
19. Erixon E, Högstorp H, Wadin K, Rask-Andersen H. Variational Anatomy of the Human Cochlea: Implications for Cochlear Implantation. C. 30, Otology & Neurotology. Otology & Neurotology, Inc; 2008.
20. Büyüklü AF. Temporal Kemik ve Kulak Anatomisi. İçinde: Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. s. 3-19.

21. Forge A, Wright T. The molecular architecture of the inner ear. C. 63, British Medical Bulletin. 2002.
22. Çelebisoy N. Denge Fizyolojisi. İçinde: Çelik O, editör. Otoloji ve Nöro-otoloji. 2013. s. 85-98.
23. Lysakowski A. 130 - Anatomy of the Vestibular System. 2015.
24. Dohlman GF. The attachment of the cupulae, otolith and tectorial membranes to the sensory cell areas. Acta Otolaryngol. 1971;71(1-6):89-105.
25. Money KE, Bonen L, Beatty JD, Kuehn LA, Sokoloff M, Weaver RS. Physical properties of fluids and structures of vestibular apparatus of the pigeon [Internet]. C. 220, AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. 1971. Erişim adresi: www.physiology.org/journal/ajplegacy
26. Piker EG, Garrison DB. Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. İçinde: Katz J, editör. Handbook of Clinical Audiology. 7. bs 2015.
27. Newlands SD, Wall C, Çeviri: Ardiç FN, Çeviri: Kalkan F. Vestibüler Fonksiyonlar ve Anatomisi. İçinde: Çeviri: Korkut N, editör. Byron J Bailey ve Jonas T Johnson Baş ve Boyun Cerrahisi - Otolarengoloji. 4. bs 2011. s. 1905-16.
28. Angelaki DE, Cullen KE. Vestibular system: The many facets of a multimodal sense. C. 31, Annual Review of Neuroscience. 2008. s. 125-50.
29. Albuquerque AAS, Rossato M, De Oliveira JAA, Hyppolito MA. Conhecimento da anatomia da orelha de cobaias e ratos e sua aplicação na pesquisa otológica básica. Braz J Otorhinolaryngol. 2009;75(1):43-9.
30. Li P, Gao K, Ding D, Salvi R. Characteristic anatomical structures of rat temporal bone. J Otol. 01 Eylül 2015;10(3):118-24.
31. Güneri EA. Endolenfatik Hidrops ve Meniere Hastalığı. İçinde: Önerci M, editör. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Nörootoloji. 2016. s. 523-36.
32. Akyıldız N. Meniere Hastalığı. İçinde: Vertigo. 2018. s. 311-44.
33. Özdemir S, Kıroğlu MM. Meniere Hastalığı. İçinde: Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş boyun Cerrahisi. 3. bs 2019. s. 323-8.
34. Gibson WPR. Hypothetical Mechanism for Vertigo in Meniere's Disease. C. 43, Otolaryngologic Clinics of North America. 2010. s. 1019-27.
35. Baloh RW. Harold Schuknecht and Pathology of the Ear. 2001.
36. Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Meniere's disease.
37. Sando I. PNEUMATIZATION AND THICKNESS OF THE PETROUS BONE IN PATIENTS WITH MENIERE'S DISEASE A HISTOPATHOLOGICAL STUDY.
38. Paparella M, Sajjadi H. Endolymphatic sac enhancement. Otolaryngol Clin North Am. 1994;27:381-402.
39. Issa T, Bahgat M, Linthicum Jr F, House H. The effect of stapedectomy on hearing of patients with otosclerosis and Meniere's disease. Am J Otol. Nisan 1983;4:323-6.
40. Koyama S, Mitsuishi Y, Bibee K, Watanabe I, Terasaki PI. HLA associations with meniere's disease. Acta Otolaryngol. 1993;113(3):575-8.
41. Thieme G, Stuttgart V, York N, Arweiler1 D], Jahnke1 K, Grosse-Wiide2 H. Morbus Menière als autosomal dominant vererbte Erkrankung *. C. 74. 1995.
42. Tomiya S, Yagi T, Sakagami M, Fukazawa K. Immunological pathogenesis of endolymphatic hydrops and its relation to Meniere's disease. Scanning Microsc. Eylül 1993;7:907-19.
43. Harris J. Autoimmunity of the inner ear. Am J Otol. Mayıs 1989;10:193-5.
44. Brenner M, Dick ;, Hoistad L, Hain TC. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients With Ménière's Disease [Internet]. C. 130, REPRINTED) ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG. 2004. Erişim adresi: <http://archotol.jamanetwork.com/>

45. Fattori B, Nacci A, Dardano A, Dallan I, Grosso M, Traino C, vd. Possible association between thyroid autoimmunity and Menière's disease. *Clin Exp Immunol*. Nisan 2008;152(1):28-32.
46. Bagger-Sj D, Jansson B, Friberg U, Rask-Andersen H, Sjukhuset A, Jansson S. Three-dimensional Anatomy of the Human Endolymphatic Sac [Internet]. Erişim adresi: <http://archotol.jamanetwork.com/>
47. Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and Ménière's Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7:451-6.
48. Guild S. The circulation of the endolymph. *Am J Anat*. 1927;39:57-81.
49. Hallpike C, Cairns H. Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *Journal of Laryngology and Otology*. 1938;625-55.
50. Yamakawa K. Über die pathologische Veränderung bei einem Meniere Kranken. *J Otorhinolaryngol Soc Jpn*. 1938;44:2310-2.
51. Kimura R. Experimental blockage of the endolymphatic sac and duct and its effect on the inner ear of the guinea pig. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76:4664-87.
52. Alexander TH, Harris JP. Current Epidemiology of Meniere's Syndrome. C. 43, *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010. s. 965-70.
53. Eaton D, Roland P. Dizziness in the older adult, part 2: treatments for causes of the four most common symptoms. *Geriatrics*. 2003;58:49-52.
54. Wang C, Wu CH, Cheng PW, Young YH. Pediatric Meniere's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 01 Şubat 2018;105:16-9.
55. Goebel JA. 2015 Equilibrium Committee amendment to the 1995 AAO-HNS guidelines for the definition of Ménière's disease. C. 154, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. SAGE Publications Inc.; 2016. s. 403-4.
56. Kim MB, Choi J, Park GY, Cho YS, Hong SH, Chung WH. Clinical value of vestibular evoked myogenic potential in assessing the stage and predicting the hearing results in ménière's disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. Haziran 2013;6(2):57-62.
57. Nakashima T, Naganawa S, Pyykkö I, Gibson WPR, Sone M, Nakata S, vd. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. İçinde: *Acta Oto-Laryngologica*. 2009. s. 5-8.
58. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, vd. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*. Mart 2007;117(3):415-20.
59. Wang F, Lyu H, Zhao M, Sha Y, Zhang F, Cheng Y, vd. Assessment of Cochlea Endolymphatic Hydrops Using 3-D FLAIR and 3-D Real IR Sequence in Guinea Pigs via 3T MRI after Intratympanic Gadolinium: A Histopathological Comparison. *Otology and Neurotology*. 01 Nisan 2017;38(4):585-90.
60. Bykowski J, Harris JP, Miller M, Du J, Mafee MF. Intratympanic contrast in the evaluation of Ménière disease: Understanding the limits. *American Journal of Neuroradiology*. 01 Temmuz 2015;36(7):1326-32.
61. Pellitteri PK, Ing S, Jameson B. Disorders of the Thyroid Gland. İçinde: *Cummings Otolaryngology Head And Neck Surgery*. s. 1884-900.
62. Bayır Ö. Tiroidin Benign Hastalıkları. İçinde: Önerci M, editör. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi hastalıkları Baş Boyun Cerrahisi*. 2018. s. 225-38.
63. Ruding PRJW, Veldman JE, Van Deelen GW, Smoorenburg GF, Huizing EH. Oto-Rhino-Laryngology Histopathological study of experimentally induced endolymphatic hydrops with emphasis on Reissner's membrane. C. 244, *Arch Otorhinolaryngol*. 1987.
64. De Freitas MR, De Castro Brito GA, De Carvalho J V., Gomes RM, Barreto Martins MJ, De Albuquerque Ribeiro R. Light microscopy study of cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Journal of Laryngology and Otology*. Haziran 2009;123(6):590-7.

65. Bernaerts A, Vanspauwen R, Blaivie C, van Dinther J, Zarowski A, Wuyts FL, vd. The value of four stage vestibular hydrops grading and asymmetric perilymphatic enhancement in the diagnosis of Ménière's disease on MRI. *Neuroradiology*. 12 Nisan 2019;61(4):421-9.
66. McCall AA, Ishiyama GP, Lopez IA, Bhuta S, Vetter S, Ishiyama A. Histopathological and ultrastructural analysis of vestibular endorgans in Meniere's disease reveals basement membrane pathology. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2009;9(1).
67. Foster CA, Breeze E. Endolymphatic Hydrops in Ménière's Disease: Cause, Consequence, or Epiphenomenon? 2013.
68. Morita N, Kariya S, Deroee AF, Cureoglu S, Nomiya S, Nomiya R, vd. Membranous labyrinth volumes in normal ears and Ménière disease: A three-dimensional reconstruction study. *Laryngoscope*. Kasım 2009;119(11):2216-20.
69. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathophysiology of Ménière's Syndrome: Are Symptoms Caused by Endolymphatic Hydrops? 2005.
70. Carfrae MJ, Holtzman A, Eames F, Parnes SM, Lupinetti A. 3 Tesla delayed contrast magnetic resonance imaging evaluation of Ménière's disease. *Laryngoscope*. Mart 2008;118(3):501-5.
71. Yoo TJ. ETIOPATHOGENESIS OF MENIERE'S DISEASE: A HYPOTHESIS.
72. Yalçın Ş, Karlıdağ T. Meniere Hastalığına Muhtemelen Zemin Oluşturan (Predispozan) Bozukluklar, Hastalığın Alerjik ve İmmünolojik Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri*. 2023;27-32.
73. Pieskä T, Kotimäki J, Männikkö M, Sorri M, Hietikko E. Concomitant diseases and their effect on disease prognosis in Meniere's disease: diabetes mellitus identified as a negative prognostic factor. *Acta Otolaryngol*. 02 Ocak 2018;138(1):36-40.
74. Santosh UP, Sudhakar Rao MS. Incidence of hypothyroidism in meniere's disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 01 Mayıs 2016;10(5):1-3.
75. Brenner M, Dick ;, Hoistad L, Hain TC. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients With Ménière's Disease [Internet]. C. 130, REPRINTED) *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG*. 2004. Erişim adresi: <http://archotol.jamanetwork.com/>
76. Kim SY, Song YS, Wee JH, Min C, Yoo DM, Choi HG. Association between Ménière's disease and thyroid diseases: a nested case-control study. *Sci Rep*. 01 Aralık 2020;10(1).
77. Lin WL, Chen CY, Hsu TY, Chen WK, Lin CL, Chen HC. Hypothyroidism is an independent risk factor for Meniere's disease : A population-based cohort study. *Medicine (United States)*. 01 Nisan 2019;98(15).
78. Bakdounes A, Akashe N, Alchallah MO, Alolabi H, Bakdounes D, Mohsen F, vd. Prevalence of Ménière's Disease in Syrian Patients with hypothyroidism: Cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 01 Eylül 2022;81.
79. Pulec L, House W. Meniere's disease study: three-year progress report. *Int J Equilib Res*. 1973;156-65.
80. Powers WH. Metabolic aspects of Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1972;1716-25.
81. Meyerhoff W, Paparella M, Gudbrandsson F. Clinical evaluation of Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1981;1663-8.
82. Kinney SE. THE METABOLIC EVALUATION IN MENIERE'S DISEASE.
83. LoPresti J. Laboratory tests for thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;557-75.
84. Ajjan RA, Watson PF, Findlay C, Metcalfe RA, Crisp M, Ludgate M, vd. The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokines found in autoimmunity. C. 158, *Journal of Endocrinology*. 1998.

85. Marcus DC, Wangemann P. Cochlear and Vestibular Function and Dysfunction . İçinde: Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System - From molecules to diseases. 2009. s. 421-33.
86. Hudspeth AJ, Gillespie PC. Pulling Springs to Tune Transduction: Adaptation by Hair Cells. C. 12, Neuron. 1994.
87. Shambaugh GE Jr. Endocrine aspects of meniere's disease. Laryngoscope. 1959;1027-32.
88. Tilton RG, Pugliese G, Chang K, Speedy A, Province MA, Kilo C, vd. Effects of Hypothyroidism on Vascular 125I-Albumin Permeation and Blood Flow in Rats.
89. Fattori B, Nacci A, Dardano A, Dallan I, Grosso M, Traino C, vd. Possible association between thyroid autoimmunity and Menière's disease. Clin Exp Immunol. Nisan 2008;152(1):28-32.
90. Frejo L, Lopez-Escamez JA. Cytokines and Inflammation in Meniere Disease. C. 15, Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. Korean Society of Otolaryngology; 2022. s. 49-59.
91. Tomoda K, Suzuka Y, Iwai H, Yamashita T, Kumazawa T. Meniere's disease and autoimmunity: Clinical study and survey. Acta Otolaryngol. 1993;113(S500):31-4.
92. Hwang G, Saadi R, Patel VA, Liaw J, Isildak H. Thyroid Dysfunction in Ménière's Disease: A Comprehensive Review. C. 83, ORL. S. Karger AG; 2021. s. 219-26.
93. Modugno GC, Pirodda A, Ferri GG, Montana T, Rasciti L, Ceroni AR. A relationship between autoimmune thyroiditis and benign paroxysmal positional vertigo? Med Hypotheses. 2000;54(4):614-5.
94. McCabe BF. AUTOIMMUNE SENSORINEURAL HEARING LOSS. C. 88, Ann Otol.
95. Suchan M, Kaliarik L, Krempaska S, Koval J. Immune-mediated cochleovestibular disease. Bratislava Medical Journal. 2016;117(2):87-90.
96. Kangasniemi E, Hietikko E. The theory of autoimmunity in Meniere's disease is lacking evidence. C. 45, Auris Nasus Larynx. Elsevier Ireland Ltd; 2018. s. 399-406.
97. Gallego-Martinez A, Lopez-Escamez JA. Genetic architecture of Meniere's disease. C. 397, Hearing Research. Elsevier B.V.; 2020.