



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HASHİMOTO TİROİDİTİNDE PERİFERİK VESTİBÜLER
SİSTEMİN
ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurcahan MUSAYEVA

Ankara, 2018



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HASHİMOTO TİROİDİTİNDE PERİFERİK VESTİBÜLER
SİSTEMİN
ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez danışmanı: Doç. Dr. Özlem Turhan İYİDİR

Dr. Nurcahan MUSAYEVA

Ankara, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, önerileri ve titizliği ile doktorluk disiplinini bize aşıl原因an değerli hocam **Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL** başta olmakla tüm hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında bilgisini, tecrübesini, desteğini benden esirgemeyen, kendisini tanımakla onur duyduğum, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, tez danışmanım, kıymetli hocam **Doç. Dr. Özlem Turhan İYİDİR**'e ve bu çalışmanın yürütülmesinde büyük katkısı bulunan **Dr. Öğr. Üyesi Işlay ÖZ**'e ve **Uzm. Dr. Gülfem BEYAZPINAR**'a,

Tüm bilgisini bizlere vermekten zevk alan, gereken her durumda yardımlarını bizden esirgemeyen değerli hocalarım **Prof. Dr. Turan ÇOLAK**'a, **Doç. Dr. Ali Kemal OĞUZ**'a, **Uzm. Dr. Diğdem Özer ETİK**'e,

Asistanlık yıllarında omuz omuza çalıştığım, bugün artık uzman olmuş arkadaşlarım **Dr. Arzu OR KOCA**'ya, **Dr. Sinem KUL**'a ve **Dr. Meltem ERDOĞAN KAYNAR**'a,

Yanımda olmamasına rağmen her an manevi dayanağım olan, bu çetin yolda durmadan ilerlememe cesaret veren sevimli annem **Gülcahan MUSAYEVA**'ya, eşim **Elşad KERİMLİ**'ye, beni bu hayata bağlayan oğullarım **Telman** ve **Perviz KERİMLİ**'ye, asistanlık yıllarında kaybettiğim babam **Müseyib MUSAYEV**'in ruhuna,

İçten gelen sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Nurcahan MUSAYEVA

Ankara, 2018

ÖZET

Hashimoto tiroiditi (HT), sık görülen otoimmün tiroid hastalığı olup, iç kulak dahil herhangi bir organda sistemik etkisi olabileceği iddia edilmektedir. Yapılan çalışmalarda Meniere hastalığı (MH) ve benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) tanısı olan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığında artış saptanmış ve her iki hastalığın etiyopatogenezinde otoimmünite suçlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; Hashimoto tiroiditi olan hastalarda vestibüler fonksiyonları ve levotiroksin (LT4) tedavisinin etkisini değerlendirmektir.

Araştırma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniklerinde Mart 2018 - Ağustos 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Çalışmaya 18-60 yaş arası, her iki cinsiyetten, baş dönmesi, kulak çınlaması ve işitme kaybı gibi vestibüler sisteme ait yakınması olmayan ve HT tanısı olan toplam 61 hasta ve 30 sağlıklı birey alınmıştır. Hasta bireyler LT4 tedavisi alan (30 hasta) ve almayan (31 hasta) olmakla 2 grupta değerlendirilmiştir.

Tüm bireylerin serbest T3, serbest T4, TSH, Anti-TPO ve Anti-Tg düzeyleri ölçülmüştür ve Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Kliniği Vestibüler Laboratuvarında servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (cVEMP), oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (oVEMP) ve video baş itme testi (vHİT) testleri yapılmıştır.

Çalışmada cVEMP testlerindeki anormalliğin, HT olan hastalarda daha sık olduğu görüldü, ancak gruplar arası anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik. oVEMP testleri ise her iki grupta eşit sayıda anormaldir ve oVEMP sonuçlarında da anlamlı farklılık elde etmedik.

Çalışmamızda vHİT testleri ile her üç SSK değerlendirilmiştir. vHİT test sonuçlarında da anlamlı bir fark elde edilmemiştir. LT4 tedavisi alan ve almayan HT olan hastalar arasında vestibüler testler açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak hipotiroidi (TSH>4,9) olan hastaların, vestibüler testleri, ötiroidi hastalarla karşılaştırıldığında, sağ ve sol lateral sakkad pozitifliğinin, hipotiroidide daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,018, p=0,011). Her ne kadar diğer kanallar için gruplar arasında bir farklılık saptanmamış olsa da hipotiroidinin vestibüler fonksiyonlara olası etkileri açısından bu bulgumuzun önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hashimoto hastalığı, Meniere hastalığı, benign paroksizmal pozisyonel vertigo, cVEMP, oVEMP, vHİT.

ABSTRACT

Hashimoto thyroiditis is a common autoimmune thyroid disease and it is claimed that it may have systemic effect in any organ including inner ear. In the studies, increased frequency of autoimmune thyroid disease in patients with Meniere's disease and BPPV was found, and autoimmunity was implicated in the etiopathogenesis of both diseases.

The aim of this study was to evaluate the effect of levothyroxine treatment and vestibular function in patients with Hashimoto thyroiditis.

The study was conducted between March 2018 and August 2018 in the Başkent University Medical Faculty Endocrinology and Metabolic Diseases and Otorhinolaryngology polyclinics.

A total of 61 patients with HT diagnosis and 30 healthy individuals between 18 and 60 years of age from both genders, with no complaints of vestibular system, such as dizziness, tinnitus and hearing loss, were included in the study. Patients were evaluated in 2 groups; receiving levothyroxine treatment (30 patients) and not receiving (31 patients).

Free T3, free T4, TSH, anti-TPO and anti-Tg levels of all individuals were measured and cVEMP, oVEMP and vHIT tests were performed in Vestibüler Laboratory of Başkent University Otorhinolaryngology polyclinic.

In the study, abnormalities in cVEMP tests were more common in patients with HT, however, we found no significant difference between groups. oVEMP tests were equally abnormal in both groups. However, we did not obtain any significant difference in oVEMP results. In our study all three semicircular canals were evaluated with vHIT tests. There is no significant difference in vHIT test results. There was no significant difference in vestibular tests between patients with HT receiving or not receiving levothyroxine treatment. However, vestibular tests of patients with hypothyroidism ($TSH > 4.9$) compared with euthyroid patients showed right and left lateral saccade positivity were more in hypothyroidism ($p=0.018$, $p=0.11$). Although no difference was found between the groups for other canals, we think that this finding is important for the possible effects of hypothyroidism on vestibular functions.

Keywords: Hashimoto's disease, Meniere's disease, benign paroxysmal positional vertigo, cVEMP, oVEMP, vHIT.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Otoimmün Tiroid Hastalıkları.....	2
2.1.1. Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi).....	2
2.1.2. Etiyoloji.....	3
Genetik Yatkınlık	3
Cinsiyet ve Üremenin Rolü.....	3
Çevresel Faktörler	4
2.1.2. Tiroid Otoimmünitesinin Gelişimi/Patojenik Mekanizmalar.....	5
HücreSEL İmmünite.....	5
Humoral İmmünite.....	6
2.2. Vestibüler Sistem	7
2.2.1. Vestibüler Sistem Anatomisi ve FiziyoLjisi	8
2.2.2. Vestibüler Sistem Hastalıkları	11
Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo	11
Ménière Hastalığı.....	13
2.2.3. Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesi.....	14
Kalorik Test.....	15
Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller Testi.....	15
Servikal Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller Testi	15
Oküler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller Testi	16
Video Baş Savurma Testi.....	17
2.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları ve Vestibüler Sistem	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Bireyler	19
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	20
3.3. Vestibüler testler.....	20
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	22

4. BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

BPPV	: Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (<i>Benign Paroxysmal Positional Vertigo</i>)
CD	: Farklılaşma Kümesi (<i>Cluster of Differentiation</i>)
CMV	: Sitomegalovirüs
cVEMP	: Servikal Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (<i>Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials</i>)
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4 (<i>Cytotoxic T Lymphocyte associated Antigen -4</i>)
EMG	: Elektromiyogram
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni (<i>Human Leucocyte Antigen</i>)
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HT	: Hashimoto Tiroiditi
IU/ml	: <i>International Units Per Millilitre</i>
İL	: İnterlökin
IFN-γ	: İnterferon-gama
LARP/RALP	: Sol Anterior Sağ Posterior/Sağ Anterior Sol Posterior (<i>Left Anterior Right Posterior/Right Anterior Left Posterior</i>)
LT4	: Levotiroksin
MH	: Meniere Hastalığı
MHC-II	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi (<i>Major Histocompatibility Complex class-II</i>)
Ng/dl	: Nanogram/desilitre
NIS	: Sodyum İyot Taşıyıcısı (<i>Sodium Iodide Symporter</i>)
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler (<i>Natural Killer</i>)
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması (<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>)
OİKH	: Otoimmün İç Kulak Hastalığı
oVEMP	: Oküler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (<i>Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials</i>)
Pg/ml	: Pikogram/millilitre
PS	: Pendred Sendromu
SSK	: Semisirküler Kanal (<i>Semicircular Canal</i>)

PTPN22	: Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör-Tip 22 (<i>Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22</i>)
SCM	: Sternokleidomastoid
SD	: Standart Sapma (<i>Standard Deviation</i>)
SEPS1	: Selenoprotein S
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>)
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
Tg	: Tiroglobulin
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta (<i>Transforming Growth Factor- beta</i>)
Th	: Yardımcı T Lenfosit (<i>T helper</i>)
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TPO	: Tiroid Peroksidaz
Treg	: Regülatör T Lenfosit
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TSH-R	: Tiroid Stimülan Hormon Reseptörü
USG	: Ultrasonografi
vHİT	: Video Baş İtme Testi (<i>Video Head Impulse Test</i>)
VNG	: Videonistagmografi
VOR	: Vestibülooküler Refleks (<i>Vestibuloocular Reflex</i>)
VSR	: Vestibülospinal Refleks (<i>Vestibulospinal Reflex</i>)
VZV	: Varisella Zoster Virüs

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Hashimoto tiroiditinin olası patojenik mekanizması.....5
Şekil 2.2.	Periferik vestibüler sistemin anatomisi.....8
Şekil 2.3.	Ampullanın iç yapısı.....9
Şekil 2.4.	Utrikül ve sakkülün konumu.....10
Şekil 2.5.	Vestibüler titrek tüylü hücreler.....10
Şekil 2.6.	Sol ve sağ kulakta alınan normal cVEMP cevabı görüntüsü.....16
Şekil 2.7.	Sol ve sağ kulakta alınan normal oVEMP cevabı görüntüsü.....16

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1.	Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	23
Tablo 4.2.	Grup 1, Grup 2 ve kontrol gruplarının tiroid fonksiyon testleri ve Anti-TPO otoantikör değerleri.....	23
Tablo 4.3.	Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun sağ ve sol kulaktan elde edilen cVEMP sonuçları.....	24
Tablo 4.4.	Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun sağ ve sol kulak oVEMP sonuçları.....	24
Tablo 4.5.	Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun vHİT testinde sağ kulak lateral, anterior ve posterior kanallarda gözlenen sakkad sayıları.....	25
Tablo 4.6.	Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun vHİT testinde sol kulak lateral, anterior ve posterior kanallarda gözlenen sakkad sayıları.....	25
Tablo 4.7.	Sağ ve sol kulak vHİT gain değerlerinin her bir SSK için sonuçları.....	25
Tablo 4.8.	Hipotiroid ve ötiroid katılımcıların sağ ve sol kulak cVEMP sonuçları.....	26
Tablo 4.9.	Hipotiroid ve ötiroid katılımcıların sağ ve sol kulak oVEMP sonuçları.....	26
Tablo 4.10.	Hipotiroid ve ötiroid katılımcıların vHİT testinde sağ kulak lateral, anterior ve posterior kanallarda gözlenen sakkad sayıları.....	26
Tablo 4.11.	Hipotiroid ve ötiroid katılımcıların vHİT testinde sol kulak lateral, anterior ve posterior kanallarda gözlenen sakkad sayıları.....	27

1.GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır, lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalarda erişkin popülasyondaki sıklığı %4-9,5 olarak bildirilmekle beraber tiroid nodülü için biyopsi yapılan hastalarda sitoloji ile doğrulanmış HT prevalansı %13,4 olarak saptanmıştır. Kadınlarda erkeklerden iki kat fazla sıklıkta görülür.

Antikorlar tiroid otoimmünitesi varlığını saptamada oldukça yararlıdırlar. HT’de anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) > %90 hastada saptanırken, anti-tiroglobülin (Anti-Tg) ise yaklaşık %80 hastada pozitifdir. Anti-TPO antikorları Anti-Tg’nin aksine tiroid hücrelerini hasarlayabilirler. Fakat bu antikorların HT patogenezinde primer rol oynadığı konusunda az kanıt vardır, T hücre ilişkili sitotoksikite ve apoptotik yolların aktivasyonu daha önemlidir.

İç kulağın kan-labirint bariyeri nedeniyle otoimmün hastalıklardan korunduğu düşünüldüyse de son yıllarda işitme kaybı ve vestibüler fonksiyon bozukluklarında otoimmün patogenezin rol oynayabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Yapılan çalışmalarda MH ve BPPV tanısı olan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığında artış saptanmıştır. Hashimoto tiroiditi olan hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında vestibüler fonksiyonlarda bozulma gösterilmiştir, vestibüler değişiklikler tiroid otoantikor düzeyleri ile korele bulunmuştur.

Son yıllarda vestibüler sistem hastalıklarının tanısında ve santral ve periferik vestibüler hastalıkların ayırımında video baş savurma testi [*video head impulse test-(vHİT)*] kullanılmaya başlanmıştır. vHİT ile yapılan horizontal (lateral) yarım daire kanallarının fonksiyonlarının yatak başı değerlendirilmesinde, kolay ve kalorik test ile karşılaştırıldığında yüksek frekans aralığında “search coil” tekniği kadar objektif değerlendirmeye imkan sağladığı bildirilmiştir.

Bu çalışmadaki amacımız HT olan hastalarda vestibüler fonksiyonları ve HT’de hipotiroidi için verilen LT4 tedavisinin vestibüler fonksiyonlara etkisini yeni geliştirilmiş tekniklerle değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otoimmün Tiroid Hastalıkları.

Otoimmün hastalıklar, periferik veya santral tolerans mekanizmalarında başarısızlık nedeniyle vücudun kendi doku veya moleküllerine karşı oluşan patolojik immün yanıt sonucu gelişirler. Otoimmün hastalıklar patogeneizde rol oynayan hücre tipine göre T hücre veya otoantikör aracılıdır. T hücre aracılı olanlar T hücre enfiltrasyonu ve bunların neden olduğu doku hasarı ile karakterizedir. Otoimmün tiroid hastalıkları Graves hastalığı (GH) ve HT'yi kapsar ve bu hastalıklar toplumda görülen tiroid fonksiyon bozukluklarının ve endemik olmayan guatrın en sık sebepleridir (1). Bu hastalıklar çevresel ve genetik faktörler arasındaki kompleks etkileşimler sonucu gelişir ve tiroid self antijenlerine karşı reaktivite ile karakterizedir.

Otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkilendirilmiş genler HLA-DR genleri ve CTLA-4, CD40, PTPN22, tiroglobülin ve TSH reseptör antikoru gibi MHC ilişkili olmayan genlerdir. İyot, ilaçlar, enfeksiyon, sigara, stres de genetik yatkınlık durumunda otoimmünite gelişimine neden olabilecek majör çevresel faktörlerdir (2).

Her iki hastalık benzer patojenik mekanizma ile gelişir ve hastaların serumunda tiroglobülin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörü dahil olmak üzere tiroid antijenlerine karşı yüksek düzeyde otoantikörler tespit edilebilir. Hastalığın bir formu diğerine dönüşebilir. GH'nin bir çoğunda anti-TPO pozitifliği mevcuttur ve tersi şekilde, hipotiroid bazı hastalarda önceden hipertiroidizm olmaksızın "Graves orbitopati" ve "pretibial miksödem" görülebilir. TSH reseptörünü bloke edici tipte antikörler HT'de saptanabilir ve bu antikör mevcudiyeti tiroid atrofisi ve hipotiroidizm ile ilişkilidir (3).

2.1.1. Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)

Hashimoto tiroiditi ilk defa 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından lenfadenoid guatr olarak tanımlanmıştır. İmmünoloji alanındaki gelişmeler sayesinde bugün HT'nin lenfosit enfiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterize bir otoimmün tiroid hastalığı olduğu bilinmektedir.

İnsidansı 0,3-2/1000 kişi/yıl'dır (4, 5). Kadınlarda erkeklerden 15-20 kat daha sıktır (6). Genellikle 30-50 yaşlarında görülür ama her yaşta tanı konulabilir.

Otoimmün tiroiditte tiroid bezinde mikroskopik olarak epitel hücre destrüksiyonu, lenfosit hücre enfiltrasyonu ve fibrozis birlikte bulunur. Fibrozis geliştikçe bez atrofiye gider (3). Hurthle hücreleri, sitoplazmalarında eozinofilik değişiklikler görülen büyük epitel hücreleridir ve HT için patognomoniktir (7).

Klinik prezentasyon, hipotiroidizme ait kliniğin olmadığı, sadece otoantikör pozitifliğinin saptandığı normal tiroid fonksiyonu olan bir durumdan, ciddi tiroid hormon yetmezliği kliniği olan miksödem komasına kadar değişen spektrumda olabilir. Bazı hastalarda genellikle kendiliğinden düzelen geçici tirotoksikoz saptanabilir. Çoğunlukla ötiroid faz subklinik hipotiroidi ve aşık hipotiroidiye ilerler (6).

HT multifaktöriyel olarak ortaya çıkmaktadır. Etiyolojisinde kuvvetli bir genetik geçiş olsa da çevresel faktörlerin etkisi de vardır. Hastalığın gelişimindeki asıl mekanizma net olarak bilinmemektedir.

2.1.2. Etiyoloji

Genetik Yatkınlık

Otoimmün tiroid hastalıklarında ailevi kümelenme mevcuttur ve bu hastaların %60'ının birinci derece akrabalarında anti-TPO pozitifliği epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (8, 9). Yapılan bir çalışmada HT olanların çocuklarında HT gelişme riski 32 kat, birinci derece akrabalarında 21 kat artmış bulunmuştur (10). Otoimmün tiroid hastalığı için aile öyküsü olan monozygotik ikizlerde anti-TPO pozitifliği %57, anti-Tg pozitifliği %47, dizigotik ikizlerde ise sırasıyla %22 ve %13 bulunmuştur (11). HT ile ilişkili olduğu düşünülen genler şunlardır (12):

1. Human lökosit antijen (HLA) genleri,
2. Sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4),
3. Protein tirozin fosfataz nonreseptör-tip 22 (PTPN22) geni,
4. Tiroglobulin geni,
5. Selenoprotein S (SEPS1),
6. D vitamini reseptörü geni,
7. Sitokin genleri; özellikle Th1 tarafından sentezlenen İFN- γ 'nın artmış yapımına neden olan tek nükleotid polimorfizmi [*single nucleotide polymorphism (SNP)*] ve Th2 tarafından sentezlenen İL-4'ün sentezinin azalmasına neden olan SNP varlığında HT'nde ciddi hipotiroidi sıklığının arttığı gösterilmiştir (13, 14).

Cinsiyet ve Üremenin Rolü

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada kadınlarda anti-TPO pozitifliği erkeklerden iki-üç kat daha fazla bulunmuştur. Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışmasında (NHANES III) kadınlarda anti-TPO pozitifliği %17, anti-Tg pozitifliği %15,2 iken erkeklerde sırasıyla %8,7 ve %7,6 olarak bulunmuştur (15). Makrofajlar, B ve T lenfositler, NK hücrelerinde bulunan intrasellüler reseptörler sayesinde östrojen, immün sistemi Th2 yönünde uyarır. Ayrıca otoimmün tiroid hastalıkları Turner sendromunda ve X kromozomu monozomilerinde daha sık

bildirilmiştir. Bu nedenle X kromozomunun immün toleransı etkileyecek genleri içerdiği düşünülmektedir (16).

Gebelik sırasında fetal semi-allografta tolerans gelişir ki, bu durum aslında bir immünoşüpresyondur. Bu immünmodülasyonda rol oynayan regülatuar T hücreleri (Treg) gebelik boyunca hızla artar ve humoral immün yanıtta atenuasyon ile sonuçlanır. Gebelik sırasında anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Postpartum dönemde ise immün yanıt yeniden organize olur ve postpartum 6. ayda anti-TPO düzeylerinde belirgin artış olur (17).

Fetal mikrokimerizm, gebelik sırasında maternal dolaşıma geçen fetal hücrelerin maternal dokularda bulunmasıdır. Kimerik hücreler maternal tiroid, akciğer, cilt ve lenf nodlarında saptanabilirler (18). HT'nde, tiroid bezinde %28-83 sıklıkta fetal mikrokimerik hücreler saptanabilmiştir (19).

Çevresel Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar HT gelişiminde çevresel faktörlerin rolünü açık olarak ortaya koymuştur. HT sıklığının son 30 yılda artmış olması sadece genetik yatkınlık ile açıklanamaz.

Etiyolojide rol alması muhtemel çevresel faktörler arasında; diyetle iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebelik yer almaktadır (20). Ayrıca daha hijyenik çevrenin de immün sistemin mikrobiyal yanıtta çok alerjik ve otoimmün yanıtta çevrilmesinde rolü olabilir.

Artmış iyot tüketiminin tiroid otoimmünesini tetiklediği iyi bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda iyot eksikliği olan bölgelerde anti-TPO pozitifliği %13 iken, iyot yeterli bölgelerde %18 ve iyot fazla bölgelerde %25'tir (21). İyot eksikliği nedeni ile iyot profilaksisi yapılan bölgelerde tiroid antikor pozitifliği prevalansının 4 kat arttığı gösterilmiştir (22). İyodun otoimmüniteye nasıl neden olduğu pek net değilse de ileri sürülen mekanizmalar; B lenfosit stimülasyonu, makrofajların antijen sunma kapasitelerinin artması ve Tg'nin artan iyot içeriği ile bu molekülün immünojenitesinin artmasıdır. İyot ayrıca folliküler hücrelerin antijen sunan hücre olarak farklılaşmalarına neden olabilir (23).

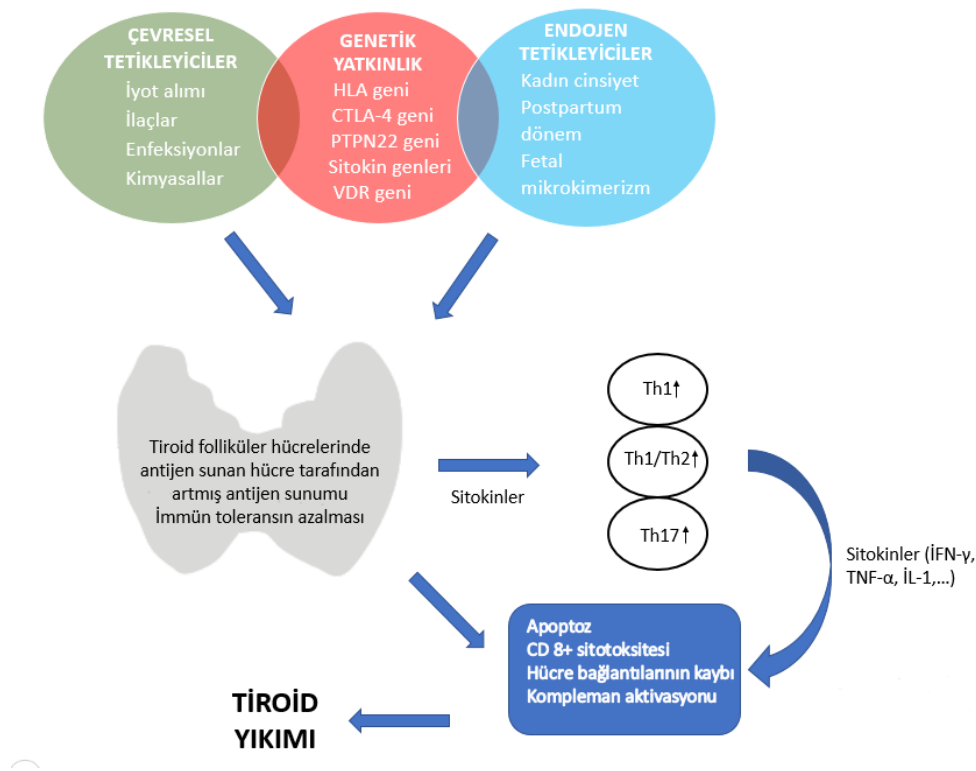
Avrupa'da son 3 dekatta %50 azalan selenyum alımının da HT'ni alevlendirdiği öne sürülmüştür. Fakat selenyum replasmanının anti-TPO düzeylerinde azalmaya neden olmasına rağmen HT'ye belirgin bir faydası olmadığı bir meta-analizde gösterilmiştir (24).

Son yıllarda D vitamini ve HT arasındaki ilişki de incelenmiştir. HT olan kişilerde D vitamini düzeylerinin düşük olduğuna dair kanıtlar mevcutsa da, bu sonuçlar HT'deki hipotiroidinin metabolik sonuçları olabilir ve bu çalışmaların çeşitli kısıtlılıkları vardır (25).

Tirozin kinaz inhibitörleri, amiodaron, İL-2, İFN- α ve lityum kullanımı geçici veya kalıcı tiroid disfonksiyonuna ve otoimmün tiroid hastalığına neden olabilmektedir (26). Hepatit C,

parvovirüs, rubella, herpes simplex, Ebstein-Barr virüs ve Toxoplazma Gondii enfeksiyonları ile HT'nin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (26). Poliaromatik hidrokarbonlar, polihalojenize bifenil gibi çeşitli çevresel faktörler de tiroid otoimmünesini tetiklemektedir (27).

Sigara ve HT arasındaki ilişki için çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Popülasyon bazlı bir vaka kontrol çalışmasında sigaranın bırakılması ile HT'de ani ve geçici bir artış gözlenirken (28), başka bir çalışmada HT için genetik yatkınlığı olan ve sigara içen kişilerde aşık hipotiroidiye ilerlemenin daha az olduğu saptanmıştır (29). Sigaranın immünolojik olarak koruyucu etkisinin ayrıntıları henüz aydınlatılmamıştır.



Şekil 2.1. Hashimoto tiroiditinin olası patojenik mekanizması (20).

2.1.2. Tiroid Otoimmünesinin Gelişimi/Patojenik Mekanizmalar

HT oluşumuna sebep olan genetik ve çevresel etkenlere karşı, hücrel ve humoral immün cevap birlikte rol oynamaktadır.

Hücrel İmmünite

Otoimmün tiroid hastalıklarında T hücreleri periferden tiroid bezine göç ederler ve otoimmün proste aktif rol oynarlar. Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid hücrelerindeki hasarın otoreaktif T hücreleri, NK hücreleri ve sitokinler tarafından gerçekleştirildiğine dair

kanıtlar mevcuttur. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler, efektör ve regülatuar T hücreleri arasındaki dengeyi bozarak hastalık gelişimine neden olur (30).

HT'de tiroid bezi yaygın olarak lenfositik ve plazma hücreleri ile infiltre edilmiştir. Bu hücrelerden lenfositlerin %30'unu B lenfositleri, %60'ını T lenfositleri; T lenfosit popülasyonunu ise CD4+ (yardımcı), CD8+ (sitotoksik) ve CD8+ (supresör) hücreleri oluşturmaktadır (31).

HT supresör T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücrel immünitenin bozulması söz konusudur. Bu defekt sonucu supresör T lenfositleri, yardımcı T lenfositlerini suprese edemez. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri B lenfositleri ile ilişkiye girer ve interferon-gama ($\text{INF-}\gamma$)'yı da içeren birçok sitokin salgırlar. Bu sitokinler tiroisitleri uyararak MHC-II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca aktive olmuş B lenfositleri tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikorlar oluşturur (32). Hashimoto tiroiditi gelişimi için diğer potansiyel mekanizma CD4+ T hücrelerinin TGF- β inhibe edici etkisine duyarlılığın azalmasıdır (33).

Foliküler yardımcı T hücreler antijen spesifik B hücrelerini İL-21 aracılığı ile arttıran yeni bir T hücre alt grubudur. Bu hücreler de HT olan tiroid dokusunda gösterilmiştir (34).

Otoimmün tiroid hastalığında TPO ve Tg'ye karşı oluşan CD8+ T hücreleri bezin harabiyetinde ana rol oynarlar. Fakat tiroid bezini infiltre eden CD8+ T hücrelerinin sadece %2-3'ü TPO/Tg'ni tanırlar, bu da tiroid bezini infiltre eden hücrelerin tiroid otoantijen spesifik olmadığını göstermektedir (35).

Humoral İmmünite

Humoral mekanizmalar; blokan TSH-R antikorların ve TPO antikorların kompleman ilişkili sitotoksik etkileridir. Hastalığın esas biyokimyasal belirteçleri TPO ve Tg'ye gelişmiş otoantikorlardır. TPO tiroisitlerin membranında ve apikal mikrovillus yüzeyinde yerleşmiştir. TPO tiroid hormon sentezi, iyot oksidasyonu, tirozin rezidülerinin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin tiroksin (T4) ve triiyodotirozine (T3) eşleşmesinde önemlidir. Tg tiroid folliküllerinde yerleşen glikoproteindir. Tiroid hormonları Tg üzerinde sentezlenirler. Tg aynı zamanda tiroid hormonlarının depolanmasını sağlar (36). Her iki antijene karşı gelişen antikorlar immunglobulin G tipindedir (37).

TPO ve Tg antikorları hemen hemen bütün HT hastalarında mevcuttur (38). Hastaların %10'unda klinik olarak HT yokken tiroid otoantikorları pozitif saptanır (39). Anti-TPO antikorları, HT'de Anti-Tg'ye göre daha sıktır ve tiroid hastalığı için daha tanısaldır (40). Bu antikorlar Anti-Tg'nin aksine tiroid hücrelerini oksidatif stresi tetikleyerek hasarlayabilirler (41). Antikorlar tiroid otoimmünitesi varlığını saptamada oldukça yararlıdır. Hastalığın başında anti-Tg yüksek olup anti-TPO hafif yüksek seyredir. Devam eden süreçte anti-Tg kaybolabilir,

fakat anti-TPO dolaşımında uzun yıllar mevcut kalabilmektedir. Anti-TPO antikörlerin serumdaki konsantrasyonu kronik otoimmün tiroiditte hastalık aktivitesi ile bağlantılıdır (42-44). Bu antikörler plasentayı geçebilir ancak bebekteki etkileri bilinmemektedir (45). Bu antikörlerin HT patogeneğinde primer rol oynadığı konusunda az kanıt vardır, T hücre ile ilişkili sitotoksikite ve apoptotik yolların aktivasyonu daha önemlidir (46).

Sodyum iyot taşıyıcısı [*sodium iodide symporter (NIS)*] tiroid bezine iyot alınmasını kontrol eder ve pendrin tiroid folliküler hücrelerine iyot akışını sağlar. Otoimmün tiroid hastalığı olan kişilerin %17-31'inde bu taşıyıcıya karşı antikörler mevcuttur ve fonksiyonel olarak bu taşıyıcıyı inhibe ederler. Pendrine karşı antikörler hastaların %9-11'inde saptanırlar (47).

TSH reseptör antikörleri GH'de fonksiyonel role sahiptir. Bu antikörler daha çok stimulan özelliğe sahip olsa da daha az sıklıkta blokan özellik gösterebilirler ve hipotiroidiye neden olabilirler (48).

2.2. Vestibüler Sistem

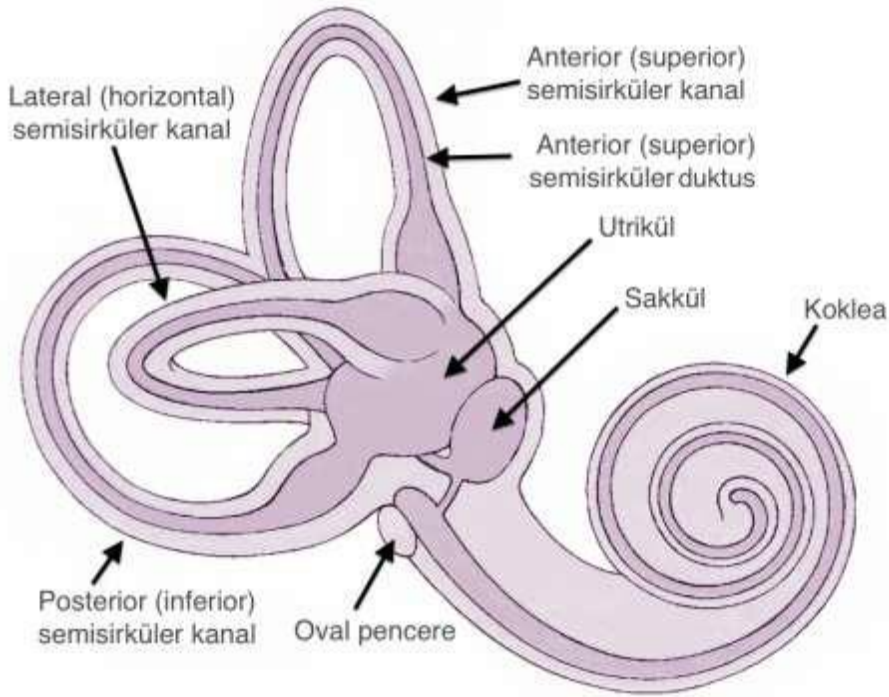
Vestibüler sistem, dengenin korunmasını sağlayan en eski organlarımızdan birisidir. Sabitken veya hareket halindeyken vestibüler sistemimiz, ağırlık merkezimizin dayanma düzlemi içerisinde kalmasını sağlar. Bu şekilde dengede kalabiliriz. Dengenin sağlanması 3 sistemin beraber koordineli çalışması ile olur. Bunlar; proprioseptif sistem, görme sistemi ve periferik vestibüler organlardır. Bu sistemlerden gelen bilgiler merkezi sinir sisteminde düzgün şekilde işlenir. Denge sistemini oluşturan bu yapılar arasında karmaşık bağlantılar vardır. Denge, çoğu zaman bu bağlantılardan oluşan refleksler sayesinde subkortikal düzeyde sağlanır. Bu refleksler normal koşullarda hareket ile tetiklenirken, ses ve vibrasyon gibi fizyolojik olmayan uyaranlar da hareket olmaksızın bu refleksleri uyararak ekstraoküler ve boyun kaslarının uyarılmasını sağlayabilir. Bu durum bize, dengeyi sağlamada önemi olan bu refleksleri uyarabilme ve indirekt yollarla değerlendirebilme olanağı sağlamaktadır (49).

Vestibüler organlar iki refleks arkı ile enformasyon geliştirirler; vestibülo-oküler refleks (VOR) ve vestibülo-spinal refleks (VSR) (50). Vestibülo-spinal reflex postural değişimlerde dengeyi sürdürmemizi sağlar. Vestibülo-oküler refleksin amacı baş hareketleri sırasında görme alanını sabit tutmaktır. Baş hareketi ile koordine düzgün konjuge göz hareketi sağlar. Dinamik VOR'da her iki taraftaki semisirküler kanallar ve otolit organ rol alırken, statik VOR'da otolit aktivite yer almaktadır (50).

2.2.1. Vestibüler Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi

Temporal kemiğin petröz parçasında bulunan, kemik labirent ile onun çevrelediği membranöz labirenti içeren yapıya otik kapsül denir. Membranöz labirent endolenf içerir, iç kulağın epitelle döşeli tüp ve boşluklarından oluşur. Aynı işlevi olan fakat kendi aralarında bağlantılı üç bölümde incelenebilir; pars superior (vestibüler labirent), pars inferior (koklea) ve endolenfatik duktus ile endolenfatik kese (51).

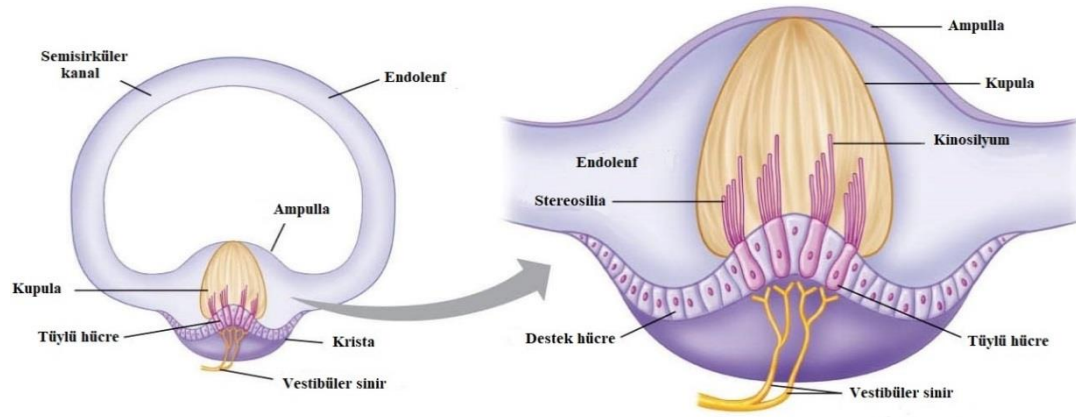
Vestibüler labirent utrikül, sakkül ve üç adet semisirküler kanaldan (SSK) oluşur. SSK; utrikülde başlayıp yine utrikülde sonlanırlar, her biri diğere dik olacak şekilde konumlanmışlardır. Yaklaşık 1 mm çapındadırlar ve 240 derecelik bir tur yaparlar. Bu üç kanal süperior, posterior ve lateral (ya da eksternal veya horizontal) kanallar olarak adlandırılır. Süperior kanalın arka bacağı, posterior kanalın arka bacağı ile birleşerek ortak bir kanalla utriküle açılır. Lateral kanalın iki bacağı ile süperior ve posterior kanalların diğere bacakları ise ayrı olarak utriküle açılır (Şekil 2.2) (51).



Şekil 2.2. Periferik vestibüler sistemin anatomisi (52).

SSK açısal harekete duyarlıdırlar ve açısal hareketi algılayabilmek için dairesel yapıdadırlar. Üç düzlemde sabit bir açıyla yerleşmişlerdir. Bu sabit ilişkiye “Ortogonalite” denir. Her SSK’nın ampullasında krista denen alıcı organel bulunur. Her kristanın üzerinde ampulladan sıvı geçişini kapatan bir yapı (kupula) vardır. Kupula, sıvının hareketini kristada bulunan tüylü hücrelerin algılamasını sağlar (Şekil 2.3). SSK’nın karşı kulakla simetriklik

özelliği bulunmaktadır. Makula, yön bilgisini tek başına iletebilirken, SSK her iki kulaktaki simetriği ile birlikte iletebilir (50, 53).

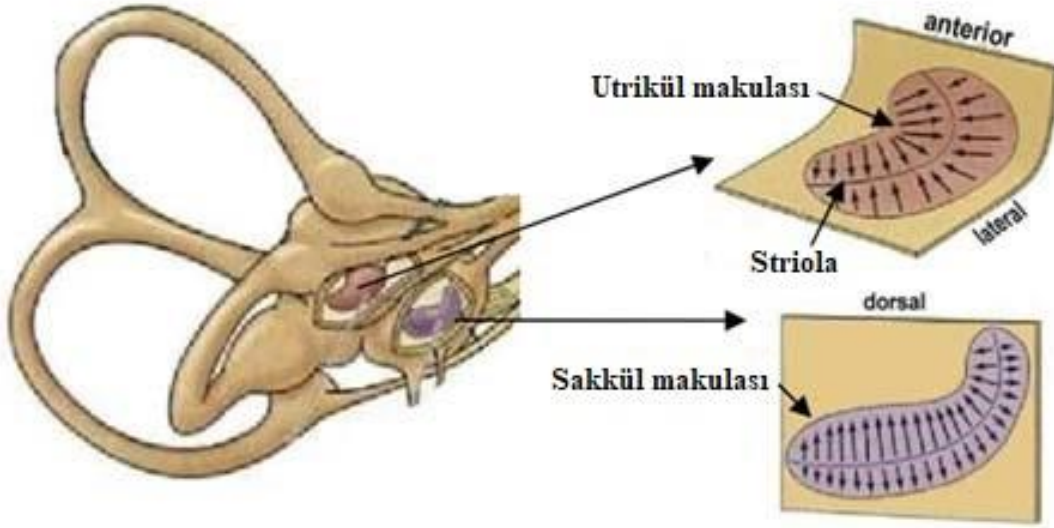


Şekil 2.3. Ampullanın iç yapısı (52).

Utrikül; makula adı verilen otolitik bir end-organa sahiptir. Makula, utrikülün tabanında yer alır ve horizontal düzlemedir. Doğrusal harekete duyarlıdır, sürekli yer çekimi ve değişken doğrusal hareketten etkilenir. Tüylü hücrelerin üzerinde jelatinöz bir membran ve bunun üzerinde de otokonyalar vardır. Otokonyalar CaCO_3 (kalsiyum karbonat) kristallerinden oluşmuştur ve yoğunlukları endolenften fazladır (50).

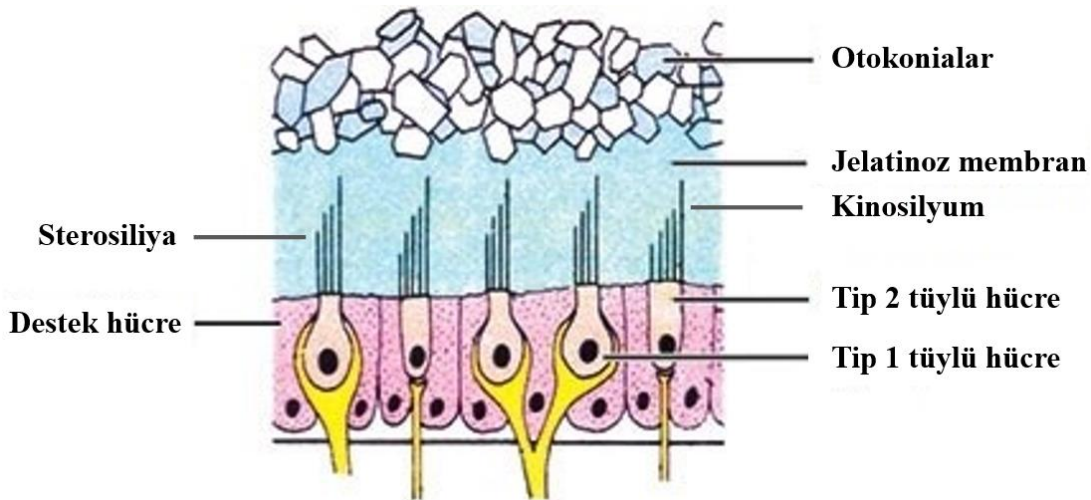
Sakkül; yapı bakımından utriküle benzerdir. Makulası medial duvardadır. Hem utrikül hem de sakkül, makulaya giren sinirler dışında perilenfle çevrilmiştir.

Sakküler makula sagittal planda, utriküler makula horizontal planda yerleşmiştir. Makula kendi içinde simetriktir. Her makula striola adı verilen bir hatla ortadan ikiye ayrılmıştır. Bu hattın iki tarafındaki hücrelerin kinosilyumları farklı yöne bakarlar. Sakkülde kinosilyumlar dışarı doğru, utrikülde kinosilyumlar striolaya doğru yerleşmişlerdir (Şekil 2.4). Hareket sırasında makuladaki striolanın bir tarafındaki hücreler uyarılırken, diğer tarafındaki hücreler inhibe olur. Böylece santral sistem doğrusal ivmenin öne doğru olduğunu algılar (51).



Şekil 2.4. Utrikül ve sakkülün konumu (52).

Tüylü hücreler; iç kulaktaki mekanik enerjinin, sinir aksiyon potansiyeline dönüşmesini sağlar. İki tip tüylü hücre vardır (**Şekil 2.5**) (50, 51); Tip 1 hücreler kadeh şeklindedir. İnnerve eden sinirler genellikle kalın miyelinli düzensiz ateşlemeli liflerdir. Alıcı bölgelerin (kupula, makula) merkezinde bulunurlar. Tip 2 hücreler silindirik yapıdadır. Daha çok ince (az miyelinli) düzenli ateşlemeli sinir lifleri ile inerve edilirler. Alıcı organların periferinde sık bulunurlar. Bu hücreler efferent uyarı alır. Vestibüler tüylü hücreler üzerinde sterosilyalar ve tek bir kinosilyum bulunur. Eğer sterosilyalar kinosilyuma doğru hareket ederse hücre depolarize olur ve uyarılır, aksi yönde hareket hiperpolarizasyona neden olur.



Şekil 2.5. Vestibüler titrek tüylü hücreler (52).

Vestibüler Sinir; 8. kranial sinirin posterior yarısında bulunur. Bipolar gangliyon hücreleri labirent yakınında vestibüler (scarpa) gangliyonunda organize olmuşlardır. Süperior vestibüler sinir, süperior ve horizontal SSK'dan, utrikülden ve sakkülün bir kısmından lifler alır. Inferior vestibüler sinir ise posterior SSK ve sakkulün ana bölümünden lifler alır (51, 54).

2.2.2. Vestibüler Sistem Hastalıkları

Periferik vestibüler sistem hastalıkları baş dönmesi, dengesizlik, sersemlik, bulantı, kusma ve başka bu gibi semptomlara sebebiyet veren, hastanın günlük aktivitelerini kısıtlayan, sosyal ve iş hayatını etkileyen, toplumda çok sık görülen hastalıklardır. En sık görülenleri BPPV, vestibüler nörit, MH, vestibüler migren ve vestibüler schwannomdur.

Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo

BPPV periferik vestibüler sistem hastalıkları içinde en sık görülenidir (55, 56). Hastalık ilk olarak 1921 yılında Robert Barany tarafından tanımlanmış, 1952 yılında Dix ve Hallpike hastalığın karakteristik özelliklerini tariflemişlerdir (57). BPPV'nin yaşam boyu prevalansı %2,4'dür. Altmış yaş üstünde bir yıllık prevalans 18-39 yaşındakilere göre 7 kat fazladır. Bütün yaş gruplarında kadınlarda erkeklerden iki kat fazladır (58). Başın pozisyonunun yerçekiminin yönüne göre değişmesi ile ortaya çıkan, kısa süreli, rotatuvar ani baş dönmesi atakları ile karakterize bir hastalıktır (59, 60). Semptomlar yatağa uzanma, yatakta dönme, yataktan kalkma, öne doğru eğilme ve yukarı bakma gibi hareketlerle provoke olur. Genellikle 5-30 sn kadar sürer. Bulantı ve kusma görülebilen semptomlardandır. İşitme normal sınırlardadır ve uğultu ve çınlama eşlik etmez. Özellikle sabahları uyanıp kalkınca ortaya çıkar (61, 62).

Daha çok posterior SSK etkileyen BPPV'de, genellikle tek taraflı tutulum söz konusudur. Ancak bilateral posterior SSK'yi etkileyebildiği gibi lateral kanalı da etkileyebilmektedir (55).

1962 yılına kadar BPPV'nin etyolojisine yönelik kayda değer bir hipotez yoktu (63). Pek çok olguda BPPV'nin nedeni saptanamaz. Bunun yanı sıra kafa travması, vestibüler nörit, üst solunum yolu enfeksiyonu, stapedektomi, kronik otitis media cerrahisi gibi bazı cerrahi operasyonlar, ileri yaş, migren, uzun yatak istirahati, uzun süreli karayolu ve havayolu yolculukları sorgulanmalıdır (62, 64). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin ve osteoporozun BPPV gelişiminde rol oynayabileceği savunulmaktadır (65).

BPPV'nin etyopatogenezi açıklayan ilk histopatolojik bulgular "kupulolityazis" teorisiyle açıklanmıştır (66). Ancak 1980'den sonra BPPV'nin patogenezi ve tedavisi ile ilgili ilerlemeler sayesinde "kanalolityazis" teorisi ileri sürülmüştür (67, 68).

İlk defa Schuknecht kupulolityazis tanımını ortaya atmıştır ve gravitesi endolenften daha fazla olan otokoniaların posterior SSK'da toplanıp kupulaya yapıştıkları ve bazı baş hareketlerinde uygunsuz endolenf-kupula hareketine yol açıp nistagmus ve vertigo oluşturduklarını savunmuştur. Semont manevrası kupulolityazis teorisini esas alarak geliştirilmiş bir manevradır (69, 70). Semont manevrasındaki hızlı baş hareketlerinin kupuladaki otokoniaları yapıştıkları yerden ayırarak serbestleştirdiği iddia edilmektedir (55).

Daha çok kabul gören “kanalolityazis” teorisine göre ise otokoniaların kupulaya yapışmayıp endolenf içinde serbest olarak dolaştıkları, endolenften daha yoğun oldukları için de bu partiküllerin endolenfe çöktükleri söylenmiştir. Bu teori, baş hareketleri ile beraber otokoniaların kupulaya doğru itilip çekilmesi sonucu vertigo ataklarının oluştuğunu ileri sürmektedir (71). Epley manevrası da kanalolityazis teorisini temel alarak endolenfte bulunan otokoniaların tekrar vestibül içine yerleşmesini sağlamak için geliştirilmiştir (72). 1992 yılında ilk kez Epley tarafından uygulanan manevra çok başarılı olmasına rağmen sedasyon altında uygulanabilmekteydi. Daha sonra rutin klinik pratikte uygulanabilen partikül repozisyon manevrası olarak da adlandırılan Modifiye Epley manevrası geliştirildi (55).

Hastalığın tanısında pozisyonel testler kullanılır (57). Hasta belirli pozisyonu alınca baş dönmesi ve nistagmus başlar.

Posterior kanal BPPV; en sık görülen BPPV türüdür. Tüm BPPV'lerin %90'ından sorumludur. BPPV'nin posterior kanal tipi olan hastalarda torsiyonel nistagmus, Dix-Hallpike manevrası ile indüklenir. Posterior kanal BPPV için Dix-Hallpike testinde ortaya çıkan tipik bulgular şunlardır: Latent periyod, 60 saniyeden kısa bir süre içinde nistagmus ve baş dönmesinin kaybolması, hasta oturtulduğu zaman ortaya çıkan ters yönde nistagmus, tekrarlanan manevralarda baş dönmesi ve nistagmus şiddetinin azalması.

Posterior kanal BPPV tedavisinde Epley manevrası, Semont manevrası ve Brandt-Daroff egzersizleri uygulanmaktadır.

Lateral kanal BPPV; posterior kanal BPPV'den sonra en sık görülen BPPV türüdür. Literatürde çeşitli çalışmalarda yaklaşık %10-15 oranda görüldüğü bildirilmektedir. Horizontal kanal BPPV olarak da bilinmektedir (73-75). Birçok durumda lateral kanal BPPV'de hastanın öyküsü posterior kanal BPPV'ye çok benzer ve ayırt edilemez. Bu nedenle BPPV öyküsü veren ve Dix-Hallpike testi negatif olan hastalar lateral kanal BPPV açısından mutlaka değerlendirilmelidir (75). Lateral kanal BPPV teşhisinde supin roll testi kullanılır. Ortaya çıkan nistagmus patternlerine göre lateral kanal BPPV'nin 2 tipi mevcuttur: 1. Geotropik tip; lateral kanal BPPV'nin daha sık görülen tipidir. Supin roll testi'nde hızlı komponenti etkilenen kulağa doğru daha yoğun horizontal nistagmuslar oluşmaktadır. Bu geotropik nistagmus olarak da bilinmektedir. 2. Apogeotropik tip; daha az görülmektedir. Supin roll testinde horizontal

nistagmusun hızlı komponenti etkilenen kulağa değil, ters yönde üstte kalan kulağa doğru olur. Buna apogeotropik nistagmus denir (76, 77). Lateral kanal BPPV tedavisinde en çok Roll manevrası (Lempert veya barbecue manevrası) veya onun varyasyonları uygulanmaktadır (78-82).

Anterior kanal BPPV; Çok ender görülmektedir. BPPV'lerin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Tipik özelliği pozisyonel aşağı vuran nistagmusun görülmesidir.

Ménière Hastalığı

MH baş dönmesi atakları, dalgalı işitme kaybı, kulak çınlaması ve kulakta dolgunluk hissi ile beraber giden bir klinik tablodur. Buna karşın hastalık sayılan semptomların hepsinin birlikte görüldüğü bir tablo ile başlamayabilir ve sıklıkla monosemptomatik olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında ani işitme kaybı veya akut vertigo eşit sıklıkta karşımıza gelebilmektedir (83). Kadınlarda bir miktar daha fazla görülmesine karşın, tam olarak ayrılabilen bir fark gösterilememiştir. Hastalık herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilmekte, ancak en sık olarak, 3. ve 4. dekatta görülmektedir (84). Bilateral tutulum oranları çeşitli çalışmalarda %11-35 arasında bildirilmiştir (85). MH tanısı almış kişilerin %50'si ilk iki yıl içinde, %75'i ise 5 yıl içinde bilateral hastalık tablosu gösterir (86). Her iki kulakta da eş zamanlı başlangıç nadirdir (87).

Hastalığın patogenezi 2 temel mekanizmaya dayanmaktadır: 1. Endolenfatik hidrops; MH'nin kronik semptomlarından sorumludur. Endolenfatik hidropsun oluşumunda 2 teori mevcuttur: kokleadaki endolenf salınımının artışı ve endolenfatik keseden endolenf absorpsiyonunun azalması. 2. Geçici endolenf kaçağı; MH'nin akut semptomlarından sorumludur. Geçici endolenf kaçağı perilenfte potasyum intoksikasyonuna neden olur. Geçici endolenf kaçağının oluşumunda esas teori rüptür teorisi. Bu teoriye göre hidrops sonucunda membranda oluşan rüptür, potasyumdan zengin endolenfin perilenfte karışması ile perilenfte potasyum konsantrasyonunun ani artışına ve afferent sinir liflerinde eksitasyona, bu ise baş dönmesi, tinnitus ve sensörinöral işitme kaybına neden olmaktadır (88).

MH'nin etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı ileri sürülmüştür:

İmmünolojik teori; Bazı yazarlara göre otoimmünite tek taraflı Meniere hastalarında %6, bilateral Meniere hastalarında %16 oranda görülmektedir. Dolaşımda olan immün kompleksler enflamasyon oluşturarak endolenfatik kesenin filtrasyon özelliğini bozabilir. Çeşitli çalışmalarda Meniere hastalarının %21-96'sında immün kompleks değerlerinde artış gözlenmiştir (89).

Enfeksiyon teorisi; Birçok yazar viral enfeksiyonun hastalığın olası nedeni olduğunu savunmaktadır (90, 91). Çalışmalarda HSV tip 1 ve 2, VZV ve CMV gibi nörotropik virüslerin

endolenfatik keseyi tutarak MH'ye sebep olduğu doğrulanmıştır (92, 93). Kronik otitis media, akut otitis media ve sifilisin de MH'nin oluşmasında rol oynadığı bilinmektedir.

Alerjik teori; Normal popülasyona göre Meniere hastalarında atopi prevalansı çok daha yüksektir. Literatürde yapılan spesifik alerjik immünoterapi ile vertigo ataklarının azaldığı ve daha iyi işitme sağlandığı MH olguları rapor edilmiştir (94, 95).

Travma teorisi; Literatürde çok sayıda posttravmatik MH olguları bildirilmiştir. Travma sonrası iç kulağa olan kanamanın oluşturduğu skar dokuları endolenf hidrodinamiğinin bozulmasına neden olur. Literatürde aynı zamanda temporal kemik fraktüründen sonra oluşan MH bildirilmiştir (96)

Anatomik teori; Kese aplazisi, kese atrofisi, periaquaduktal pnömatisasyonun azalması, kısa vestibüler aquaduktus, vestibüler aquaduktus hipoplazisi, petröz kemikte havalanmanın olmaması, perisakküler fibrozis, mastoid havalanmasının azalması gibi anatomik anormalliklerin MH'nin etiolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir.

Genetik teori; ailevi MH sporadik vakaların %5-15'inde gözlenmiştir. 6. kromozomun kısa kolunun mutasyonları suçlanmıştır (97). Otozomal dominant geçişlidir. Günümüzde nonsendromik progresif işitme kaybına eşlik eden vestibüler yakınması olan mutasyonlar, DFNA 9 COCH geni, DFNA11 MY07 geni, ATQ1 antiquitin 1 (ATQ1) lokusu, histokompatibilite antijeni HLA-DR, DQ VE DP, Cochlin (COCH) ve iyon kanalları ile diğer membran proteinlerini kodlayan genlerde olan mutasyonlardır (98).

MH'nin kliniği: İşitsel semptomlar, vestibüler semptomlar ve kulakta basınç hissinden oluşur. MH'de baş dönmesi spontan rotasyonel tarzdadır ve en az 20 dakika sürer, saatler boyu veya birkaç gün devam edebilir. Bulantı, kusma, terleme ve solukluk ile beraber olabilir. Nöbet sayısı başlangıçta yılda 1-2 iken, zamanla 6-11'e çıkabilir. İşitme kaybı daha çok alçak frekanslarda gözlenir. Genellikle nöbet ataklarının öncesinde veya atak sırasında tinnitus meydana gelebilir. Kulakta dolgunluk hissi olabilir. Kulakta dolgunluk veya tinnitusun olması MH'nin tanı kriterlerinden biridir. İki kulakta ses şiddetinin farklı algılanması olarak tanımlanan diplakuzi, hastaların yaklaşık %43'ünde görülür (85).

2.2.3. Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesi

Vestibüler hastalıkların değerlendirilmesinde öykü ve fizik muayinenin yanı sıra çeşitli vestibüler testlere gereksinim mevcuttur. Hastalığın periferik veya santral kaynaklı olduğunu ayırt etmek, lezyonun lokalizasyonunu tespit etmek ve hastalığın kesin teşhisini koymak vestibüler testleri uygulamadaki temel amaçlardır. Hastaların çoğunda şikayetler asimetrik vestibüler fonksiyondan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle vestibüler testlerde genellikle her iki

labirent eşit şekilde uyarılır ve elde edilen cevaplar karşılaştırılmaya çalışılır. Bir çok test VOR'u değerlendirmek üzere kurgulanmıştır (99).

Vestibüler sistemin bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla videonistagmografi (VNG), kalorik test, servikal ve oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (cVEMP, oVEMP), video baş itme testi (vHIT), elektrokokleografi (ECoG), postürografi gibi birçok vestibüler test yapılabilir. Ancak bu testlerin hiçbiri tek başına son derece komplike yapıya sahip vestibüler sistemin tamamını test etmeye olanak sağlamaz. Yapılan testlerin bir bütün halinde değerlendirilmesi ve gerekirse görüntüleme yöntemleri ile kesin tanıya varılır.

Kalorik Test

Kalorik test çok uzun yıllardır kullanılan güvenilir bir testtir. Kalorik test her bir labirentin ayrı ayrı test edilmesine olanak sağlar. Ancak kalorik test sadece horizontal kanal kaynaklı VOR'u çok düşük frekanslarda test eder ve bu frekans fizyolojik değildir. Günlük hayattaki uyarılar ise daha yüksek frekanslıdır ve vestibüler sistemin tüm bileşenlerini uyarır. Ayrıca kalorik test birçok hasta için oldukça rahatsız edici ve zaman alan bir uygulamadır (100-102).

Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller Testi

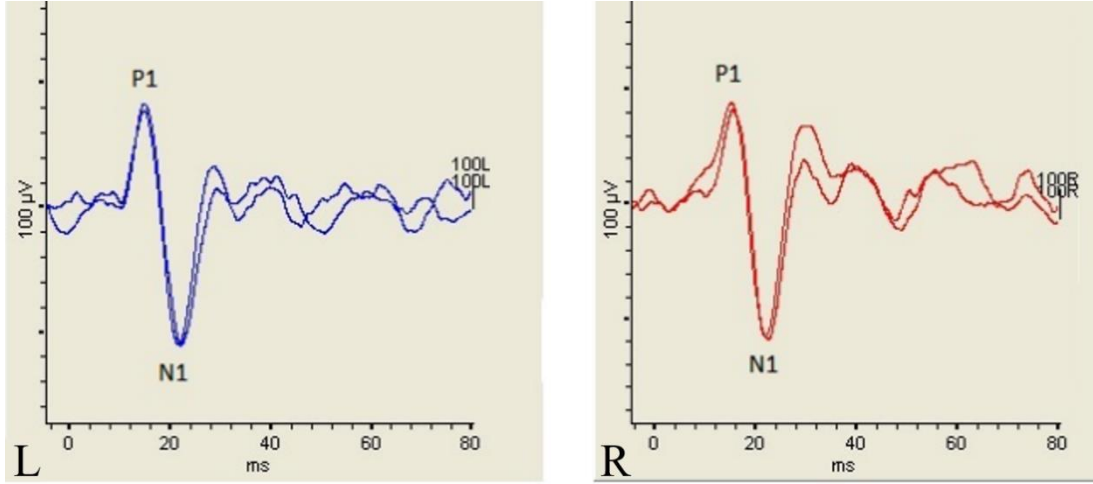
Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller [*vestibular evoked myogenic potentials (VEMP)*] periferik vestibüler organların uyarılması sonucu kaslarda sonlanan refleks arkının ölçüldüğü bir elektrofizyolojik test yöntemidir. Vestibüler sistemin bütünlüğünün değerlendirilmesi için kullanılan bu test yöntemi, refleks arkı yanıtı boyun kaslarından ölçülüyorsa, servikal VEMP (cVEMP), ekstraoküler kaslardan ölçülüyorsa, oküler VEMP (oVEMP) olarak adlandırılır.

Uyarılmış miyojenik potansiyeller terimi, odyolojide sıklıkla kullanılan "işitsel uyarılmış potansiyeller"den farklı olarak sinirsel cevabın değil, kasta oluşan elektriksel cevabın ölçüldüğünü belirtmek için kullanılır. Sonuçta, VEMP bir elektromiyogram (EMG) kayıdır. Miyojenik potansiyeller, vestibüler sistemin uyarılması sonucu oluşur. Vestibüler sistemin uyarımı ise, fizyolojik olan hareket uyarılarıyla sağlanabileceği gibi, ses, titreşim veya elektrik uyarılarıyla da sağlanabilir (103).

Servikal Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller Testi

cVEMP vestibülo-spinal refleksin motor cevabının kayıdır ve boyun kaslarından elde edilir, sakkülü ve inferior vestibüler siniri değerlendirmektedir. İlk olarak Colebatch ve Halmagyi tarafından bulunmuş ve vestibüler fonksiyon testi olarak gösterilmiştir (104). cVEMP, periferik vestibüler organların uyarılması ile meydana gelen ve sternokleidomastoid (SCM)

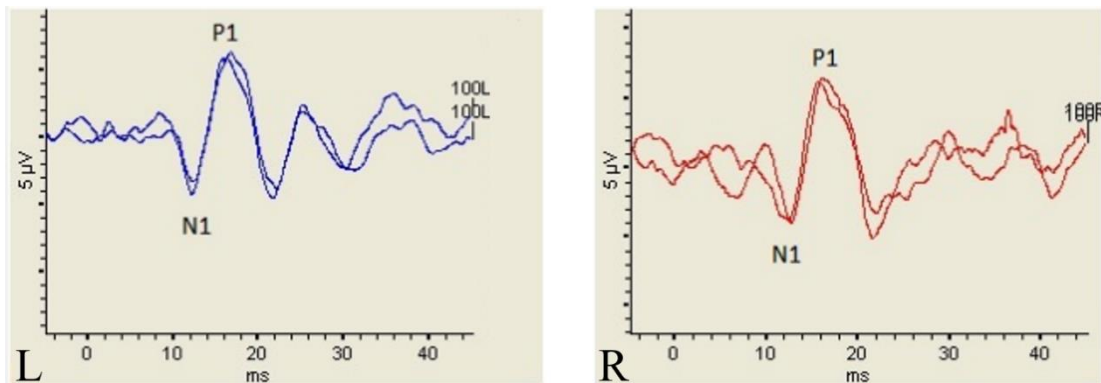
kasında oluşan cevabın yüzey elektrotları yoluyla ölçüldüğü bir elektromiyogram kaydıdır (Şekil 2.6) (49, 105).



Şekil 2.6. Sol ve sağ kulakta alınan normal cVEMP cevabı görüntüsü (52).

Oküler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller Testi

oVEMP testinde ise, vestibüler end organ-süperior vestibüler sinir-ekstraoküler kas şeklinde sıralanan vestibülo-oküler refleks arkının cevabı değerlendirilir (105, 106). VOR aktivitesi sonucu ortaya çıkan ekstraoküler kas aktivitesinin EMG kaydıdır; gözlerin çevresine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla ölçülür (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Sol ve sağ kulakta alınan normal oVEMP cevabı görüntüsü (52).

cVEMP vestibulo-spinal refleks yolağının, oVEMP ise vestibulo-oküler refleks yolağının bütünlüğünü ölçtüğü için cevap yokluğu veya asimetri gözleendiğinde bu refleks yolaklarındaki herhangi bir yeri tutan lezyondan şüphelenilebilir. Santral patolojilerde genellikle reflekslerde

gecikme görülür. Her iki tarafta cevap alınmaması, lezyonun end-organlarda, veya vestibüler sinirin vestibüler çekirdeğe kadar olan herhangi bir kısmında olduğunu düşündürür (iletim tipi işitme kaybı dışlanmalıdır). Gerek cVEMP, gerekse oVEMP testlerinin klinik geçerlilikleri ve güvenilirlikleri zaman içinde olgu sayısı yüksek klinik çalışmalarla desteklenecek ve noninvaziv, uygulanması kolay olan bu testlerin klinikteki uygulama alanları giderek genişleyecek gibi görünmektedir (103).

Video Baş Savurma Testi

Son yıllarda vestibüler sistem hastalıklarının tanısında ve santral ve periferik vestibüler hastalıkların ayırımında video baş itme testi [*video head impulse test (vHİT)*] kullanılmaya başlanmıştır. SSK'dan başlayan vestibülo-oküler refleks arkının bütünlüğü ölçülür. Ayrıca her bir SSK'nın ayrı ayrı değerlendirilmesine de olanak sağlamaktadır (107). Yüksek hızlı ani baş hareketleri sırasında göz hareketlerinin kaydedilmesiyle yapılır. Horizontal planda baş itme hareketi ile elde edilen cevaplar horizontal kanal kaynaklı VOR'u test eder. Ancak kalorik testin aksine daha yüksek frekansa sahiptir ve böylelikle daha fizyolojik bir ölçümdür (108, 109). VEMP ve vHİT testleri VOR'u değerlendirmek için son yıllarda nörootolojik test bataryasına eklenmiş yeni testlerdir (110).

2.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları ve Vestibüler Sistem

Tiroid, işitsel ve vestibüler sistem arasındaki ilişki önce Pendred sendromunda (PS) tanımlanmıştır. Bu sendrom, pendrin adı verilen bir proteinin anormal kodlanması sonucu ortaya çıkan, hem iç kulak gelişimini hem de tiroid fonksiyonunu etkileyen spesifik bir genetik bozukluk olarak kabul edilmektedir (111, 112). İç kulağın içinde pendrin, bikarbonatların endolenfe doğru hareket etmesine, pH kontrolüne ve potasyum ve kalsiyum kanallarının düzgün çalışmasına katkıda bulunur. Tiroid hücrelerinde pendrin iyodür taşınması ve tiroid hormon üretimi için çok önemlidir (113).

İç kulak, kan-labirent bariyeri tarafından korunması nedeniyle bağışıklık ayrıcalıklı bir organ olarak görülmesine rağmen, son yıllarda bazı işitme ve denge fonksiyonları bozukluklarıyla ilgili otoimmün hipotez ortaya atılmıştır (114). İmmün sistemde genetik değişiklikler nedeniyle meydana gelen bazı patolojiler özellikle işitme bozukluklarıyla ilişkili bulunmuşsa da vestibülo-koklear sistem hastalıklarının da otoimmün süreçten etkilenebileceği ileri sürülmüştür. Örneğin, MH'nin relaps ve remisyonla devam eden seyri lokal olarak salgılanan sitokinlerin enflamatuvar immün reaksiyonları tetiklemesi sonucu ortaya çıkabileceği iddia edilmiştir (115).

Bu hipotezden yola çıkılarak yapılan çeşitli çalışmalarda iç kulak hastalıklarının otoimmün hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir.

Yapılan gözlemsel çalışmalarda MH olan kişilerde tiroid otoantikör saptama sıklığının kontrol grubuna göre fazla olduğu (116) ve yine MH olan kişilerin kontrol grubuna göre daha çok tiroid hormon replasmanı aldıkları gösterilmiştir (117). Bu gözlemlerden yola çıkılarak MH'de tiroid otoimmünitesinin rol oynadığı yazarlar tarafından iddia edilmiştir (117). Her ne kadar hipotiroidinin endolenfatik hidropsu artırarak MH patogeneğinde rol oyandığı düşünülse de (118) daha sonra yapılan çalışmalarda MH olan kişilerde tiroid disfonksiyonundan bağımsız olarak tiroid otoimmünitesinin daha sık görülüşü saptanmıştır (119, 120).

Benzer gözlemsel çalışmalar BPPV için de yapılmıştır. Ötiroid HT olan 200 hasta BPPV açısından değerlendirilmiş ve HT olan hastalarda kontrol grubuna göre daha sık oranda BPPV belirtileri olduğu görülmüştür (121). Sari ve arkadaşlarının çalışmasında ise BPPV olan hastalar ile kontrol grubu arasında tiroid otoantikör pozitifliği açısından fark saptanmamıştır (122).

Herhangi bir yakınması olmayan HT olan hastaların vestibüler fonksiyonları değerlendirildiğinde hastaların yarısında vestibüler değişiklikler saptanmıştır (123).

Her ne kadar tiroid otoimmünitesi organ spesifik olarak düşünülse de tiroid otoimmünitesinin iç kulak dahil herhangi bir organda sistemik etkisi olabileceğı iddia edilmektedir. Bu nedenle HT olan hastaların vestibüler belirtiler açısından da sorgulanmaları önerilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Araştırma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı polikliniklerinde Mart 2018 - Ağustos 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırma projesine, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21/03/2018 tarihli 18/24 sayılı izin alınmış (proje numarası KA 18/33) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Araştırmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine baş vuran, 18-60 yaş arası, her iki cinsiyetden toplam 91 birey dahil edildi. Tüm bireylere araştırma öncesi detaylı bilgi verilerek, klinik araştırmalar gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu imzalatılmıştır.

Bireyler 3 grupta değerlendirilmiştir: HT tanısı alan ve LT4 tedavisi almayan 31 ötiroid hasta (Grup 1), HT tanısı almış ve LT4 tedavisi kullanan 30 ötiroid hasta (Grup 2) ve yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu.

HT tanısı anti-TPO pozitifliği, TSH düzeyi ve gerektiğinde USG ile konulmuştur. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet bakımından çalışma grupları ile benzer ve tiroid fonksiyon testleri ve anti-TPO normal bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- 1- Kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği tanısı almış olanlar,
- 2- Malignite tanısı ve tedavisi olan hastalar,
- 3- Kulak ameliyatı ve travma öyküsü,
- 4- Vestibüler hastalık geçirmiş olanlar,
- 5- Nörolojik hastalığı olanlar,
- 6- Görme ile ilgili sıkıntısı ve/veya konjenital nistagmusu olanlar,
- 7- Boyun kasları ile ilgili operasyon veya travma geçirmiş olanlar,
- 8- Kas hastalığı olanlar,
- 9- Gebeler,
- 10- Teste uyum sağlayabilecek bilişsel düzeyde olmayan kişiler.

Tüm hastalara Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı Vestibüler Laboratuvarında cVEMP, oVEMP ve vHİT testi yapılmıştır.

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların serbest T3, serbest T4, TSH, anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri ölçülmüştür. Bu testler Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Merkezi Biyokimya Laboratuvarında “Abbott Architect XP” cihazında kemilüminans yöntemi ile yapılmıştır. Bu testler için referans değerleri sırasıyla sT3 (1,71-3,71 pg/ml), sT4 (0,76-1,48 ng/dl), TSH (0,35-4,94 µIU/ml), anti-TPO (0-5,61 IU/ml) olarak bildirilmiştir.

3.3. Vestibüler testler

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı Vestibüler Laboratuvarında cVEMP, oVEMP ve vHİT yapılmıştır.

cVEMP: EMG kaydı “EP 25”(Interacoustics Co. Assens, Danimarka) cihazı ile kaydedildi. Ag/AgCl elektrotlar kullanıldı. Kayıt hasta dik oturur vaziyette boynu kayıt yapılan kulağın karşı yönüne çevrilmiş pozisyonda iken yapıldı. Aktif elektrod, sternokleidomastoid kasının (SKM) 1/3 orta kısmına, referans elektrod sternoklaviküler eklem üzerine, toprak elektrod ise alnın ortasına yerleştirildi. Monoaural insert earphones kulaklıkla (Telephonics TDH-49P), uyarımla ipsilateral SKM kas cevapları kaydedildi. EMG sinyalleri 10 Hz altında ve 3000 Hz üzerinde filtre edildi. Çalışmada 500 Hz "tone burst" frekansta ve 105 dB şiddetinde uyarın kullanıldı. Doğruluklarını kontrol etmek için test iki kez uygulandı.

oVEMP: Myojenik aktivitelerin kayıt edilmesinde “GSI Audera” cihazı kullanıldı. Her test için beş adet tek kullanımlık, kendiliğinden tutunan Ag/AgCl (Ambu Blue Sensor N ref No N-00-S/25) yüzey elektrodu yerleştirildi. Noninverting elektrod göz kapağının yaklaşık 3-4 mm altına, infraorbital rime gelecek şekilde yerleştirildi. Noninverting elektrodun 3 cm altına inverting elektrod yerleştirildi. Toprak elektrodu alına yapıştırıldı. Cilt rezistansı 5 mikroohm'un altında tutuldu. Her bir kayıt sırasında 250 stimulus kullanıldı. İki metre uzaklıkta göz nötral bakış çizgisi ile horizontal ekseninde 30-40 derece açı oluşturan, önceden belirlenmiş objeye hafif sesin geldiği kulağa dönecek şekilde bakmaları istenildi. Kanal içi (insert earphone) ile uyarın verirken kontrlatéral gözden kayıt alındı. Stimulus verilmesini takiben oluşan ilk dalga formunun tepe noktaları N1 ve P1 olarak belirlendi ve dalgaların latans ve amplitüd değerleri ölçüldü.

vHİT: “OTOSuite Vestibular” (Software Version: 3.00 Build 1007, Otometrics) bilgisayar programı ve videokamera monte edilmiş özel gözlük (Type-1085 ICS impulse) kullanılarak yapıldı. Gözlük verileri USB 2.0 kablo ile bilgisayara aktarıldı.

Hasta baş seviyesinde belirlenen 1,5 metre mesafedeki hedefe, yere paralel bakacak şekilde sandalyede oturtuldu. Gözlük takılmadan önce reflektör aynasının temiz olduğuna, üzerinde parmak izi ve diğer izlerin olmamasına dikkat edildi. Gözlük bandı iyi sıkılarak ve periorbital

sarkan yumuşak dokular, özellikle yaşlılarda, göz açıklığını bozmaması için orbitanın dışına ilerletilerek baş itme sırasında gözlüğün kayması önlenmiştir. Hastanın başı 20 derece öne eğilerek horizontal kanal düzlemi yere paralel hale getirildi ve hastadan karşısındaki hedef noktaya bakması istendi. Bu sırada kızılötesi kamera ile kontrast ayarımı yapılan pupil video ekranın merkezinde kalacak şekilde ilgili bölge (ROI-region of interest) ayarlandı. Parlaklık ayarı yapılarak pupilin "+" işareti ile otomatik işaretlenmesi ve dairesel olacak şekilde keskin görüntü oluşturması sağlandı, şayet göz makyajı artefakt oluşturuyorsa hastadan makyajını temizlemesi istendi. Hastanın pupili çok genişse ortam ışığı artırılarak pupilin küçültülmesi sağlandı. Kalibrasyon yapmak için hastaya karşısındaki hedef noktaya bakması istendi, daha sonra lazer ışıkları açıldı. Fiksasyon noktası lazer noktalarının ortasında olacak şekilde baş pozisyonu ayarlandı. Kalibrasyona başlandı ve hastadan başını sabit tutarak sıra ile yanar lazer ışıklarını takip etmesi istendi. Kalibrasyon bittikten sonra lateral teste başlandı. Tüm hastalarda, her test öncesinde kalibrasyon işlemi tekrarlandı.

Lateral vHİT'te hastanın arkasında duruldu, hastanın başı iki elle, gözlüğe ve bandına dokunmadan tutuldu. Hastadan boynunu gevşek bırakması istendi. Baş beklenmeden bir şekilde küçük amplitüd ve yüksek hızla, 15-20 dereceyi geçmeyecek ve ROI alanının dışına taşmayacak şekilde sağa veya sola savruldu. Lateral test için baş savurma hızı yaklaşık 100-250°/sn oldu. LARP/RALP (*left anterior right posterior/right anterior left posterior*) testlerinde hastadan fiksasyon noktasına dik bakması istendi ve programda baş pozisyonu ortalandı. Daha sonra baş sağa (LARP için) veya sola (RALP için) yaklaşık 35-45° çevrildi, kalibrasyon ekranındaki sanal yarım daire kanal düzlemi yeşil renkte onay verdiğinde baş sabit tutuldu ve ROI alanı yeniden ayarlandı. LARP/RALP için vertikal impulslar saggital planda verildi ve baş savurma hızı yaklaşık 50-200°/sn oldu. Optimal test için her kanalda doğru uygulanan 20 impuls gerekmektedir. Doğru şekilde ve yönde baş savurma yapıldığını program otomatik olarak tespit etmekte ve yanlış savurmalarla ilgili ölçüm ekranında uyarılarını belirtmektedir. Baş ivmesi 1000°/sn²'den büyük olmalı ve hareket başlangıcından 50 ms önceki baş hızı 20°/sn'yi aşmamalıdır. Ortalama VOR kazancı bilgisayar programı tarafından 60 ms'deki kazançların ortalaması alınarak hesaplandı. Bazı hastaların ölçüm sonuçlarında cihazın elemediği artefaktlar elle elendi ve değerlendirilmeye alınmadı.

VHİT'te "overt" ve "covert" sakkadlar; her iki taraf için ortalama VOR kazancı, lateral, anterior, posterior SSK asimetrisi değerlendirildi. Baş savurma sırasında ortaya çıkan sakkadlar "covert", baş savrulduktan sonra ortaya çıkan sakkadlar ise "overt" sakkad olarak kabul edildi.

VOR kazancı lateral kanal testi için 0,8-1,2 arasında, vertikal kanal testleri için 0,7-1,2 arasında olanlar normal olarak değerlendirildi. VOR kazancı lateral kanal için 0,8 altında, vertikal kanallar için 0,7 altında olanlar anormal olarak belirlendi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için “SPSS 15” paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama (standart sapma) veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Veriler normal dağılım için test edildi. Normal dağılan verilerde gruplar arasındaki fark için ANOVA, normal dağılıma uymayan verilerde ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptandığında; normal dağılmayan verilerin alt grup analizi için Mann Whitney U testi uygulandı, ikili grup karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik veriler için Ki Kare testi kullanıldı.

Bağımlı grup ölçümleri için; normal dağılan veriler için bağımlı gruplar Student t testi, normal dağılmayan veriler için Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya HT olan ve LT4 tedavisi almayan 31 hasta (Grup 1), HT olan ve LT4 tedavisi alan 30 hasta (Grup 2) ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Yaş ve Cinsiyet;

Gruplar arasında yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,410$). Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,156$) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Grup1 (n=31)	Grup2 (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl)^a	38,19±10,58	40,93±10,39	38,03±7,26	0,410
Cins (erkek/kadın)	2/29	2/28	6/24	0,156

a: Değerler Ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir.

Biyokimyasal Ölçüm Sonuçları;

Çalışmaya dahil edilen bireylerin sT3, sT4, TSH ve anti-TPO düzeyleri değerlendirildi. Gruplar arasında sT3 ve sT4 düzeyleri açısından fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,292$ ve $p=0,155$). Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların TSH ve anti-TPO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p<0,0001$) (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Grup 1, Grup 2 ve kontrol gruplarının tiroid fonksiyon testleri ve anti-TPO otoantikor değerleri.

	Grup1 (n=31)	Grup2 (n=30)	Kontrol (n=30)	p
sT3 (pg/mL)^a	2,91±0,52	2,75±0,36	2,79±0,33	0,292
sT4 (ng/dL)^a	1,51±1,95	1,05±0,23	0,99±0,12	0,155
TSH (µIU/mL)^b	2,0 (0,86-7,1)	3,65 (0,03-16,83)	1,16 (0-3,36)	<0,0001
AntiTPO (U/mL)^a	312,96±298,56	582,01±349,02	0,46±0,39	<0,0001

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor,

a: Değerler Ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir,

b: Değerler Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Vestibüler Test Sonuçları;

1. cVEMP Sonuçları: Her 3 gruptaki bireylerin her birine sağ ve sol kulak için cVEMP testi yapıldı ve P1 ve N1 latans değerleri ölçüldü. Gruplar arasında her iki kulak için alınan P1 ve N1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun sağ ve sol kulaktan elde edilen cVEMP sonuçları.

	Grup1 (n=31)	Grup2 (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Sağ kulak cVEMP P1 (negatif/pozitif)	2/29	5/25	1/29	0,161
Sol kulak cVEMP P1 (negatif/pozitif)	2/29	2/28	0/30	0,357
Sağ kulak cVEMP N1 (negatif/pozitif)	2/29	5/25	1/29	0,161
Sol kulak cVEMP N1 (negatif/pozitif)	2/29	5/25	0/30	0,357

cVEMP: servikal uyarılmış miyojenik potansiyeller

2. oVEMP Sonuçları: Çalışmaya dahil edilen bireylere sağ ve sol kulak için oVEMP testi yapıldı ve her kulak için P1 ve N1 latans değerleri ölçüldü. Bu testte gruplar arasında her iki kulak için P1 ve N1 değerlerinde anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun sağ ve sol kulak oVEMP sonuçları.

	Grup1 (n=31)	Grup2 (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Sağ kulak oVEMP P1 (negatif/pozitif)	4/27	5/25	5/25	0,895
Sol kulak oVEMP P1 (negatif/pozitif)	5/26	7/23	3/27	0,379
Sağ kulak oVEMP N1 (negatif/pozitif)	4/27	5/25	5/25	0,895
Sol kulak oVEMP N1 (negatif/pozitif)	5/26	7/23	3/27	0,379

oVEMP: oküler uyarılmış miyojenik potansiyeller

3. vHİT sonuçları: Bireylerin her birine sağ ve sol kulak için vHİT testi yapıldı ve bu testte semisirkuler kanallar ayrı ayrı değerlendirildi. Gruplar arası sağ ve sol olarak değerlendirildiğinde lateral, anterior ve posterior SSK'lar arasında sakkad pozitifliği çok az sayıda kulakta gözlemlendi ve istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. Sağ ve sol kulaklar için lateral, anterior ve posterior kanallarda sakkad pozitif/negative sonuçları sırası ile **tablo 4.5** ve **tablo 4.6**'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun vHİT testinde sağ kulak lateral, anterior ve posterior SSK'da gözlenen sakkad sayıları.

	Grup1 (n=31)	Grup2 (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Sağ lateral sakkad (pozitif/negatif)	3/28	4/26	1/29	0,384
Sağ anterior sakkad (pozitif/negatif)	2/29	0/30	1/29	0,370
Sağ posterior sakkad (pozitif/negatif)	1/30	0/30	0/30	0,376

Tablo 4.6. Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun vHİT testinde sol kulak lateral, anterior ve posterior SSK'da gözlenen sakkad sayıları.

	Grup1 (n=31)	Grup2 (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Sol lateral sakkad (pozitif/negatif)	2/29	3/27	0/30	0,09
Sol anterior sakkad (pozitif/negatif)	0/32	1/29	0/30	0,358
Sol posterior sakkad (pozitif/negatif)	1/30	0/30	0/30	0,376

Bireylerin her birinde yapılan vHİT testinde lateral, anterior ve posterior SSK'lar için gain değerleri, sağ ve sol kulak ayrı ayrı olmak üzere değerlendirildi. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunda sağ ve sol kulak için elde edilen gain değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Sağ ve sol kulak vHİT gain değerlerinin her bir SSK için sonuçları.

	Grup1 (n=31)	Grup2 (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Sol lateral kanal gain	0,9 (0-1,3)	0,9 (0,7-1,4)	0,9 (0,6-1,5)	p=0,998
Sağ lateral kanal gain	1 (0-1,3)	1 (0,8-1,3)	1 (0,8-1,5)	p=0,985
Sol posterior kanal gain	0,9 (0-1,2)	0,9 (0-1,1)	0,9 (0-1,1)	p=0,883
Sağ posterior kanal gain	0,7 (0-0,9)	0,8 (0,5-1,1)	0,8 (0-0,9)	p=0,152
Sol anterior kanal gain	0,8 (0-1,2)	0,8 (0,6-1)	0,8 (0-1,06)	p=0,694
Sağ anterior kanal gain	0,9 (0-1,1)	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0-1,2)	p=0,554

Değerler ortanca (minumum-maksimum) olarak verilmiştir

Bireylerin hiç birinde spontan nistagmus görülmedi.

Hipotiroidinin vestibüler fonksiyonlara etkisini değerlendirmek amacıyla çalışmaya dahil edilen katılımcılar hipotiroid (TSH değeri $>4,9 \mu\text{IU/mL}$) ve ötiroid (TSH $\leq 4,9 \mu\text{IU/mL}$) olarak iki gruba ayrıldı. Buna göre hipotiroidisi olan 22 hasta ve ötiroid olan 69 hastanın vestibüler test sonuçları **tablo 4.8**, **tablo 4.9**, **tablo 4.10** ve **tablo 4.11**'de özetlenmiştir. Sol kulak cVEMP P1 ve N1 değerlerinde ($p=0,042$) ve vHİT testinde sağ ve sol kulak sakkad değerlerinde anlamlı fark saptandı ($p=0,018$, $p=0,011$).

Tablo 4.8. Hipotiroid ve ötiroid katılımcıların sağ ve sol kulak cVEMP sonuçları.

	Ötiroid (n=69)	Hipotiroid (n=22)	p
Sağ kulak cVEMP P1 (negatif/pozitif)	4/65	4/18	0,093
Sol kulak cVEMP P1 (negatif/pozitif)	1/68	3/19	0,042
Sağ kulak cVEMP N1 (negatif/pozitif)	4/65	4/18	0,093
Sol kulak cVEMP N1 (negatif/pozitif)	1/68	3/19	0,042

Tablo 4.9. Hipotiroid ve ötiroid katılımcıların sağ ve sol kulak oVEMP sonuçları

	Ötiroid (n=69)	Hipotiroid (n=22)	p
Sağ kulak oVEMP P1 (negatif/pozitif)	10/59	4/18	0,737
Sol kulak oVEMP P1 (negatif/pozitif)	10/59	5/17	0,509
Sağ kulak oVEMP N1 (negatif/pozitif)	10/59	4/18	0,737
Sol kulak oVEMP N1 (negatif/pozitif)	10/59	5/17	0,509

Tablo 4.10. Hipotiroid ve ötiroid katılımcıların vHİT testinde sağ kulak lateral, anterior ve posterior SSK'da gözlenen sakkad sayıları.

	Ötiroid (n=69)	Hipotiroid (n=22)	p
Sağ lateral sakkad (pozitif/negatif)	3/66	5/17	0,018
Sağ anterior sakkad (pozitif/negatif)	3/66	0/22	0,370
Sağposterior sakkad (pozitif/negatif)	1/68	0/22	0,570

Tablo 4.11. Hipotiroid ve ötiroid katılımcıların vHİT testinde sol kulak lateral, anterior ve posterior SSK'da gözlenen sakkad sayıları.

	Ötiroid (n=69)	Hipotiroid (n=22)	p
Sol lateral sakkad (pozitif/negatif)	1/68	4/18	0,011
Sol anterior sakkad (pozitif/negatif)	0/69	1/21	0,242
Sol posterior sakkad (pozitif/negatif)	1/68	0/22	0,570

5.TARTIŞMA

Otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün poliglandüler sendromda çok iyi tanımlandığı gibi başka otoimmün hastalıklarla beraber görülebilir. Yapılan çalışmalarda MH ve BPPV tanısı olan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığında artış saptanmış ve her iki hastalığın etiopatogenezinde otoimmünite suçlanmıştır (124). Vestibüler sistem ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkisini inceleyen çalışmalar gözden geçirildiğinde bu çalışmaların bir çoğunda kontrol grubunun uygun olmadığı veya tiroid fonksiyonlarındaki bozukluğun vestibüler sisteme etkisinin değerlendirilemediği görülmüştür. Literatürdeki bu eksiklikten yola çıkarak planladığımız çalışmamızda hem tiroid otoimmünitesinin hem de tiroid fonksiyonlarının periferik vestibüler sisteme etkisini değerlendirdik.

İç kulakta yer alan endolenfatik kesenin, iç kulağın immün cevabında önemli yere sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda kesede yer alan immün sistem mediatörleri, lokal immünglobulin üretimi ve vasküler filtrasyonun tespit edilmesi, iç kulaktaki otoimmün mekanizmayı desteklemektedir (125-127). Otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH) başlığı altında işitme kaybı ve/veya baş dönmesi ile seyreden bir takım vestibülo-kohlear hastalıklar daha önce tanımlanmıştır (MH, Otokleroz, progresif/ani sensörinöral işitme kaybı) (115, 128). Ayrıca birçok sistemik otoimmün hastalıkta da vestibülo-kohlear sistem etkilenebilmektedir (romatoid artirit, tekrarlayan perikondirit, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, Myastenia Gravis, sistemik lupus eritematozis, Cogan sendromu, Wegener granulamatozis) (115, 129, 130). OİKH patogenezinde, en önemli antijenlerden biri de kollajendir ve farklı çalışmalarda MH ve idiyopatik ilerleyici işitme kayıpları ile tip-2 kollajen antikoları arasında ilişki bildirilmiştir (131, 132). Otoimmün tiroid hastalıkları ile konnektif doku hastalıkları arasındaki ilişki de literatürde gösterilmiştir (133).

Tiroid otoimmünitesi ile MH ve BPPV arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalarda bu hastalığa sahip kişilerdeki tiroid otoantikör düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmiş ve tiroid antikör pozitifliğinin kontrol grubuna göre bu hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır (121, 134). Bu çalışmalarda tiroid otoimmünitesi ile vertigo arasında neden-sonuç ilişkisi gösterilememiştir. Bu durumda tiroid otoimmünitesi sadece tiroid bezine sınırlı olup sistemik etkileri olmayabilir, ancak tiroid otoantikörleri otoimmün hastalıklara yatkınlığın bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda baş dönmesi, kulak çınlaması ve işitme kaybı gibi vestibüler sisteme ait yakınması olmayan ve HT tanısı olan toplam 61 hasta ve 30 sağlıklı katılımcının vestibüler testleri incelendi. cVEMP testlerindeki anormalliğin HT olan hastalarda daha sık olduğu, ancak bunun istatistiksel anlama erişmediği görüldü. oVEMP testleri ise her iki grupta eşit sayıda

anormaldi. cVEMP sakkül ve inferior vestibüler sinir değerlendirilmesinde kullanılan elektrofizyolojik bir testtir (135). Endolenfatik kesede meydana gelen immün reaksiyonlar sonucunda oluşan endolenf birikimi (endolenfatik hidrops) ile ilgili yapılmış çalışmalarda cVEMP yanıtlarının elde edilemediği gözlenmiştir (136, 137). Aynı zamanda özellikle de erken evrede dehidratasyon etkisiyle de bazı hidropik kulaklarda, iç kulakta basınç azaltılarak cVEMP yanıtlarının tekrar elde edilebildiği gösterilmiştir (137). İmmün mekanizmaların endolenfatik kesede meydana getirebilecekleri değişiklikler de göz önüne alınarak, çalışmamızda cVEMP sonuçlarına baktığımızda gruplar arası anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik. Böylelikle Hashimoto hastalarında otoimmün mekanizmaların endolenfatik kesede veya sakkülde hücresele düzeyde immün reaksiyona yol açmadığını düşünebiliriz.

oVEMP, cVEMP'ten farklı olarak utrikül ve superior vestibuler siniri değerlendirmede kullandığımız bir test bataryasıdır. Sistemik otoimmün hastalıklara yönelik yapılmış çalışma literatürde yer almamaktadır. Meniere hastalarında yapılmış çalışmalarda ise özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerde oVEMP yanıtlarındaki azalmanın daha fazla olduğuna yönelik bulgular mevcuttur (138, 139). Fakat biz çalışmamızda oVEMP sonuçlarında anlamlı farklılık elde etmedik. Verilerin normalizasyon değerleri ile benzer olması utrikul ve superior vestibuler sinirin HT'li hastalarda etkilenmediğini düşündürmektedir.

vHİT her üç SSK'nı yüksek frekans uyarı ile değerlendiren bir testtir. Sistemik otoimmün hastalıklar üzerine yapılmış herhangi bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Meniere hastalarında yapılan çalışmalarda, vHİT horizontal VOR'u değerlendirmede etkin olduğu bildirilmiştir (140, 141). Chen ve arkadaşları hastalığın erken dönemlerinde normal vHİT bulguları olduğunu, fakat ilerleyen dönemlerde fonksiyonlarda bozulma ortaya çıktığını göstermişlerdir (142). Çalışmamızda HT'li hastalarda vHİT test sonuçlarında normal değerlere göre anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Sonuçlar doğrultusunda semisirküler kanallardaki kupula, afferent hücresele sistem ve vestibüler sinirde fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek immün cevabın oluşmadığı kanaatine varılmıştır.

Çalışmamıza benzer olarak Chiarella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cVEMP testleri HT olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda anormal bulunmuştur. Bu çalışmada HT olan grupta kadın hasta sayısı kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir (123). MH'de kadın cinsiyetin baskın olması etiyopatogenezde hormonal faktörlerin suçlanmasına neden olmuştur. Bu nedenle Chiarella ve arkadaşlarının çalışmasında HT olan grupta kadın hastaların fazla olması anormal VEMP testlerinin sıklığının fazla olmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda her ne kadar kadın katılımcı sayısı erkek katılımcılardan fazlaysa da her üç grupta eşit dağılmıştır.

Ayrıca Chiarella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalorik test ile tek SSK değerlendirilirken, bizim çalışmamızda vHİT testleri ile her üç SSK değerlendirilmiştir. Bu da çalışmamızın gücünü ve güvenilirliğini artırmaktadır.

Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır ve asemptomatik hastalarda henüz MH veya BPPV'e neden olacak otoimmün değişiklik gelişmemişken değerlendirilmiştir ve bu nedenle vertigo ile ilişkili testlerde patoloji saptanmamış olabilir. Bu sebeple asemptomatik HT olan hastalarda tiroid otoimmünitesi ve vertigo ilişkisini inceleyecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde tiroid otoimmünitesi ile vertigo arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur. Sari ve arkadaşlarının çalışmasında da BPPV olan hastalarda tiroid otoantikor pozitifliği kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (122). Tiroid otoimmünitesi ve otoimmünitenin rolünün BPPV patogenezindeki rolü MH'ye göre daha çelişkilidir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz HT hastaların yaklaşık yarısı LT4 tedavisi almakta ve ötiroddi. LT4 tedavisi alan ve almayan HT olan hastalar arasında vestibuler testler açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. LT4 alan hastalarda anti-TPO düzeyleri ilaç almayan hastalara göre daha düşük olmasına rağmen, iki grup vestibüler testler açısından benzerdir. Bu bulgu da, tiroid otoimmünitesinin vestibüler bozuklukların patogenezinde spesifik rolü olduğu iddiasını desteklememektedir.

Çalışmamızda hipotiroid (TSH>4,9) olan hastaların vestibüler testleri ötiroid hastalarla karşılaştırıldığında sağ ve sol lateral sakkad pozitifliğinin hipotiroidide daha fazla olduğu görülmüştür. Her ne kadar diğer kanallar için gruplar arasında bir farklılık saptanmamış olsa da hipotiroidinin vestibüler fonksiyonlara olası etkileri açısından bu bulgumuzun önemli olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim benzer olarak Santosh ve arkadaşları MH'de hipotiroidi sıklığını artmış bulmuştur (134). Bu çalışmaya alınan hastaların belirti ve bulguları LT4 tedavisi ile gerilemiştir. Hipotiroidinin vestibüler fonksiyonlara etkisini ve rolünü değerlendirecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde benzer çalışma bulunmamakla birlikte birtakım sınırlayıcı faktörler de çalışmada yer almaktadır. Bunlar; hastalık süresi, ilaç kullanım süresinin hastalar arasında benzer olmaması ve hasta sayısının az olmasıdır. Daha fazla sayıda gruplar içeren prospektif çalışmalar ile bulgularımızın desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vestibüler sistem ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkisini inceleyen çalışmalar gözden geçirildiğinde bu çalışmaların bir çoğunda kontrol grubunun uygun olmadığı veya tiroid fonksiyonlarındaki bozukluğun vestibüler sisteme etkisinin değerlendirilemediği görülmüştür. Biz bu çalışmamızda hem tiroid otoimmünitesinin hem de tiroid fonksiyonlarının periferik vestibüler fonksiyonlara etkisini değerlendirmeye çalıştık.

Çalışmada utrikül ve superior vestibüler siniri değerlendirmede kullanılan oVEMP, sakkül ve inferior vestibüler siniri değerlendiren cVEMP ve her üç SSK'nı yüksek frekans uyarı ile değerlendiren vHİT testi kullandık.

Literatürde oVEMP ve vHİT testleri ile ilişkili sistemik otoimmün hastalıklara yönelik yapılmış çalışma yer almamaktadır.

Çalışmamızda her ne kadar kadın katılımcı sayısı erkek katılımcılardan fazlaysa da her üç grupta eşit dağılmıştır.

Biz istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen cVEMP testlerindeki anormalliğin HT olan hastalarda daha sık olduğunu gördük. vHİT testinde ise hipotiroid (TSH>4,9) olan hastaların vestibüler testleri ötiroid hastalarla karşılaştırıldığında sağ ve sol lateral sakkad pozitifliğinin hipotiroidide daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgularımızın hipotiroidinin vestibüler fonksiyonlara olası etkileri açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışma, vestibüler sistemin değerlendirilmesi amacıyla aynı zamanda 3 testin kullanımını ile daha önce yapılmış çalışmalardan farklıdır. Fakat, çalışmanın bazı sınırlayıcı faktörleri de mevcuttur. Bunlar; hastalık ve ilaç kullanım sürelerinin hastalar arasında farklı olması ve hasta sayısının az olmasıdır.

Bu nedenle daha fazla sayıda gruplar içeren prospektif çalışmalar ile bulgularımızın desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55-68.
2. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev*. 1994;15(6):788-830.
3. Gürsoy DDA, Erdoğan PDMF. A'dan Z'ye klinik Tiroidoloji. İstanbul: Ömür Matbaacılık A.Ş.; 2012. 310 p.
4. Mansourian AR. The immune system which adversely alter thyroid functions: a review on the concept of autoimmunity. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*. 2010;13(16):765-74.
5. Staii A, Mirocha S, Todorova-Koteva K, Glinberg S, Jaume JC. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid research*. 2010;3(1):11.
6. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*. 2011;99:39-51.
7. Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(1):102-7.
8. Marwaha RK, Sen S, Tandon N, Sahoo M, Walia RP, Singh S, Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first-degree relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(3):297-300.
9. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino AM. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2001;14 Suppl 5:1271-5; discussion 97-8.
10. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2011;43(3):200-4.
11. Phillips DI, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B. Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(5):377-80.
12. Zaletel K. Thyroid: from genes to the disease. *Current genomics*. 2011;12(8):525.
13. Ito C, Watanabe M, Okuda N, Watanabe C, Iwatani Y. Association between the severity of Hashimoto's disease and the functional +874A/T polymorphism in the interferon-gamma gene. *Endocrine journal*. 2006;53(4):473-8.
14. Nanba T, Watanabe M, Akamizu T, Iwatani Y. The -590CC genotype in the IL4 gene as a strong predictive factor for the development of hypothyroidism in Hashimoto disease. *Clinical chemistry*. 2008;54(3):621-3.

15. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):489-99.
16. Ghazeeri G, Abdullah L, Abbas O. Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(3):163-9.
17. Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(6):311-8.
18. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(1):41-7.
19. Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S, Regauer S, Kleiber M. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(6):2494-8.
20. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of autoimmune diseases*. 2005;2(1):1.
21. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(8):454-60.
22. Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)*. 2007;6(1):25-35.
23. Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Hormone research in paediatrics*. 2011;75(3):157-65.
24. Anastasilakis AD, Toulis KA, Nisianakis P, Goulis DG, Kampas L, Valeri RM. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. *International journal of clinical practice*. 2012;66(4):378-83.
25. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmunity reviews*. 2015;14(5):363-9.
26. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Dalle Mule I, Liparulo L. Thyroid autoimmunity and environment. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2009;41(6):436-42.
27. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2004;150(5):605-18.
28. Carle A, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Banke Rasmussen L. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune

- hypothyroidism - a population-based, case-control study. *Clinical endocrinology*. 2012;77(5):764-72.
29. Effraimidis G, Strieder TG, Tijssen JG, Wiersinga WM. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *European journal of endocrinology*. 2011;164(1):107-13.
 30. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2011;31(10):721-31.
 31. Kliegman R, Stanton B, Behrman RE, St. Geme JW, Schor NF, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics* 2016.
 32. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 33. Mirandola P, Gobbi G, Masselli E, Micheloni C, Di Marcantonio D, Queirolo V. Protein kinase Cepsilon regulates proliferation and cell sensitivity to TGF-1beta of CD4+ T lymphocytes: implications for Hashimoto thyroiditis. *Journal of immunology*. 2011;187(9):4721-32.
 34. Spolski R, Leonard WJ. IL-21 and T follicular helper cells. *International immunology*. 2010;22(1):7-12.
 35. Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, Porwol D, Papewalis C, Willenberg HS. Evidence of a combined cytotoxic thyroglobulin and thyroperoxidase epitope-specific cellular immunity in Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(4):1347-54.
 36. Zaletel K. Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert review of clinical immunology*. 2007;3(2):217-23.
 37. Xie LD, Gao Y, Li MR, Lu GZ, Guo XH. Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clinical and experimental immunology*. 2008;154(2):172-6.
 38. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clinical endocrinology*. 2004;61(4):405-13.
 39. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2004;14(7):510-20.
 40. Schalin-Jantti C, Tanner P, Valimaki MJ, Hamalainen E. Serum TSH reference interval in healthy Finnish adults using the Abbott Architect 2000i Analyzer. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2011;71(4):344-9.
 41. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2007;17(10):939-48.

42. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000;29(2):357-74.
43. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocrine reviews*. 2001;22(5):605-30.
44. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(9):1253-9.
45. Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *Journal of thyroid research*. 2013;2013:182472.
46. Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*. 1995;20(4):231-6.
47. Kemp EH, Sandhu HK, Watson PF, Weetman AP. Low frequency of pendrin autoantibodies detected using a radioligand binding assay in patients with autoimmune thyroid disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(2):E309-13.
48. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid Autoantibodies Display both "Original Antigenic Sin" and Epitope Spreading. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1845.
49. Evren HIZAL HSE, Levent N. Özlüoğlu. Sağlıklı erişkin bireylerde oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (oVEMP) normal değerleri *Bozok Med J* 2014;1(1):26-37. 2012.
50. Ardiç FN. *Vertigo*. İzmir: Güven Yayınevi; 2004.
51. Akyıldız N. *Kulak Hastalıkları Ve Mikrocerrahisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002.
52. Erin Piker DG. Update on cVEMP and oVEMP testing in Superior Canal Dehiscence *canadian audiologist*. 2014;1(4).
53. Ballenger J SJ. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Gerek Pdm, editor: Palme Yayıncılık; 2000.
54. Bailey B JJ. *Baş & Boyun Cerrahisi Otolarengoloji*. Korkut Pdn, editor: Güneş Tıp Kitabevi; 2011.
55. Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2003;169(7):681-93.
56. Ruckenstein MJ. Therapeutic efficacy of the Epley canalith repositioning maneuver. *The Laryngoscope*. 2001;111(6):940-5.
57. Dix MR, Hallpike CS. The pathology symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1952;45(6):341-54.
58. Kim JS, Zee DS. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1138-47.

59. Casani AP, Vannucci G, Fattori B, Berrettini S. The treatment of horizontal canal positional vertigo: our experience in 66 cases. *The Laryngoscope*. 2002;112(1):172-8.
60. Froehling DA, Silverstein MD, Mohr DN, Beatty CW, Offord KP, Ballard DJ. Benign positional vertigo: incidence and prognosis in a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic proceedings*. 1991;66(6):596-601.
61. Akkuzu G, Akkuzu B, Ozluoglu LN. Vestibular evoked myogenic potentials in benign paroxysmal positional vertigo and Meniere's disease. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2006;263(6):510-7.
62. Aydin E, Akman K, Yerli H, Ozluoglu LN. Benign paroxysmal positional vertigo after radiologic scanning: a case series. *Journal of medical case reports*. 2008;2:92.
63. Shaia WT, Zappia JJ, Bojrab DI, LaRouere ML, Sargent EW, Diaz RC. Success of posterior semicircular canal occlusion and application of the dizziness handicap inventory. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006;134(3):424-30.
64. Özlüoğlu LN AB, Dal T. Editor Etiological factors in benign paroxysmal positional vertigo and effects on results of canalith repositioning maneuver 1998.
65. Talaat HS, Abuhadied G, Talaat AS, Abdelaal MS. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2015;272(9):2249-53.
66. Schuknecht HF. Cupulolithiasis. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill : 1960)*. 1969;90(6):765-78.
67. Brandt T, Steddin S. Current view of the mechanism of benign paroxysmal positioning vertigo: cupulolithiasis or canalolithiasis? *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*. 1993;3(4):373-82.
68. Epley JM. New dimensions of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngology and head and neck surgery*. 1980;88(5):599-605.
69. Bisdorff AR, Debatisse D. Localizing signs in positional vertigo due to lateral canal cupulolithiasis. *Neurology*. 2001;57(6):1085-8.
70. Di Girolamo S, Paludetti G, Briglia G, Cosenza A, Santarelli R, Di Nardo W. Postural control in benign paroxysmal positional vertigo before and after recovery. *Acta oto-laryngologica*. 1998;118(3):289-93.

71. Pollak L, Davies RA, Luxon LL. Effectiveness of the particle repositioning maneuver in benign paroxysmal positional vertigo with and without additional vestibular pathology. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2002;23(1):79-83.
72. Dal T, Ozluoglu LN, Ergin NT. The canalith repositioning maneuver in patients with benign positional vertigo. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2000;257(3):133-6.
73. Imai T, Ito M, Takeda N, Uno A, Matsunaga T, Sekine K. Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 2005;64(5):920-1.
74. Moon SY, Kim JS, Kim BK, Kim JI, Lee H, Son SI. Clinical characteristics of benign paroxysmal positional vertigo in Korea: a multicenter study. *Journal of Korean medical science*. 2006;21(3):539-43.
75. Steenerson RL, Cronin GW, Marbach PM. Effectiveness of treatment techniques in 923 cases of benign paroxysmal positional vertigo. *The Laryngoscope*. 2005;115(2):226-31.
76. Cakir BO, Ercan I, Cakir ZA, Civelek S, Sayin I, Turgut S. What is the true incidence of horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo? *Otolaryngology- head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006;134(3):451-4.
77. Nuti D, Agus G, Barbieri MT, Passali D. The management of horizontal-canal paroxysmal positional vertigo. *Acta oto-laryngologica*. 1998;118(4):455-60.
78. Appiani GC GG, Magliulo G. Physical treatment of horizontal canal benign positional vertigo. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1997.
79. Asprella Libonati G. Diagnostic and treatment strategy of lateral semicircular canal canalolithiasis. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2005;25(5):277-83.
80. Chiou WY, Lee HL, Tsai SC, Yu TH, Lee XX. A single therapy for all subtypes of horizontal canal positional vertigo. *The Laryngoscope*. 2005;115(8):1432-5.
81. Fife TD. Recognition and management of horizontal canal benign positional vertigo. *The American journal of otology*. 1998;19(3):345-51.
82. Lempert T, Tiel-Wilck K. A positional maneuver for treatment of horizontal-canal benign positional vertigo. *The Laryngoscope*. 1996;106(4):476-8.
83. L. PCM, editor *Meniere's Disease-or syndrome? A critical review of diagnose criteria*: in Vosteen KH (ed): *Meniere's Disease*1988; Stuttgart, Thieme.

84. MM P, editor The natural course of Meniere disease. Filipo R Barbara M (eds): Proc 3 rd Int Symp Men Dis; 1994; Amsterdam. Kugler
85. Conlon BJ, Gibson WP. Meniere's disease: the incidence of hydrops in the contralateral asymptomatic ear. *The Laryngoscope*. 1999;109(11):1800-2.
86. Rosenberg S, Silverstein H, Flanzer J, Wanamaker H. Bilateral Meniere's disease in surgical versus nonsurgical patients. *The American journal of otology*. 1991;12(5):336- 40.
87. Clemmens C, Ruckenstein M. Characteristics of patients with unilateral and bilateral Meniere's disease. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2012;33(7):1266-9.
88. Dohlman GF. Mechanism of the Meniere attack. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 1980;42(1-2):10-9.
89. Yoo TJ. Etiopathogenesis of Meniere's disease: a hypothesis. *The Annals of otology, rhinology & laryngology Supplement*. 1984;113:6-12.
90. Cotter CS, Singleton GT, Corman LC. Immune-mediated inner ear disease and parvovirus B19. *The Laryngoscope*. 1994;104(10):1235-9.
91. Williams LL, Lowery HW, Shannon BT. Evidence of persistent viral infection in Meniere's disease. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1987;113(4):397-400.
92. Arnold W, Niedermeyer HP. Herpes simplex virus antibodies in the perilymph of patients with Meniere disease. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1997;123(1):53-6.
93. Davis LE, Johnson RT. Experimental viral infections of the inner ear. I. Acute infections of the newborn hamster labyrinth. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1976;34(4):349-56.
94. Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and its relation to Meniere's disease. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(5):1047-58.
95. Keles E, Godekmerdan A, Kalidag T, Kaygusuz I, Yalcin S, Cengiz Alpay H. Meniere's disease and allergy: allergens and cytokines. *The Journal of laryngology and otology*. 2004;118(9):688-93.
96. Welling DB, Daniels RL, Brainard J, Western LM, Prior TW. Detection of viral DNA in endolymphatic sac tissue from Meniere's disease patients. *The American journal of otology*. 1994;15(5):639-43.
97. Di Berardino F, Alpini DC, Bavera PM, Cecconi P, Farabola M, Mattei V. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in Meniere disease. *Phlebology*. 2015;30(4):274-9.
98. Requena T. Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Meniere's disease. *Human molecular genetics*. 2014.

99. Curthoys IS. The interpretation of clinical tests of peripheral vestibular function. *The Laryngoscope*. 2012;122(6):1342-52.
100. Goncalves DU, Felipe L, Lima TM. Interpretation and use of caloric testing. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2008;74(3):440-6.
101. P P. Special investigations used in the assessment of the dizzy patient. *The Otorhinolaryngologist* 2013.
102. Schubert MC, Minor LB. Vestibulo-ocular physiology underlying vestibular hypofunction. *Physical therapy*. 2004;84(4):373-85.
103. Evren Hizal Hse, Levent N. Özlüoğlu. Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (VEMP). *Bozok Tıp Derg* 2014;1(1):26-37. 2014.
104. Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*. 1992;42(8):1635- 6.
105. Ufuk Derinsu EİB, Ferda Akdaş. Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyellerin Standardizasyonu. *Marmara Medical Journal* 2009; 22:127- 133. 2009.
106. Chiarovano E, Zamith F, Vidal PP, de Waele C. Ocular and cervical VEMPs: a study of 74 patients suffering from peripheral vestibular disorders. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2011;122(8):1650-9.
107. Bell SL, Barker F, Heselton H, MacKenzie E, Dewhurst D, Sanderson A. A study of the relationship between the video head impulse test and air calorics. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2015;272(5):1287-94.
108. Blodow A, Pannasch S, Walther LE. Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. *Auris, nasus, larynx*. 2013;40(4):348-51.
109. Nunez PE AC, Fernandez NP. Comparison of three diagnostic tests in detecting vestibular deficit in patients with peripheral vestibulopathy. *The Journal of laryngology and otology*. 2016.
110. Ali Özdek KK, Serap Er, Selim Ünsal, Mehmet Gündüz. Correlation of o-VEMP and v-HIT Test Results with Caloric Test Results in Peripheral Vestibular Disorders 2016.
111. Choi BY, Muskett J, King KA, Zalewski CK, Shawker T, Reynolds JC. Hereditary hearing loss with thyroid abnormalities. *Advances in oto-rhino-laryngology*. 2011;70:43-9.
112. Ritter FN. The effects of hypothyroidism upon the ear, nose and throat. A clinical and experimental study. *The Laryngoscope*. 1967;77(8):1427-79.
113. Kopp P, Pesce L, Solis SJ. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2008;19(7):260-8.
114. Okano T. Immune system of the inner ear as a novel therapeutic target for sensorineural hearing loss. *Frontiers in pharmacology*. 2014;5:205.

115. Gloddek B, Arnold W. Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 2002(548):10-4.
116. Evans KL, Baldwin DL, Bainbridge D, Morrison AW. Immune status in patients with Meniere's disease. *Archives of oto-rhino-laryngology*. 1988;245(5):287-92.
117. Brenner M, Hoistad DL, Hain TC. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with Meniere's disease. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2004;130(2):226- 8.
118. Tamura T. [Studies On The Correlation Between Thyroid Function And M'eni'ere's Syndrome]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai kaiho*. 1964;67:1434-68.
119. Fattori B, Nacci A, Dardano A, Dallan I, Grosso M, Traino C. Possible association between thyroid autoimmunity and Meniere's disease. *Clinical and experimental immunology*. 2008;152(1):28-32.
120. Nacci A, Dallan I, Monzani F, Dardano A, Migliorini P, Riente L. Elevated antithyroid peroxidase and antinuclear autoantibody titers in Meniere's disease patients: more than a chance association? *Audiology & neuro-otology*. 2010;15(1):1-6.
121. Papi G, Guidetti G, Corsello SM, Di Donato C, Pontecorvi A. The association between benign paroxysmal positional vertigo and autoimmune chronic thyroiditis is not related to thyroid status. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(2):237-8.
122. Sari K, Yildirim T, Borekci H, Akin I, Aydin R, Ozkiris M. The relationship between benign paroxysmal positional vertigo and thyroid autoimmunity. *Acta oto-laryngologica*. 2015;135(8):754-7.
123. Chiarella G, Tognini S, Nacci A, Sieli R, Costante G, Petrolo C. Vestibular disorders in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: role of thyroid autoimmunity. *Clinical endocrinology*. 2014;81(4):600-5.
124. Chiarella G, Russo D, Monzani F, Petrolo C, Fattori B, Pasqualetti G. Hashimoto Thyroiditis And Vestibular Dysfunction. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017;23(7):863-8.
125. Altermatt HJ, Gebbers JO, Muller C, Arnold W, Laissue JA. Human endolymphatic sac: evidence for a role in inner ear immune defence. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 1990;52(3):143-8.
126. Suzuki M, Harris JP. Expression of intercellular adhesion molecule-1 during inner ear inflammation. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1995;104(1):69-75.
127. Yamane H, Iguchi H, Konishi K, Nakagawa T, Nakai Y, Takahashi K. Natural killer cell response in the inner ear. *Acta oto-laryngologica*. 1995;115(6):738-41.
128. Yoo TFJ YY. Immunology of cochlear and vestibular disorders. London2003. p. 61-87.
129. Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine*. 1980;59(6):426-41.

130. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB, Jr., Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. Correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *Jama*. 1994;272(8):611-6.
131. Tomoda K, Suzuka Y, Iwai H, Yamashita T, Kumazawa T. Meniere's disease and autoimmunity: clinical study and survey. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 1993;500:31-4.
132. Yoo TJ, Stuart JM, Kang AH, Townes AS, Tomoda K, Dixit S. Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's Disease. *Science (New York, NY)*. 1982;217(4565):1153-5.
133. Barragan-Garfias JA, Zarate A. [Relation between autoimmune thyroid diseases and connective tissue diseases]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2013;51(2):e1-5.
134. Santosh UP, Rao MS. Incidence of Hypothyroidism in Meniere's Disease. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2016;10(5):Mc01-3.
135. Zhou G, Cox LC. Vestibular evoked myogenic potentials: history and overview. *American journal of audiology*. 2004;13(2):135-43.
136. Murofushi T, Matsuzaki M, Takegoshi H. Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Meniere's disease. *Auris, nasus, larynx*. 2001;28(3):205-8.
137. Oz I, Erbek SH, Alp G, Hizal E, Ozluoglu LN. Glycerol affects vestibular-evoked myogenic potentials and pure-tone hearing in patients with Meniere's disease. *Acta oto-laryngologica*. 2015;135(2):111-8.
138. Niu XR, Han P, Chen ZC, Zhang YZ, Gao Y, Cheng Y. [Pilot study on the functional evaluation of vestibular otolith-organ pathway in the stage of patients with Meniere disease]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. 2017;52(3):195-9.
139. Okumura T, Imai T. Assessment of endolymphatic hydrops and otolith function in patients with Meniere's disease. 2017;274(3):1413-21.
140. McCaslin DL, Rivas A, Jacobson GP, Bennett ML. The dissociation of video head impulse test (vHIT) and bithermal caloric test results provide topological localization of vestibular system impairment in patients with "definite" Meniere's disease. *American journal of audiology*. 2015;24(1):1-10.
141. McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the dissociation between the results of video head impulse versus caloric testing reveal about the vestibular dysfunction in Meniere's disease? *Acta oto-laryngologica*. 2015;135(9):859-65.
142. Chen Y, Zhao Z, Zhuang J, Xie X, Jin Z, Li F. [The features of high and low-frequency function of horizontal, semicircular canal in Meniere's disease]. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi=Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. 2015;29(10):882-4.