

Vertigo Sağaltımında Temel İlkeler ve Yeni Açılımlar

Doç. Dr. Barış Baklan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

İletişim:

Doç. Dr. Barış Baklan
DEÜTF Nöroloji ABD
Balçova/İZMİR

Tel: (0232) 2595959/4056

Fax: (0232) 2777721

e-posta:baris.baklan@deu.edu.tr

Vertigo Sağaltımında Temel İlkeler ve Yeni Açılımlar

ÖZET Son yıllarda vestibüler sistem nörokimya ve farmakolojisinin daha iyi anlaşılması ile vertigo ve eşlik eden belirtilerin sağaltımında patofizyolojiye yönelik yeni öneriler oluşmuştur. Bu makale vertigo sağaltımının temel ilkeleri bir başka deyişle ilaç

uygulamaları, vestibüler rehabilitasyon ve vestibüler cerrahi genel çizgileri ile ele alınmış, ileriye yönelik yeni sağaltım stratejileri, vestibüler ionotropik ve metobotropik reseptörler, santral vestibüler plastisite ve vestibüler kompanzasyonun yeni ve temel bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler; vertigo, vestibüler sistem

Basic Guidelines and New Strategies in Vertigo Management

ABSTRACT In recent years, with better understanding of neurochemistry and pharmacology of vestibular system, new treatment strategies for vertigo and related symptoms have been recommended in the direction of pathophysiology of the

se symptoms in this review, basic guidelines in vertigo management, i.e. pharmacological therapy, vestibular rehabilitaton and vestibular surgery have been described. Also possible treatment strategies in future and new findings on vestibular ionotropic and metabotropic receptors, central vestibular plasticity and vestibular compensation mechanisms have been reviewed.

Keyword; Vertigo, vestibular system

"Vertigo" ya da gerçek "BAŞDÖNMESİ" özellikle ilk deneyimlerde kişiye panik reaksiyonu yaşatacak ölçüde ürkütücü ve ilginç bir yakınmadır. Doğal ki tıbbın her konusunda olduğu gibi sağaltıma yönelim, öncelikle hastanın yakınmasının giderilmesidir. Bununla birlikte temel yaklaşım "yakınma"yı doğuran nedeni ortadan kaldırmaktadır. Vertigo'lu bir hastada da aynı ilkeler çerçevesinde sağaltım yapılır. Bir yandan semptom (vertigo) ya da semptomların (vertigo, bulantı, kusma, dengesizlik, vb.) giderilmesine çalışılırken, diğer yandan buna yolaçan nedenlerin ortadan kaldırılması sağlanır. Ancak vertigo, yalnızca hastaya duyumsattığı özellikleri ile değil, kendiliğinden geçmesi ya da sağaltımla giderilmesi ve korunulması konusunda da kendine özgü bir yere sahiptir.

Vertigo pozisyonel nitelikte anlık bir semptom olabilir ya da saatler süren bulantı ve kusmaların eşlik ettiği ayakta durmanın ve yürümenin mümkün olmadığı bir tablonun ögesi

olabilir. Ancak ne olursa olsun "VERTİGO" periferik ya da santral vestibüler yapıların iki yandaki tonusunun eşitsizliğinden yani dengenin kaybolmasından kaynaklanmaktadır.⁸ Vertigoda sağaltım şu ya da bu herhangi bir yöntemle bu dengenin sağlanmasıdır. Bir başka deyişle, farmakolojik ajanlarla ve fizik tedavi yöntemleri ile ya da cerrahi yöntemlerle iki yanlı vestibüler tonus dengesizliğinin giderilmesi, vertigo sağaltımının temelini oluşturmaktadır.

I. VERTİGO'NUN FARMAKOLOJİK AJANLARLA SAĞALTIMI

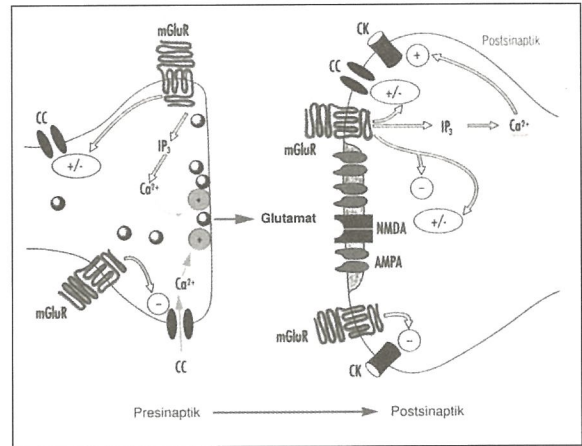
Vestibüler sistemin anatomi ve fizyolojisine ilişkin bilgilerin artması ve moleküler düzeyde nörokimyasal olayların anlaşılması son yıllarda vertigo sağaltımında bilinçli ve güvenli adımların atılmasına yolaçmıştır.⁵⁵ Ancak bunlar ilk adımlardır ve bu yolda daha yapılması gereken bir çok çalışma konusu vardır. Günümüzde periferik ve santral vestibüler sisteme ilişkin moleküler düzeyde bildiklerimizin

özetlenmesi vertigo patofizyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunmakla kalmayıp kullanılacak ilaçların lezyona ya da etiyoolojiye göre doğru olup olmadığı konusunda da yardımcı olacaktır.^{8,49,55}

Periferik Vestibüler Sistemi

Vestibüler sensorial epitelyumdaki silyalı periferik hücreler "saç hücreleri" mesajın başladığı ilk yerdir. Titreşimler ya da sıvı hareketleri ile aktive olan saç hücreleri vestibüler sinir lifleri ile olan iletişimde ilk sinaptik mesajı oluşturur ve mekanik bir bilgi elektrik sinyale dönüştür.^{8,54} İşte bu ilk sinaptik iletide afferent liflerin temel nöromedyatörleri eksitator aminoasitler (EAA) ve bunların en iyi bilineni de "Glutamattır".⁵⁵ Ancak Glutamatın postsinaptik membrana etkisi, duyarlılık ve ileti hızı değişik etmenlere bağlıdır. Bunlardan en önemlisi Glutamaterjik reseptörlerdir. Vestibüler sinaptik alanda 2 tip reseptör bulunur.^{43,45} Bunlardan biri, iyonotropik reseptörlerdir ve hızlı iletiry sağlarlar. Kalsiyum kanallarının açılmasından ve kalsiyumun postsinaptik terminale girmesinden diğer bir deyişle doğrudan doğruya depolarizasyondan ve mesaj iletiminden sorumludurlar. Bunlar arasında Kainate / AMPA (Amino-hidroksi-metil izoksalzol propionik asit) ve NMDA (N-metil D aspartat) reseptörleri en iyi bilinenleridir. AMPA/Kainat reseptörlerinin alt ünitelerinin yerleşim biçimlerinin kalsiyum geçirgenlik hızını, dolayısı ile depolarizasyon hızını belirlediği bildirilmektedir. NMDA reseptörlerinin ise sinaptik aktivitenin düzenlenmesinde rol oynadığı nöronal bellek ya da uzun vadeli güçlenmeyi sağladığı bildirilmektedir. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile Nitrikoksit (NO) ürünlenmekte, ardından kalsiyumun içe akışı ve "Calmoduline"e bağlanması oluşmaktadır. Bu nedenle NO'in iç kulakta eksitator amino asid nörotransmisyonunda da rol oynadığı görülmektedir.³² Bunun bir anlamı, vertigo sağaltımına yönelik çalışmalarda en azından önleyici (proflaktik) ve koruyucu (protektif) sağaltım açısından NO molekülüne dikkat çekmek olmalıdır.

Vestibüler sinaptik alandaki diğer tip reseptör, metabolik reseptörlerdir (Metabotropik reseptörler).^{26,43} İyonotropiklara göre daha az çalışmaya konu olmuşlardır. Ancak Gutih ve ark.nın (1998) çalışmaları ile önemleri anlaşılmıştır. Bunlar posterior kanal ampullasını innerve eden afferent ateşlenme oranını arttırmışlardır. Nöronların uyarılmasını düzenleyici olup, inozitol trifosfat (IP3) gibi ikincil elemanları yönetirler. Bunlar intrasellüler kalsiyumun hareketlenmesine ve yine dolayısı ile depolarizasyona katkıda bulunurlar.²⁶



Şekil 1. Vestibüler son organda sinapsın görünümü

Periferik vestibüler sistemde, postsinaptik terminalde elektriksel ileti oluşumundan önceki moleküler düzeydeki kimyasal olaylarda temel işlevi üstlenen Glutamat (EAA) ve Glutamaterjik reseptörlerde herhangi bir nedenle patolojik anlamda oluşacak bir değişiklik, vestibüler bilgi iletiminde değişikliğe ve her iki yandan vestibüler çekirdeklere gelen bilgide eşitsizliğe yol açar. Bu, vertigo ve birlikte görülen nistagmus, bulantı, kusma gibi diğer belirtilerin ortaya çıkması anlamına gelir. Eğer akılcı bir yaklaşımla periferik vestibüler sistemde Glutamat sisteminde oluşan değişikliğe yönelik sağaltım yapılırsa bu semptomlarda düzelme oluşacaktır.¹⁶ Örneğin, iskemi ya da travma sonucunda oksijenlenme bozulur, intrasellüler ATP düzeyi düşer, sinaptik aralıktan Glutamatın geri alınımı, degradasyonu sınırlanır. Bunun sonucu Glutamat birikimi olur. İntrasinaptik Glutamat birikimi postsinaptik nöron düzeyinde iyon hareketlerinde bozulmaya yol

açar. Sodyum kanalları açılır ve içeriye sodyum akışı sonucu intrasellüler ödem oluşur. Kalsiyum artışı da lipid ve proteinlerde degradasyonu kolaylaştırır ve hızlandırır. Eğer reaksiyonlar yoğunsa sonuçta nekroz gelişir. Diğer yandan Ménière hastalığında hidropsun kapula hareketlerini arttırdığı, bunun da Glutamat birikimine yol açtığı düşünülmektedir.⁴⁵ Aynı şekilde Benign Paroksimal pozisyonel vertigo (BPPV) da kupul ya da semisirküler kanallardaki aşırı otokonianın aşırı Glutamat birikimine yol açtığına inanılmaktadır.⁸

Diğer yandan Ménière hastalığında vestibülotoksik etkileri nedeni ile sağaltımda kullanılan aminoglikozidlerle de NMDA reseptör aktivasyonu oluştuğu ve vestibüler saç hücrelerinde NO ürünlendiği gösterilmiştir.^{46,61} Bunun sonucu olarak vestibüler saç hücrelerinin ölümünün serbest radikallerle, apoptotik bir süreç sonucu oluşabileceği düşünülmüştür. Sikloheksimid gibi protein sentez inhibitörleri ile streptomisin vestibülo toksitesinden korunma bu düşünceyi destekler bulunmuştur. Bu varsayımdan hareketle vertigo'dan ve diğer vestibüler semptomlardan korunmada NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun önlenmesi NMDA reseptör antagonistlerinin bundan sonraki sağaltım stratejilerinde yer alması gerektiği vurgulanmıştır.^{49,55} Shimogoni ve ark. ile Basile ve ark. NMDA reseptör antagonisti "dizocilpinemaleate" in vestibüler toksiteyi azaltabileceğini bildirmişlerdir.^{3,52} Ayrıca vestibüler toksiteden korunmada beyinden türeyen nörotrofik faktörler (BDNF) gibi nörotrofinlerin eksojen kullanımının önemli olduğu düşünülmüştür.²⁵ Gerçekten Lopez ve ark (1999), Gentamisinle birlikte BDNF kullanımının anlamlı bir şekilde saç hücreleri ve vestibüler siniri toksik etkilerden koruduğunu bildirmişlerdir.⁴²

Sonuç olarak, önümüzdeki yıllarda akut periferik vestibüler hastalık durumunda yeni sağaltım stratejileri Glutamatın ve Glutamerjik reseptörlerin uyarımının toksik etkilerine karşı savaşım planlamaları temelinde olacaktır. Örneğin bugün için bu konuda "trimetazidin" plaseboya karşı etkinliği ortaya konmuş en ya-

rarlı ilaçtır. AMPA antagonisti spazmolitik "kaverin" bu konuda umut verici bir farmakolojik ajan olarak görülmektedir.^{45,49}

Diğer yandan aşırı glutamatı sinaptik aralıktan geri alabilecek transmembran proteinler de glutamat taşıyıcıları olarak intrasynaptik glutamat konsantrasyonunun düzenlenmesinde yararlı görülmektedir.⁴⁵ Ancak bunu destekleyen, doğrulayan deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca glutamerjik reseptörlere, gerek metabotropik gerek ionotropik reseptörlere yönelik olarak farmakolojik ajanların etkilenmelerinin incelenmesi ile vertigo sağaltımında çok daha önemli adımlar atılacaktır.

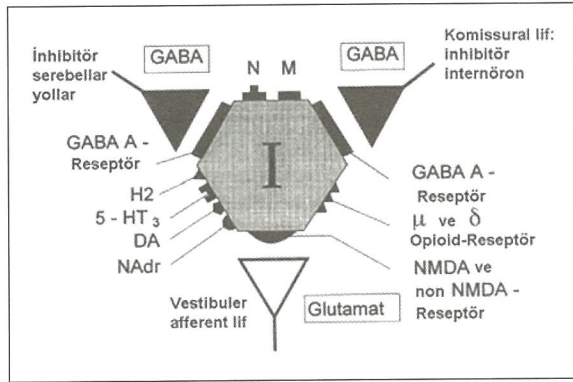
Periferik vestibüler sistemde eksitator aminoasitler kadar inhibitör aminoasitlerin de rol aldığı bildirilmektedir. Örneğin Rezaee ve ark (1999), GABA tip A'nın subunitleri için vestibüler son organda gen ekspresyonu bulunduğunu bildirmişlerdir.⁵⁴ Aynı zamanda opioid peptidlerin ve purinlerin hatta hormonların periferik vestibüler sistemde nörotransmisyonun modülasyonunda görev aldıkları düşünülmektedir.^{1,24,36} Ancak bu görevlerin ne olduğu konusu henüz aydınlanmamıştır.

Santral Vestibüler Sistem

Vestibüler nükleusların anatomik bağlantıları, vestibüloküler refleks oluşumundaki yollarla ilgili yapılar bilinmektedir. Vestibüler nükleuslar vestibüler son organdan afferent sinyaller aldığı gibi, komissural liflerle karşı vestibüler nükleuslardan ve serebellumdan (Flokkulus, N. Fastigi) lifler almaktadır.⁴¹ Vestibüler son organdan gelen eksitator inputlarıdır ve aracılık eden nörotransmitter glutamattır.^{8,55} Serebellum ve komissural liflerden gelen inputlar ise inhibitör inputlar olup aracılık eden madde GABA'dır. Bununla birlikte medial vestibüler nükleusa gelen inputlar yalnızca bunlarla sınırlı değildir. Medial vestibüler nükleusda en azında 10 farklı reseptör bulunmaktadır.^{8,54} Santral sinir sisteminden (SSS) gelen kolinerjik ve GABA erjik afferent kadar postsinaptik reseptör sensitivitesini modifiye edecek bir çok transmitter daha bulunur. Normal

koşullarda medial vestibüler nukleuslarda ek-sitatör aminoasitlerin serbest kalışı ile karşıt inhibitör transmitterler arasında bir denge vardır.³³ Unilateral vestibüler hastalık gibi pa-tolojik durumlarda inhibitör etkiler dengesizli-ğe yol açacak şekilde inhibitör etkiler egemen olabilir ya da inhibisyon kalkabilir. Bunun sonu-cu olarak olarak da klinikte vertigo, nistagmus ve denge bozukluğu ortaya çıkacaktır.^{8,33} Medial vestibüler çekirdeklerin okulomotor nukleus-larla ilişkisinde kullandığı nörotransmitter de yine ekstatör aminoasit glutamattır.^{8,14}

Vestibülo – oküler refleks (VOR)'le ilgili bu yapıların nörotransmitterlerinin ve reseptör yerlerinin bilinmesi vestibüler sisteme etkili yeni farmakolojik ajanların bulunması, belir-lenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, santral vestibüler plastisitenin anlaşıl-masına da büyük katkı sağlayacaktır.



Şekil 2. Vestibüler çekirdekte nöronal reseptör ve nöro-nal bağlantılar

Vertigo ve Kusmaya Karşı Günümüzde Kul-landığımız İlaçlar

Vestibüler sistem hastalığında, beyin sapı lezyonunda ya da vestibüler çekirdekleri do-laylı etkileyen arşiserebellum lezyonunda or-taya çıkan şiddetli vertigoyu bastırmak, bulan-tı ve kusmayı kontrol etmek amacı ile günlük pratikte, antikolinergik, antihistaminik ve tran-killizan etkili "Vestibülosupressan" olarak ad-landırığımız ilaçları ve antiemetik ajanları sık-lıkla kullanıyoruz. Ayrıca vestibüler sempto-molojiye yol açan etiyolojiye yönelik ilaçları da yakınmaları gidermek ya da yinelenmesini önlemek amacıyla uygulamaktayız.

Vestibülosupressan ilaçların bir grubu (A) olasılıkla vestibüler nukleuslardaki muskarinik reseptörler aracılığı ile etkilerini gösterirler. Kompetitif davranışları ile asetil kolin antago-nisti etkiye sahip olan bu grub ilaçlar sıklıkla asetil kolin ve histamin antagonistleri olarak bilinen farmakolojik ajanlardır. İkinci grub (B) Benzodiazepinlerdir. Bunlar vestibüler sup-ressan etkilerini GABA_A üzerinden sağlarlar. Yine medial vestibüler nukleuslarda GABA_A agonisti davranışları ile vestibüler semptomla-rı baskılayıcı etki gösterirler. Üçüncü grubu (C) oluşturan antiemetik ilaçlar temel olarak dopamin (D2) antagonisti özelliklerine bağlı olarak etkilidirler.^{8,9,23} Ancak bazı antiemetik ajanlar muskarinerjik ya da antihistaminik özelliklere de sahiptirler. Örneğin primer ves-tibülosupressanlardan olan skopolamin mus-karinerjik etkisi ile kusmayı yatıştırır. Ancak vertigo ile bulantı ve kusma üzerine bu ilaçla-rın klinik etkileri her zaman eş değer değildir. Bu durumda temel vestibülo supressanlarla primer antiemetiklerin birlikte kullanılmasın-da yarar vardır.

Günlük uygulamalar açısından çok kısa bir değerlendirme yaparsak, periferik ve santral akut vestibüler hastalıkta hızlı etkili supres-yon ve sedasyon yapıcı ilaçlar kullanılmalıdır. Örneğin dimenhidrinat, lidocain ve diaze-pam.^{37,40} Bunların yanında, ayrıca anti epileptik-ler kullanılabilir. Ancak semptomlar yatıştıktan sonra bu ilaçlar kesilmelidir, kullanmak gerekirse, GABA erjik ve antihistaminik etki yaptı-ğı düşünülen ilaçlar örneğin betahistin, sinne-razin, penfoksifilin, loratidin, pirasetam, gin-ko alkaloidleri kullanılabilir.^{18,19,20,30,47,53,62}

Çünkü yoğun vestibülosupressan sağaltım santral vestibüler kampanzasyon zamanını uzatır. Vertigoyu önleyici (proflaktik) sağaltım yalnızca sık ve şiddetli vertigo atakları bulu-nan hastalarda yapılmalıdır.

Diğer yandan Benign paroksizmal pozisyo-nel vertigo (BPPV) lu hastalarda ilaç sağaltımı yerine vestibüler sistemle ilgili fizik tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.^{29,31} İlaç, ancak, atakların çok yoğun olduğu dönemlerde ve fiz-yoterapi döneminde vertigo, bulantı ve kus-mayı kontrol etmek amacı ile kullanılabilir.

Seyrek gelen ve kısa süren vertigo nöbetlerinde kesinlikle vestibülosupressan, antiemetik ilaçlar kullanmamalıdır. Çünkü bu ilaçların etkileri saatler sonra başlamaktadır.⁸

Vestibüler sistem hastalıklarında vertigo, bulantı kusma dışında, nistagmus bir yakınma oluşturuyorsa, görmeyi etkiliyor ve rahatsız ediyorsa, GABA_A agonisti baclofen, Gabaerjik ajan Gabapentin ve Glutamat antagonisti memantin sağaltım amacı ile kullanılabilirler.^{27,28,38,41,56,63}

Bunların dışında Meniere hastalığında furosemid hidropsa olan olumlu etkisi ile ve ayrıca placebo kontrollü çalışmalarda glikopirrolat'ın anlamlı şekilde dizziness'i azalttığı bildirilmiştir.⁸

II. VESTİBÜLER REHABİLİTASYON ve VESTİBÜLER PLASTİSİTE

Hayvan denemeleri ve insanlarda yapılan terapötik uygulamalar, egzersizlerin vestibüler kompanzasyonu kolaylaştırdığını göstermişlerdir.^{29,31,64} Vestibüler semptomatolojiyi gidermek ya da önlemek için uygulanan ve vestibüler kompanzasyonu kolaylaştıran vestibüler egzersizler günlük yaşamda genel fizik durum ile aktivite düzeyinin iyileştirilmesine, dezoryantasyon bozukluğunun azaltılmasına, denge ve yürüyüş bozuklukları da dahil hareketliliğin düzeltilmesine çok önemli katkılarda bulunur.

Vestibüler kompanzasyon tek ya da basit bir işlem değildir.^{8,10,11,12} Vestibülo-oküler, algısal birçok işleme söz konusudur. Vestibülo-spinal yeni duruma uyum "vestibüler plastisite" beyin sapı, beyin ve spinal kordun farklı yerlerinde farklı zamansal profilde çoğul işleme ile gerçekleşir.^{8,22} Bu nedenle vestibüler kompanzasyon için yapılan rehabilitasyonda egzersiz programları göz, baş ve vücut hareketlerini ilgilendiren farklı egzersizleri içerir.¹⁴ Basitten başlayarak daha yoğun ve karmaşık hareketleri içeren programlar şeklinde yapılır. Aslında, vestibüler rehabilitasyon genelde spontan varolan santral vestibüler kompanzasyonun kolaylaştırılması, hızlandırılması ve yineleyici semptomların önlenmesi adına yapılır. Bunun dayandığı temel de vestibüler

sistem plastisitesidir.¹³ Bir başka anlatımla kompanzasyon ya da fonksiyonel normalizasyon yapının ya da işlevin herhangi bir defektinin karşıt dengelenmesi anlamına gelir. Bu bağlamda unilaterale periferale vestibüler kaybın santral kompanzasyonu beyin plastisitesinin bir prototipidir. Örneğin spontan olarak, froglarda labirentektomi sonrası 60 günde ortaya çıkmaktadır.^{22,39} İnsanlarda, günlerden, haftalara, aylara uzayan bir süreyi kapsar.

Vestibüler sistem plastisitesine ilişkin yapılan hayvan denemelerinde elde edilen değişik veriler vestibüler kompanzasyon konusunda çeşitli varsayımlara yol açmıştır. Ancak, bunlardan ikisi, bugün, üzerinde en çok durulan varsayımlardır.^{8,12,22}

- (a) Serebellar Shut-down
- (b) Spinal input artışı

(a) Serebellar Shut-down

1969'da McCabe ve Ryu'nun öne sürdüğü bu kurama göre, serebellum her iki vestibüler komplekse gönderdiği inhibitör inputlarla vestibüler aktiviteyi azaltır. İki vestibüler nükleus grubunun inhibisyonu ile yeni denge sağlanmış olur.⁴⁴ Araştırmalarla ortaya konduğu üzere her iki yöne rotasyon için VOR kazancının hemen düşmesi ve yaklaşık 1 yıl sonra unilaterale deafferensiyonun ortaya çıkması bu varsayımı destekler niteliktedir.²¹

(b) Spinal İntput Artışı

Unilaterale vestibüler lezyondan sonra inen vestibüler inputların kesilmesi sonucu anlamlı postural değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Daha sonra, kompanzasyon sırasında bu spinal afferent inputların arttığı ve postural düzelleme olduğu değişik çalışmalarla gösterilmiştir.^{17,57}

Bu sonuçlar kompanzasyon için spinal input artışı varsayımını destekler niteliktedir. Ayrıca servikal dorsal kök kesisinin erken kompanzasyonu dekompanzasyona dönüştürmesi bilaretal vestibüler lezyonlardan sonra serviko-oküler refleksin daha canlı oluşması

da bu varsayımı desteklemektedir.^{34,57}

Vestibüler rehabilitasyonda, vestibüler kompanzasyona katkı sağlayan vestibüler egzersizler medial vestibüler nukleuslara özellikle göz, baş, boyun ve vücut kaslarından algısal uyarılarla vestibüler plastisitenin kolaylaşmasını ve hızlanmasını sağlarlar.^{34,35,58,59,60}

III. VERTİGO'DA CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Vertigolu ve/veya diğer vestibüler semptomatoloji bir hastada cerrahi girişim ya bu semptomatolojiyi doğuran süregen patolojiyi ortadan kaldırmak üzere ya da ilaç sağaltımına ve vestibüler rehabilitasyona yanıt veremeyen olguları rahatlatmak amacı ile yapılır. Örneğin akustik nöroinömadol "Vestibüler schwannoma" 8. sinirin cerrahi çıkarılması, vertebrobaziler sistem damarlarının sinire basısı durumunda, cerrahi dekompresyon yapılırken, sağaltıma dirençli Meniere hastalığı ya da şiddetli ve sık BPPV'da endolenfatik kese şant operasyonları, fistülizasyon gibi destrüktif olmayan cerrahi sağaltımlar ya da destrüktif olan, labirentektomi ve vestibüler sinir kesisi gibi cerrahi girişimler uygulanabilir.^{2,4,5,6,7,50} Bununla birlikte, etyolojik faktörü ortadan kaldırmaya yönelik cerrahi girişimler dışında semptomatik cerrahi yaklaşımlar çok sık başvurulan sağaltım yaklaşımları değildir. En çok sağaltıma dirençli Ménière hastalarında ve sık ve şiddetli atakları olan BPPV'lu hastalarda uygulama alanı bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Andrianov GN, Ryzhova IY. Opioid peptides as possible neuromodulators of the afferent synaptic transmission in the frog semicircular canal. *Neuroscience*-1999; 93:801-806.
2. Atlas JT, Parnes LS. Intratympanic gentamicin titration therapy for intractable Meniere's disease. *Am J Otol*-1999; 20:357-363.
3. Basile AS, Brichta AM, Harris BD, Morse D, Coling D, Skolnick P. Dizocilpine attenuates streptomycin-induced vestibulotoxicity in rats. *Neurosci Lett*-1999; 265:71-74.
4. Benecke JE. Surgery for non-Meniere's vertigo. *Acta Otolaryngol*-1994;513:37-39
5. Bergenius J. Ödkist LM Transtympanic aminoglycoside treatment of Meniere's disease. In: Baloh RM, Halmagyi GM (eds) *Disorders of the vestibular system*. Oxford University Press, New York, Oxford, 1996; 575-582
6. Böhmer A, Fisch U. Bilateral vestibular neurectomy for treatment of vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*-1993; 109:101-107
7. Brackmann DE. Surgical procedures: endolymphatic shunt, vestibular nerve section and mabyrinthectomy. In: Baloh RW, Halmagyi GM (eds) *Disorders of the vestibular system*. Oxford University Press, Oxford, 1996; 551-562
8. Brandt T. *Vertigo. its multisensory syndromes*. 2nd ed. London. Springer Verlag- 1999.
9. Brandt T. Management of acute peripheral vestibular disorders. *Eur Neurol*- 1993; 33:337-340
10. Brandt T, Daroff RB. The multisensory physiological and pathological vertigo syndromer. *Ann Neurol*-1980; 7:195-203
11. Brandt T, Dieterich M. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol*- 1994; 36:337-347
12. Brandt T, Strupp M, Arbusow V, Dieringer N. Plasticity of the vestibular system: central compensation and sensory substitution for vestibular deficits. *Ann Neurol*- 1997; 73:297-309
13. Cameron SA, Dutia MB. Cellular basis of vestibular compensation: changes in intrinsic excitability of MVN neurones. *NeuroReport*- 1997; 8:2595-2599
14. Curthoys IS, Halmagyi GM. Vestibular compensation: a review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *U Vestib Res*-1994; 5:67-107
15. Darlington CL, Smith PF. Pre-treatment with a Ca²⁺ channel antagonist facilitates vestibular compensation. *NeuroReport*- 1992; 3:143-145
16. de Waele C, Muhlethaler M, Vidal PP. Neurochemistry of the central vestibular pathways. *Brain Res Revs*- 1995;20:24-46
17. Dieringer N. "Vestibular compensation": neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. *Prog Neurobiol*- 1995; 46:97-129
18. Doerr TD, Dziadziola JK, Komjathy DA, Burgio DL, Quirk WS. The effects of flunarizine and pentoxifyline on vestibular blood flow in the guinea pig. *Eur Arc Oto-Rhino-Laryngol*- 1998; 255:385-390.
19. Dziadziola JK, Laurikainen EL, Rachel JD, Quirk WS. Betahistine increases vestibular blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg*- 1999; 120:400-405.
20. Ez-Zaher L, Lacour M. Effects of an extract of Ginkgo biloba on vestibular compensation in the cat. In: Claussen CF, Kirtane MV, Schlitter K (eds) *Vertigo, nausea, tinnitus and hypoacusia in metabolic disorders*. Elsevier, Amsterdam, 1988; 595-600
21. Fetter M, Zee DS. Recovery from unilateral lebyrint-

- hectomy in rhesus monkeys. *J Neurophysiol*- 1988; 59:370-393
22. Flohr H, Bienhold H, Abeln W, Macskovics I. Concepts of vestibular compensation. In: Flohr H, Precht W (eds) *Lesioninduced neuronal plasticity in sensorimotor systems*. Springer, New York, 1981:153-172
 23. Foster C, Baloh RW. Drug therapy for vertigo. In: Baloh RW, Halmagyi GM (eds) *Disorders of the vestibular system*. Oxford University Press, Oxford, 1996; 541-550
 24. Furuta H, Sato C, Kawaguchi Y, Miyashita T, Mori N. Expression of mRNAs encoding hormone receptors in the endolymphatic sac of the rat. *Acta Otolaryngol*- 1999; 119:53-57.
 25. Gacek RR, Khetarpal U. Neurotrophin 3, not brain-derived neurotrophic factor or neurotrophin 4, knockout mice have delay in vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy. *Laryngology*- 1998; 108:671-678.
 26. Guth PS, Holt JC, Perin P, Athas G, Garcia M, Puri A et al. The metabotropic glutamate receptors of the vestibular organs. *Hear Res*- 1998; 125:154-162.
 27. Halmagyi GM, Curthoys IS, Todd MJ, D'Cruz DM, Cremer PD, Henderson CJ, Staples MJ. Unilateral vestibular neurectomy in man causes a severe permanent horizontal vestibulo-ocular reflex deficit in response to high-acceleration ampullofugal stimulation. *Acta Otolaryngol*- 1991; 481:411-414
 28. Halmagyi GM, Rudge P, Gresty MA. Treatment of periodic alternating nystagmus. *Ann Neurol*- 1980; 8:609-611
 29. Hamann KF. Rehabilitation of patients with vestibular disorders. *HNO*- 1988; 36:305-307
 30. Hanson GR. Loratidine in the high performance aerospace environment. *Aviat Space Environ Med*- 1999; 70:919-924.
 31. Herdman SJ. Vestibular rehabilitation. In: Baloh RW, University Press, Oxford, 1996; 583-597
 32. Hess A, Bloch W, Su JP, Stennert E, Addicks K, Michel O. Expression of inducible nitric oxide synthase in the vestibular system of hydropic guinea pigs. *Neurosci Lett*- 1999; 264:145-148.
 33. Holstein GR, Martinelli GP, Cohen B. Ultrastructural features of noncommissural GABAergic neurons in the medial vestibular nucleus of the monkey. *Neuroscience*- 1999; 93:183-193.
 34. Igarashi M. Compensation for peripheral vestibular disturbances – animal studies. In: Bles W, Bradnt Th (eds) *Disorders of posture and gait*. Elsevier, Amsterdam, 1986; 337-351
 35. Igarashi M, Ishikawa K, Ishii M, Yamane H. Physical exercise and balance compensation after total ablation of vestibular organs. *Prog Brain Res*- 1988; 76:395-401
 36. Ishii M, Igarashi M. Effect of thyrotropin-releasing hormone on vestibular compensation in primates. *Am J Otolaryngol*- 1986; 7:177-180
 37. Inokuchi A, Liu F, Yokomitsu S, Ureshino M, Komiya S. Effect of the antihistaminergic drugs diphenhydramine and zolantidine on vestibular-induced hypothalamic neuronal activity in the guinea pig. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*- 1999; 259 (Suppl 1):S22-S26.
 38. Kingma H, Bonink M, Meulenbroeks A, Konijnenberg H. Dose-dependent effect of betahistine on the vestibulo-ocular reflex: a double-blind placebo controlled study in patients with paroxysmal vertigo. *Acta Otolaryngol*- 1977; 117:641-646
 39. Kunkel AW, Dieringer N. Morphological and electrophysiological consequences of unilateral pre-versus post-ganglionic vestibular lesions in the frog. *J Comp Physiol*- 1994; 174:621-632
 40. Lauter JL, Lynch O, Wood SB, Schoeffler L. Physiological and behavioural effects of an antivertigo antihistamine in adults. *Precept Motor Skills*- 1999; 88:707-732.
 41. Leigh RJ, Brandt T. A reevaluation of the vestibulo-ocular reflex: new ideas of its purpose, properties, neural substrate, and disorders. *Neurology*- 1993; 43:1288-1295.
 42. Lopez I, Honrubia V, Lee SC, Chung WH, Li G, Beykirch K, Micevych P. The protective effect of brain-derived neurotrophic factor after gentamicin ototoxicity. *Am J Otol*- 1999; 20:317-324.
 43. Matsubara A, Takumi Y, Nakagawa T, Usami S, Shinkawa H, Ottersen OP. Immunoelectron microscopy of AMPA receptor subunits reveals three subtypes of putative glutamatergic synapse in the rat vestibular end organs. *Brain Res*- 1999; 819:58-64.
 44. McCabe BF, Ryu JH. Experiments on vestibular compensation. *Laryngoscope*- 1969; 79:1728-1736
 45. Montpellier JR. 2000 yılında vestibüler nöron iletimi üzerine araştırmalar. *KBB Bülteni*- Ekim 2000:1-4
 46. Nakagawa T, Yamane H, Takayama M, Sunami K, Nakai Y. Involvement of nitric oxide in aminoglycoside vestibulotoxicity in guinea pigs. *Neurosci Lett*- 1999; 267:57-60.
 47. Oosterveld MJ. The effectiveness of piracetam in vertigo. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32(Suppl 1):54-59.
 48. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: a review of preclinical data. *Neuropharmacology*- 1999; 38:735-767.
 49. Puel JL, et al. a amino – 3 hydroxy-5- methyl – 4 isoxazol propionic acid (AMPA) elektrophysiological and neurotoxic effect in the guinea pig cochlea. *Neuroscience*- 1991; 45:63-72.
 50. Pyykko I, Eklund S, Ishizaki H, Aalto H. Postural compensation after intratympanic gentamicin treatment of Meniere's disease. *J Vest Res*- 1999; 9:19-26.
 51. Rezaee A, Robinson AM, Pitovski DZ. Expression of gamma-aminobutyric acid(A) receptor subunits in the vestibular system. *Laryngology*- 1999; 109:329-333.
 52. Shimogori H, Yamashita H, Takahashi M. The role of

- N-methyl-D-aspartate receptor in the guinea pig inner ear after unilateral labyrinthectomy. *Neurosci Lett*-1998; 252:61-64.
53. Smith PF, Darlington CL. Can vestibular compensation be enhanced by drug treatment? *J Vestib Res* 1994; 4:169-179
54. Smith PF, Darlington CL. Recent advances in the pharmacology of the vestibulo-ocular reflex system. *Trends Pharmacol Sci*- 1996; 17:421-427.
55. Smith PF. Pharmacology of the vestibular system current Opinion in *Neurology*- 2000, 13:31-37
56. Starck M, Albrecht H, Pöllman W, Straube A, Dieterich M. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol*- 1997; 244:9-16
57. Straka H, Dieringer N. Spinal plasticity after hemilabyrinthectomy and its relation to postural recovery in the frog. *J Neurophysiol*- 1995; 73:1617-1631
58. Strupp M, Arbusow V, Dieterich M, Sautier W, Brandt T. Perceptual and oculomotor effects of neck muscle vibration in vestibular neuritis. Ipsilateral somatosensory substitution of vestibular function. *Brain*- 1998; 121:677-685
59. Strupp M, Arbusow V, Maag KP, Gall C, Brandt T. Vestibular exercises improve central vestibulo-spinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology*-1998; 51:838-844
60. Szturm T, Ireland DJ, Lessing-Turner M. Comparison of different exercise programs in the rehabilitation of patients with chronic peripheral vestibular dysfunction. *J Vestib Res*- 1994; 6:461-479
61. Takumida M, Popa R, Anniko M. Free radicals in the guinea pig inner ear following gentamicin exposure. *J Oto-Rhino-Laryngol*- 1999; 61:63-70.
62. Tighilet B, Leonard J, Lacour M. Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. *J Vestib Res* 1995; 5:53-66
63. Timmerman H. Pharmacotherapy of vertigo: any news to be expected? *Acta Otolaryngol*- 1994; 513:28-32
64. Zee DS. The management of patients with vestibular disorders. In: Barber HO, Sharpe JA (eds) *Vestibular*