T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MENİERE HASTALIĞINDA GEÇ KONTRASTLI VE KONVANSİYONEL MRG BULGULARININ KLİNİK KORELASYONU, GÖZLEMCİ TECRÜBESİNİN ÖNEMİ

Dr. Çağatay CİHAN

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2024

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MENİERE HASTALIĞINDA GEÇ KONTRASTLI VE KONVANSİYONEL MRG BULGULARININ KLİNİK KORELASYONU, GÖZLEMCİ TECRÜBESİNİN ÖNEMİ

Dr. Çağatay CİHAN

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Uğur TOPRAK

ESKİŞEHİR
2024

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Meniere Hastalığında Geç Kontrastlı ve Konvansiyonel MRG Bulgularının Klinik Korelasyonu, Gözlemci Tecrübesinin Önemi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 16.05.2023 tarihinde, 58 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Çağatay CİHAN
Tarih:
İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Çağatay CİHAN'a ait “Meniere Hastalığında Geç Kontrastlı ve Konvansiyonel MRG Bulgularının Klinik Korelasyonu, Gözlemci Tecrübesinin Önemi” adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Uğur TOPRAK
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Suzan ŞAYLISOY
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Nevin AYDIN
Radyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../……
Tarih ve ……. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında katkıları, desteği ve özverisinden dolayı tez danışmanım sayın Prof. Dr. Uğur TOPRAK' a, tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca destekten kaçınmayan, bilgi ve beceri edinmemde büyük katkıları olan tüm hocalarıma ve değerli aileme teşekkür ederim. Ayrıca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, bu çalışmada klinik verileri toplamada desteklerini esirgemeyen KBB anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Armağan İNCESULU' ya ve Arş. Gör. Dr. Hamit İPEK' e, çizimleriyle katkıda bulunan Sanat ve Tasarım Fakültesi öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Mine KÜÇÜK' e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Cihan, Ç. Meniere hastalığında geç kontrastlı ve konvansiyonel mrg bulgularının klinik korelasyonu, gözlemci tecrübesinin önemi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024. Temel hidrops görüntüleme eğitimi almış radyoloji uzmanının değerlendirme yeterliliğinin araştırılması yanında Meniere hastalığı (MH) tanısındaki MRG bulgularının kesin ve olası MH tanısındaki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. FIESTA ve postkontrast 4. saat üç boyutlu FLAIR sekansı ile baş-boyun radyolojisinde kıdemli (G1) ile uzmanlık eğitimini tamamlamak üzere olan radyolog tarafından (G2) ayrı ayrı, 64 olgu klinik veri setine kör şekilde retrospektif olarak değerlendirildi. İç kulak anomalileri/varyasyonları, otik kapsül kalınlığı, hidrops, perilenfatik kontrastlanma (PEK), yuvarlak pencere işareti (YPİ) araştırıldı. Gözlemciler arası uyum kohlear (κ=0.591, $p<0.001$) ve vestibüler hidrops için orta düzeyde (κ=0.566, $p<0.001$), PEK için iyi (κ =0.663, $p<0.001$), YPİ için çok iyidir (κ=0.817, $p<0.001$). VA görünürlüğünde gözlemciler arasında uyum yok ($\kappa<0$, $p>0.05$), SSK displazisi için çok iyidir (κ =1.000, $p<0.001$). Süperior SSK (κ=0.467, $p<0.001$) ve posterior SSK dehisans uyumu ortadır (κ=0.553, $p<0.001$). PSK-PF mesafesi gözlemciler arası uyumu (ICC=0.932, $p<0.001$), gözlemci içi uyum G1 için 0.978, G2 için 0.886 ($p<0.001$) çok iyidir. G1, gözlemci içi uyumu VA görünürlüğü için yok, YPİ için iyi (κ=0.787, $p<0.001$), diğerleri için çok iyidir. G2'nin VA görünürlüğü için yok, kohlear, vestibüler hidrops ile YPİ için düşüktür. PSK-PF mesafesi kesin MH'de olası MH'den kısadır. Hidrops veya PEK olmayan hastaların %20'sinde perilenfatik fistülünü (PLF) düşündüren YPİ saptanmıştır. Genel radyoloğun uyum katsayıları güvenli şekilde vizüel temelli hidrops MRG taramalarını değerlendirmek için yeterli değildir. Klinik olarak MH tanılı hastaların önemli bir kısmının semptomlarının nedeni PLF olabilir. Otik kapsül kesin MH'de daha incedir. YPİ ve yüksek hidrops oranı nedeni ile asemptomatik kontralateral kulaklar yakından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Meniere hastalığı, manyetik rezonans, endolenfatik hidrops, sakküler hidrops, iç kulak

ABSTRACT

Cihan, Ç. Clinical correlation of late contrast-enhanced and conventional MRI findings in Meniere's disease, the importance of observer experience. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2024. It was aimed to investigate the evaluation competence of the radiologist who has received basic hydrops imaging training, as well as the place of MRI findings in the diagnosis of Meniere's disease (MD) in the definitive and possible diagnosis of MD. FIESTA and postcontrast 4th hour three-dimensional FLAIR sequence were evaluated retrospectively in 64 cases, separately by a senior in head and neck radiology (O1) and a radiologist who was about to complete his specialty training (O2), blinded to the clinical data set. Inner ear anomalies/variations, otic capsule thickness, hydrops, perilymphatic contrast enhancement (PEC), round window sign (RWS) were investigated. Interobserver agreement was moderate for cochlear (κ=0.591, $p<0.001$) and vestibular hydrops (κ=0.566, $p<0.001$), good for PEC (κ =0.663, $p<0.001$), and very good for RWS (κ=0.817,$p<0.001$). There was no interobserver agreement for VA visibility ($\kappa<0$, $p>0.05$), but very good for SSC dysplasia (κ =1.000, $p<0.001$). The agreement between superior SSC (κ=0.467, $p<0.001$) and posterior SSC dehiscence is moderate (κ=0.553, $p<0.001$). Interobserver agreement of PSK-PF distance is very good (ICC=0.932, $p<0.001$), intraobserver agreement is 0.978 for G1, 0.886 for G2 ($p<0.001$). G1, intraobserver agreement is nil for VA visibility, good for RWS (κ=0.787, $p<0.001$), and very good for others. It is absent for VA visibility of G2 and low for RWS with cochlear and vestibular hydrops. PSK-PF distance is shorter in definite MD than possible MD. RWS suggestive of perilymphatic fistula (PLF) was detected in 20% of patients without hydrops or PEC. General radiologist agreement coefficients are not sufficient to safely evaluate visually based hydrops MRI scans. PLF may be the cause of the symptoms of a significant portion of patients clinically diagnosed with MD. The otic capsule is thinner in definitive MD. Due to RWS and high hydrops rate, asymptomatic contralateral ears should be closely monitored.

Key Words: Meniere disease, magnetic resonance, endolymphatic hydrops, saccular hydrops, inner ear

İÇİNDEKİLER

		Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI		iii
TEŞEKKÜR		iv
ÖZET		v
ABSTRACT		vi
İÇİNDEKİLER		vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ		viii
ŞEKİLLER DİZİNİ		ix
TABLOLAR DİZİNİ		x
1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	İç Kulak Embriyolojisi	3
2.2.	İç Kulak Histolojisi	5
2.3.	İç Kulak Anatomisi	6
2.4.	Meniere Hastalığı Klinik Bulguları	8
2.4.1.	Meniere Hastalığı 2015 Önerilen Tanı Kriterleri	9
2.5.	Meniere Hastalığı Epidemiyolojisi	10
2.6.	Meniere Hastalığının Etyopatolojisi	11
2.7.	Meniere Hastalığında Tanı ve Görüntüleme	12
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1.	Hasta Seçimi	19
3.2.	MRG Protokolü	19
3.3.	Görüntülerin Değerlendirilmesi	20
3.4.	İstatistiksel Analiz	21
4.	BULGULAR	26
5.	TARTIŞMA	37
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR		44

SİMGELER VE KISALTMALAR

3D-FLAIR	Three dimensional fluid attenuated inversion recovery
3D-real IR	Three dimensional real inversion recovery
AAOHNS	Amerikan Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
EH	Endolenfatik hidrops
ETL	Echo train length
ICC	Intraclass Correlation Coeficient
MH	Meniere hastalığı
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NEX	Number of Excitation
PEK	Perilenfatik kontrastlanma
PLF	Perilenfatik fistül
PSK-PF	Posterior fossa-posterior semisirküler kanal mesafesi
SNR	Signal to noise ratio
SSK	Semisirküler kanal
TE	Eko Zamanı
TR	Yineleme Zamanı
TSE	Turbo Spin Eko
VA	Vestibüler akuadukt
YPİ	Yuvarlak pencere işareti

ŞEKİLLER

		Sayfa
2.1.	Bernaerts'ın dörtlü vestibüler hidrops sınıflaması	17
2.2.	Baráth'ın üç aşamalı kohlear hidrops sınıflaması	18
3.1.	Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında normal vestibül	22
3.2.	Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında sağda grade 1 vestibüler hidrops, solda grade 2 vestibüler hidrops	22
3.3.	Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında sağda grade 3 vestibüler hidrops	23
3.4.	Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında normal kohlea	23
3.5.	Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında solda grade 1 kohlear hidrops, sağda asimetrik perilenf kontrastlanmasında artış	23
3.6	Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında solda grade 2 kohlear hidrops	24
3.7.	FIESTA sekansında solda PSK-PF mesafesinin ölçümü	24
3.8.	FIESTA sekansında sağda superior semisirküler kanal dehisansı	25
3.9.	FIESTA sekansında solda lateral semisirküler kanal displazisi	25
3.10.	FIESTA sekansında sağda lineer vestibüler akuaduktus görünürlüğü	25

TABLOLAR

Sayfa

4.1. Olguların demografileri, tanı ve verilen tedaviler 26

4.2. Kategorik veriler için gözlemciler arası uyum 27

4.3. Kategorik veriler için gözlemci içi uyum 29

4.4. Kesin Meniere ile olası Meniere tanısı alan olguların etkilenmiş ve normal taraf kulaklarının PSK-PF değerlerinin karşılaştırılması 30

4.5. Olguların kategorik ölçümlerinin dağılımları 31

4.6. Olguların etkilenen ve normal taraf MRG bulgularının karşılaştırılması 32

4.7. Kesin Meniere ile olası Meniere tanısı alan olguların etkilenmiş taraf kulaklarının diğer radyolojik bulgularının karşılaştırılması 33

4.8. Etkilenen tarafta perilenf kontrastlanması ile endolenfatik hidropsun karşılaştırılması 35

1.GİRİŞ

Meniere hastalığı, spontan vertigo atakları, dalgalı düşük frekanslı sensorinöral işitme kaybı, kulak çınlaması ve kulakta dolgunluk hissi ile karakterize klinik bir sendromdur (1). 2015 tanı kriterlerine göre vertigo ataklarının süresi ve bir vertigo atağı ile ilişkili olarak odyometrik olarak saptanmış düşük-orta frekanslı sensorinöral işitme kaybı farklarına dayanan iki farklı kategorisi vardır: kesin MH ve olası MH (1). Yani tanısı halen temel olarak fizik muayeneye dayanır. Buna karşın, vertigo, tinnitus ve işitme kaybı gibi hastalığın tanısının konulmasını sağlayan semptomların hepsi birlikte, hastalığın erken aşamalarında ortaya çıkmaz (2). Etyopatogenezi tam anlaşılamamış, endolenfatik hidrops ile sonuçlanan artmış endolenf miktarı ile karakterize bir hastalıktır. Klinik semptomları diğer klinik durumlarla örtüşebileceği ve büyük ölçüde değişkenlik gösterebileceği için, MH genellikle vestibüler migren ve vestibüler schwannoma gibi diğer klinik patolojilerle karıştırılır (3–6).

İnsanda endolenfatik görüntüleme alanında, alan gücü 3 Tesla olan MRG cihazlarının kullanılmaya başlanmasıyla birlikte önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu alandaki ilk çığır açan çalışma, Nakashima ve arkadaşları tarafından 2007 yılında gerçekleştirilmiş olup, kontrast madde intratimpanik uygulanmıştır (7). Aynı araştırma grubu, 2014 yılında intravenöz kontrast madde uygulaması ile gerçekleştirdikleri çalışmayla endolenfatik görüntülemeye yeni bir boyut kazandırmıştır (8). Günümüzde görüntüleme çoğunlukla intravenöz kontrast madde verilmesini takiben yaklaşık 4 saat sonra yapılmaktadır. İntravenöz kontrast madde perilenfe geçer ve yaklaşık 4. saatte maksimum konsantrasyona ulaşır. Molekül büyüklüğü nedeni ile endolenfe geçemez, endolenf negatif kontrastlanma ile seçilebilir hale gelir (8).

İlk çalışmadan bu yana onlarca çalışma yapılmıştır. Kullanılan kriterlerin birçoğu halen görsel kanı ve tecrübeye dayanmaktadır. Bu da haliyle elde edilen sonuçların güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği konusunda kaygılar oluşturmaktadır. Bu konudaki çalışmalar tarandığında İngilizce literatürde yaklaşık 10 kadar araştırmada gözlemciler arası uyum yanında birkaç çalışmada da gözlemci içi uyumun da araştırıldığı görülmektedir. Ancak bu çalışmalarda uyum nöroradyolog/baş boyun

radyolojisi alanında, ve bir çoğunda da kıdemli yazarlar seviyesinde bakılmıştır (9–12). Kurumumuzda 2019 yılından bu yana baş boyun radyolojisi alanında rutin MRG taramaları arasında olan hidrops görüntüleme ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde de halen rutin kullanıma girmiş değildir. Nadiren bazı merkezlerde rutin çalışılsa da çoğunlukla yalnızca araştırma kurumlarında çalışma konusu olmaktadır.

Temel hidrops görüntüleme eğitimi almış radyoloji uzmanının bu alanda raporlama yapmada yeterli olup olmayacağının araştırılması yanında Meniere hastalığı tanısı için tanımlanmış geç kontrastlı ve konvansiyonel MRG bulgularının kesin ve olası MH tanısındaki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İç Kulak Embriyolojisi

İç kulak ektodermden gelişir ve kulağın oluşan üç anatomik kısmından ilkidir. Gelişim, yüzey ektoderminin, otik plakod veya otik diskin, gelişimin dördüncü haftasında arka beynin dorsolateralinde görünen bir çift kısa ömürlü kalınlaşmasıyla başlar; otik plakod, yakındaki notokord ve paraksiyel mezoderm tarafından yüzey ektoderminin uyarılması nedeniyle oluşur. Otik plakod, gelişecek özel duyu organlarının oluşumunda yer alan ilk duyusal plakodlardan biridir (13,14).

Otik plakod, bir otik çukur oluşturmak üzere rombensefalon yakınındaki mezenkime doğru uzanır. Otik çukurun kenarları birbirine katlanır ve birleşerek otik vezikül adı verilen kolumnar epitel ile kaplı içi boş piriform bir yapı oluşturur. Otik vezikül hızla yüzey ektoderminin derinliklerine doğru hareket eder ve bunun yerine otik kapsülü oluşturmak üzere mezenşimle sarılır. Statoakustik veya vestibülokoklear ganglion, otik vezikül oluşumu sırasında nöronların katmanlara ayrılmasıyla ortaya çıkar ve daha sonra ganglion, kohlear ve vestibüler kısımlara ayrılır (13).

Otik vezikül iki görünür bölge oluşturur: ventral sakküler kısım ve dorsal utriküler kısım. Ventral sakküler kısım, kohlear kanallar ve sakküller de dahil olmak üzere, işitmeyle ilgili iç kulak yapılarına yol açar. Dorsal utriküler kısım, utrikül, yarım daire kanalları ve endolenfatik tüpü içeren vestibüler sistemi oluşturur (13,14). Sonuçta otik vezikül, membranöz labirentin işitme ve denge ile ilişkili iç kulak yapılarının tüm bileşenlerini oluşturacak şekilde farklılaşacaktır.

Otik vezikül ilk dört hafta içinde endolenfatik uzantı adı verilen tüp benzeri bir yapı oluşturacak şekilde uzar. Kısa bir süre sonra, oluk benzeri bir girinti oluşur ve endolenfatik uzantının medial tarafında tübüler bir divertikülün sınırlarını çizer. Bu divertikül endolenfatik kanala ve keseye farklılaşır ve yaklaşık dört yaşına kadar büyümeye devam eder (15).

Otik vezikülün ventral sakküler bileşeni, altıncı haftada mezenkim içinde primordial kohlea olan tübüler bir kohlear kanalı oluşturur. Kohlear kanal büyür ve membranöz kohleayı oluşturmak için iki buçuk kez spiral çizer. Sakkül, duktus reuniens adı verilen bir kanal aracılığıyla hızlı bir şekilde utriküle bağlanır (16).

Otik keseciği çevreleyen mezenşim, daha sonra gelişimde iç kulak kemik labirentini oluşturmak üzere kemikleşecek olan kıkırdaklı bir otik kapsül oluşturmak üzere uyarılır. Kıkırdaklı otik kapsül daha sonra kokleanın sıvıyla dolu perilenfatik boşluğunda birleşen vakuoller oluşturur. Sıvı veya perilenf, perilenfatik boşlukta bulunur ve membranöz labirenti çevreler. Perilenfatik boşluk daha sonra iki bölüme ayrılır: skala vestibuli ve skala timpani. Kohlear kanalı perilenfatik bölümlerden iki membran ayırır. Baziler membran, kohlear kanalı skala timpaniden ayırırken vestibüler membran, kohlear kanalı skala vestibüliden ayırır (16) .

Kohlear kanalın lateral kısmındaki hücreler, kohlear kanalın skala medyası içinde korti organını veya spiral organı veya korti'nin spiral organını oluşturmak üzere farklılaşır. Kohlear kanal aynı zamanda bağ dokusu olan spiral ligaman aracılığıyla çevredeki kıkırdağa da bağlanır (15,16).

Korti organı, kohlear kanaldaki epitelyal hücrelerin sırtları, tektoryal membranla kaplanan mekanosensör tüy hücrelerinin sıralarını ürettiğinde oluşur. Spiral ganglion, vestibülokoklear sinirden türetilen ganglion hücrelerinin membranöz kohleanın spiralleri boyunca göç etmesiyle oluşur. Sinir süreçleri daha sonra spiral gangliondan korti organının tüylü hücrelerine kadar uzanır (16,17).

Membranöz labirenti çevreleyen kıkırdaklı otik kapsül, gerçek kemik labirenti oluşturmak için yaklaşık 23 hafta kadar kemikleşir. Bu dönemde iç kulak yetişkin boyutuna ve şekline ulaşmıştır (16).

Otik keseciğin dorsal utriküler kısmı, denge organları olan utrikül ve yarım daire kanallarını oluşturur. Altıncı haftada, disk benzeri epitelyal çıkıntılar primordial membranöz labirentin dorsal utriküler kısmından dorsolaterale doğru uzanır. Bu disklerin merkezi kısımları birbirine yaklaşır ve epitelyumları birleşerek füzyon plakaları oluşturur ve bu plakalar programlanmış hücre ölümü yoluyla en sonunda geriler. Disklerin gerilemeyi başaramayan periferik birleşmemiş kısımları, utriküle bağlanan yeni başlayan yarım daire biçimli kanalları oluşturur. Daha sonra yarım daire kanalları ön, arka ve lateral yarım daire kanallarına katılır (13,17,18).

Her yarım daire şeklindeki kanalın bir ucunda kanalın dilatasyonu gelişir ve buna ampulla adı verilir. Ampulla, özel reseptör alanları olan cristae ampullaris ile

tepeler oluşturan duyusal tüylü hücreleri içerir. Benzer özel alanlar sakkül ve utrikülün duvarlarında da oluşur. Bu bölgeler açısal ivmedeki değişiklikleri algılar ve dönmenin duyu organı olarak görev yapar. Cristae ampullaris'in duyu hücreleri, vestibülokohlear sinirin vestibüler lifleri yoluyla beyne ulaşan uyarılar üretir (16,17).

2.2. İç Kulak Histolojisi

Utrikül ve sakkül, girişte bulunan ve farklı düzlemlerdeki hareketi algılayan otolit organlardır. Utrikül ve sakkül, otolitik membran adı verilen jelatinimsi aselüler bir matrisle kaplı destek hücreleri ve tüy hücrelerinden ibaret makula adı verilen duyusal alanlardan oluşur. Otolitik membran, otolit adı verilen kalsiyum karbonat kristalleri ile gömülüdür. Vestibüler reseptör tüy hücreleri bu otolitik membrandan dışarı çıkar. Otolitler endolenften daha yoğun olduğundan, baş sabitken yerçekimi saç hücrelerinin stereosilyalarını saptırabilir. Başın doğrusal hareketi veya eğilmesi, otolitik membran ile maküla yüzeyi arasında ataletsel sürükleme ve kesme kuvvetine neden olur ve bu da tüylü hücrelerin bükülmesine neden olur (19,20).

Makuladaki stereocilia, striol adı verilen eğrisel bir çizgiye göre yönlendirilmiştir. Bu çizgi utrikülde incelme ve sakkülde kalınlaşma alanıdır. Tüylü hücrelerin kinosilyumları ve stereosilyaları utriküldeki striolaya doğru, sakküldeki strioladan uzağa doğru yönlendirilmiştir (19)

Tüy hücrelerinin iki yapısal tipi vardır. Tip 1 afferent sinir lifinin sinir kaliksi ile çevrelenmiş yuvarlak bir tabana sahiptir. Tüy hücrelerinin çoğunluğu Tip II yapıya sahiptir. Bunlar, afferent lifleriyle buton sinaptik bağlantıları olan sütunlu hücrelerdir. Tip I tüy hücreleri, istirahat akıntısı değişkenliği yüksek olan düzensiz afferentlerle ilişkilidir. Tip II tüy hücreleri genellikle dinlenme sırasındaki akıntının değişkenliği düşük olan düzenli aferentlerle sinaps yapar. Her iki tüylü hücre tipi de hassasiyetlerini modüle eden vestibüler çekirdeklerden efferent bağlantılara sahiptir (18,19).

Semisirküler kanalların her birinin sonunda, duyusal nöroepitel olan crista ampullarisi içeren ampulla adı verilen bir genişleme vardır. Semisirküler kanalların crista ampullarisi, makuladakine benzer bir duyusal epitelyuma sahiptir ve aynı zamanda tüy hücreleri ve destek hücrelerinden oluşur. Kristanın tüy hücreleri, kupula

adı verilen, makuladan daha kalın ve otolit içermeyen jelatinimsi bir materyalin içine doğru çıkıntı yapar ve dönme ivmesini tespit etmeye yarar (19,20).

Korti organı baziler membran üzerinde bulunur ve çeşitli destek hücrelerinden ve iki grup tüylü hücreden oluşur: iç tüylü hücreler ve dış tüylü hücreler. İç tüylü hücreler, işitme sistemine duyusal girdinin yaklaşık %95'ini oluşturur ve tüm baziler membran boyunca tek bir sıra halinde düzenlenir. Dış tüylü hücreler duyusal girdinin yaklaşık %5'ini oluşturur ve öncelikle akustik ön yükselticiler olarak görev yapar. Dış tüylü hücreler uyarıldığında efferent girdi alır ve kasılır, bu da güçlendirilmiş ses dalgalarına neden olur (19–22).

Destekleyici hücreler arasında Hensen hücreleri, Korti sütunları, Deiters hücreleri ve Claudius hücreleri bulunur. Destekleyici hücreler, iç kulağın işlevinde ve bakımında önemli roller oynar ve öncelikle yapısal ve homeostatik işlevlere hizmet eder (19–22).

2.3. İç Kulak Anatomisi

Periferik vestibüler sistem iç kulaktadır ve kemik labirent ve membranöz labirentten oluşur. Bu sistem temporal kemiğin petröz kısmındaki otik kapsülde yerleşir. Kemik labirent şunlardan oluşur: Kohlea, vestibül adı verilen oval bir boşluk, yarım daire kanalları, aquaduktus vestibuli ve aquaduktus kohlea. Membranöz labirent ise: Utrikulus, sakkulus, duktus semisirkülaris, duktus endolenfatikus, duktus perilenfatikus, duktus kohlearis ve Korti organından oluşmaktadır (19,21,22).

Kemik kohlea vestibülün önünde yerleşmiştir. Modiolus adı verilen koni şeklindeki bir eksen etrafındadır Kohlea içindeki spiral kanal; lamina spiralis ossea adı verilen yarım kemik bölme ile ikiye ayrılır. Üstteki kısım skala vestibüli, alttaki kısım skala timpani olarak adlandırılır. Apekste, bazilar membran ile skala vestibuli ve skala timpaniyi birbirine bağlayan kohlea duvarı arasında, helikotrema adında küçük bir açıklık mevcuttur (19,23).

Duktus kohlearis, işitme reseptörü olan Korti organını içeren salyangoz şeklinde bir yapıdır. İçi sıvı ile dolu olan kohlea, uzunluğu boyunca Resissner ve baziler membran tarafından skala timpani, skala vestibuli ve ortada da skala medya

olmak üzere üç ayrı parçaya bölünmüştür. Helezonun başlangıcı aynı zamanda oval pencerenin başlangıç noktasıdır ve bu kısım bazal uç olarak; diğer içteki uç ise apikal uç olarak adlandırılmaktadır. Tektorial membran ise kohleadaki üçüncü zar yapıdır (24).

Kemik labirentin yapıları, perilenf olarak bilinen, beyin omurilik sıvısı ile süreklilik gösteren ve bileşimi ona benzeyen bir sıvı ile doldurulur. Bu sıvı perilenfatik kanal tarafından komşu subaraknoid boşluğa boşaltılır. Membranöz labirent duyusal epitelyumu ve vestibüler aparatın yapılarını barındırır ve kemik labirent içindeki perilenfte asılı kalır (19,21,22).

Endolenf, membranöz labirentin yapıları boyunca akar ve bileşim açısından hücre içi sıvıya benzer. Bu sıvı, kohlear kanalın duvarındaki stria vaskülaristeki kılcal damarlar tarafından üretilir ve endolenfatik kese tarafından emilir (19).

Vestibüler aparat 5 organdan oluşur: utrikül, sakkül, lateral, superior ve posterior semisirküler kanallar. Utrikül ve sakkül vestibülde; yarım daire kanalları kemik yarım daire kanallarında bulunur (19).

Vestibül, orta kulağın medial duvarı ile internal akustik kanalın fundusu arasında bulunan bir kavitedir. Lateral duvarı oval pencere ve yuvarlak pencere aracılığıyla timpanik kaviteye komşudur. Medial duvar anteroinferiorunda sakkülün yerleştiği sferik reses, posterosuperiorunda utrikulusun yerleştiği eliptik reses bulunur. Eliptik reses posteriorunda aquaduktus vestibulinin açıldığı delik vardır. Bu deliğinde altında koklear reses adı verilen alanın bitişiğinde duktus kohlearisin başlangıcı bulunur. Ön duvar ise kohleanın skala vestibuli kısmı ile komşuluk yapar. Vestibülün superior ve posterior duvarlarında semisirküler kanalların açıldığı boşluklar bulunur (23).

Yarım daire kanalları, içinde bulundukları kemik yarım daire kanallarıyla aynı temel yapıya sahiptir. Başın açısal ivmesini veya dönüşünü algılayan kinetik labirenti oluştururlar ve birbirlerine dik açılarla yönlendirilirler. Superior ve posterior kanallar sagittal düzleme 45 derecelik açıyla hizalanırken, lateral kanallar aksiyal düzlemde 30 derecelik açıyla hizalanır. Bu düzenleme dönme ivmesinin 3 boyutlu vektör temsiline izin verir. Her kanal kendi özel düzlemindeki harekete duyarlıdır.

Yarım daire şeklindeki kanallar utriküle açılır. Lateral kanalın utrikulusa açılan iki ucu bulunur. Diğer iki semisirküler kanal ise birer uçla utrikulusa açılırken, diğer uçları birleşerek ortak krus oluşturur ve utrikulusa açılırlar. Kanalların her birinin sonunda ampulla adı verilen bir genişleme vardır (19,20,23).

Endolenfatik duktus, akuaduktus vestibüli içerisinde bulunur. Utrikulus ile sakkulusa açılacak biçimde ikiye ayrılır. Duktusun distal kısmı genişler ve dura ile örtülü endolenfatik kese şeklini alır (25).

Perilenfatik duktus, akuaduktus kohlea içerisinde yer alır. Skala timpani ve subaraknoid mesafe arasında bağlantıyı sağlar. İçerisinde perilenf sıvısı mevcuttur (25).

2.4. Meniere Hastalığı Klinik Bulguları

Meniere hastalığı (MH), vertigonun iç kulaktan kaynaklanabileceği gerçeğini tanımlayan ilk kişi olan Prosper Menière'den adını almıştır. MH, spontan vertigo ataklarına (sizin veya çevrenizin döndüğü hissi), dalgalı işitme kaybına, kulak çınlamasına ve işitsel dolgunluğa (basınç hissi) neden olan karmaşık, çok faktörlü bir iç kulak hastalığıdır (2).

MH'de sıklıkla gözlenen karakteristik bir özellik, kohleada ve iç kulaktaki vestibüler sistemde aşırı endolenf birikmesi anlamına gelen endolenfatik hidropstur (EH). Endolenf birikiminin olası bir açıklaması sıvı homeostazisinin bozulmasıdır. Ancak kapsamlı çalışmalara rağmen EH'nin nedeni ve EH ile MH arasındaki ilişki hala belirsizdir. Son kanıtlar EH'nin MH ile nedensel bir ilişkisi olduğunu, ancak semptomatik hale gelmesi için ek kofaktörlere ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (2,26–28).

Migren, MH'deki en önemli kofaktörlerden biri olarak kabul edilir, ancak diğer bozukluklar da vertigo ataklarıyla güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Çoğu hastada, MH'nin klinik semptomları, önemli miktarda endolenf birikiminin ortaya çıkmasından sonra ortaya çıkar. Dolayısıyla EH semptomatik veya asemptomatik olabilirken MH tanımı gereği semptomlarla ilişkilidir. MH tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Tek taraflı MH, yalnızca bir kulaktan kaynaklanan semptomları olan MH'yi ifade eder. Ancak bu, diğer kulakta asemptomatik EH olasılığını dışlamaz (2,26,27).

MH'nin heterojen bir hastalık olduğu göz önüne alındığında tanısı karmaşıktır. Sınıflandırma yöntemleri zamanla gelişmiştir ve çoğu zaman çeşitli semptomların kombinasyonuna dayanmaktadır. Amerikan Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi (AAOHNS) tarafından 1995 yılında tanımlanan ve son 20 yıldır dünya çapında kullanılan MH tanı kriterleri, MH'yi kesin ve olası MH olmak üzere farklı alt tiplere sınıflandırmaktadır (27,29,30).

Kesin MH'nin tanısı, postmortem temporal kemikte histopatolojik olarak EH'nin doğrulanmasını gerektirir. EH ve MH arasındaki ilişki göz önüne alındığında, EH'nin fonksiyonel ve morfolojik tanısı, iç kulak MRG'sinin gelişmesiyle önemli ölçüde iyileşmiştir (31,32).

Amerikan Oftalmoloji ve Kulak Burun Boğaz Akademisi Denge Komitesi tarafından 1972'de tanımlanan kohlear MH ve vestibüler MH terimleri, atipik hastalarda EH varlığından şüphelenildiğinde 1995 AAOHNS kriterlerine dahil edilmedi. Farklı disiplinlerden ve topluluklardan oluşan uzmanların multidisipliner paneli tarafından tanımlanan MH için yeni tanı kriterleri 2015 yılında önerildi. 2015 kriterleri yalnızca kesin MH ve olası MH'yi içermektedir ve EH'nin onaylanmasını gerektirmez. Bununla birlikte, EH'nin varlığı veya yokluğunun değerlendirilmesi ile MH'nin genel özelliklerini anlamak için olası MH veya sınırda MH araştırılmalıdır (2,33). Meniere Hastalığı 2015 önerilen tanı kriterleri aşağıdaki gibidir.

2.4.1. Meniere Hastalığı 2015 Önerilen Kriterleri

Kesin Meniere Hastalığı;

- Her biri 20 dakika ila 12 saat süren en az iki spontan vertigo atağı
- Bir kulakta, vertigo epizodlarından birinin öncesinde, sırasında veya sonrasında en az bir kez etkilenen kulağı tanımlayan, odyometrik olarak belgelenmiş düşük frekanstan orta frekansa kadar sensörinöral işitme kaybı
- Etkilenen kulakta dalgalanan işitsel semptomlar (işitme, kulak çınlaması veya dolgunluk)
- Başka bir vestibüler tanı ile daha iyi açıklanamaz

Olası Meniere Hastalığı;

- Her biri 20 dakika ila 24 saat süren en az iki vertigo veya baş dönmesi atağı
- Etkilenen kulakta dalgalanan işitsel semptomlar (işitme, kulak çınlaması veya dolgunluk)
- Başka bir vestibüler tanı ile daha iyi açıklanamaz

Barany Derneği Sınıflandırma Komitesi, Japonya Denge Araştırmaları Derneği, Avrupa Otoloji ve Nörotoloji Akademisi, Amerikan Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi Denge Komitesi ve Kore Denge Topluluğu tarafından önerilen kriterlerdir (2,34).

2.5. Meniere Hastalığı Epidemiyolojisi

Meniere Hastalığı'nın yaygınlığına ilişkin epidemiyolojik çalışmalar değişkendir; bu durum tanı kriterlerinin belirsizliğinin yanı sıra metodoloji ve araştırılan popülasyonlardaki farklılıkları da yansıtabilir (2). Hastalığın sıklığıyla ilgili çeşitli raporlar mevcuttur ancak insidansının binde 0,5-7,5 arasında olduğu düşünülmektedir. Beyaz ırkta ve kadınlarda bir miktar daha fazla rastlanmaktadır (34).

MH orta yaş hastalığı olarak kabul edilmektedir. MH'nin ortalama başlangıç yaşı 40-50'de zirve yapar; Hastaların %10'unda MH başlangıcı ≥65 yaşındadır (30).

Amerika Birleşik Devletleri'nde MH prevalansı, değişken penetranslı otozomal dominant kalıtım modeline göre değişmektedir. Vestibüler migren sıklıkla MH ile bulunur ve bazı ailelerde migrenin otozomal dominant kalıtımı kalıtsal MH'nin altında yatan neden olabilir. Alerji de MH'de suçlanmıştır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde MH hastalarının %42'sinde rapor edilmiştir; bu oran genel popülasyondaki orandan (%14-20) oldukça yüksektir. Bazı insan lökosit antijenlerinin MH ile ilişkisi, otoimmünitenin de bir rolü olduğunu düşündürmektedir MH'li hastaların alerji, immün fonksiyon bozukluğu veya otoimmün fonksiyon bozukluğu gibi en az bir komorbid durumu bildirme olasılığı daha yüksektir (30,34).

Hem migren hem de vertigo genel popülasyonda yaygındır; yaşam boyu migren prevalansı ~%16 ve MH dahil vertigo için ~%7'dir. Migren prevalansı, MH'li bir grup hastada, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubuna göre iki kat daha yüksekti. Vestibüler migren ve MH'nin her ikisinin de benzer iç kulak semptomlarına yol açan ortak bir mekanizmaya sahip olması muhtemeldir. Vestibüler migrenli bazı hastalarda EH gözlendi (34,35).

2.6. Meniere Hastalığının Etyopatolojisi

MH, temporal kemikteki anatomik farklılıklar, genetik, otoimmünite, migren, labirent içi sıvı dinamiğindeki değişiklikler ve hücresel ve moleküler mekanizmalar dahil olmak üzere çok sayıda altta yatan faktörün etkileşime girdiği karmaşık, heterojen bir hastalıktır (2,27,33).

İnsan temporal kemiğinin histopatolojisi, MH'nin altında yatan içsel patolojik değişiklikleri tanımlamak için kullanılmıştır. En erken ve en önemli bulgulardan biri, MH'li hastalarda iç kulaktaki endolenfatik sistemin aşırı genişlemesiydi. MH'li hastalardan postmortem elde edilen örneklerde EH dağılımını değerlendiren çalışmalar, iç kulağın alt kısımlarındaki yapıların (sakkül ve kohlea) daha fazla etkilendiğini, üst bölümlerin (utrikül ve yarım daire kanalları) daha az sıklıkta etkilendiğini ortaya çıkardı (2,36).

Temporal kemiğin anatomik varyasyonları arasında vestibüler akuaduktusun, endolenfatik kanal ve kese ile sigmoid sinüs anatomisi ve konumundaki değişikliklerin yanı sıra temporal kemiğin petröz parçasının pnömatizasyonu yer alır. Bu faktörler potansiyel olarak MH'ye yatkınlık oluşturur (37) Endolenfatik kanalın istmusunun aşırı daralması, MH'li hastaların temporal kemiğinde daha sık görülen histopatolojik bir özelliktir. Ancak yapılan kör, çok değişkenli kontrollü çalışmada endolenfatik kanal ve kese etrafındaki bağ dokusu yoğunluğunun, kontrol ve MH'li hastalar arasında hiçbir fark göstermemektedir (2,36,37).

Bu faktörler potansiyel olarak MH'ye yatkınlık oluştursa da, bunların katılımı belirsizdir. Endolenf üretiminin çok faktörlü etiyolojisini ve endolenfatik akış ve emilimdeki değişiklikleri içeren modeller, MH'nin gözlemlenen histopatolojik ve klinik özelliklerini açıklamak için kullanılmıştır, ancak EH'nin endolenfatik sıvının

aşırı üretiminden mi yoksa yetersiz emiliminden mi kaynaklandığı belirsizliğini koruyor (2,29,38).

Hastalıklı kohleanın histopatolojik incelemesi, Reissner membranının skala vestibuli içine balonlaşmasıyla birlikte skala medyanın genişlediğini gösterir. Işık mikroskobu, kohlear duyu tüy hücrelerinde ve innervasyon modellerinde, MH semptomlarını açıklayabilecek hiçbir yapısal değişiklik göstermedi ve bu nedenle, altta yatan patofizyoloji, doğası gereği muhtemelen biyokimyasal veya ultrastrüktüreldir. Tek taraflı MH'si belgelenmiş bir hastada seri elektron mikroskobu kullanılarak temporal kemiğin ayrıntılı bir ultrastrüktürel çalışması, kontralateral kulağa kıyasla MH'li kulaktaki hem iç hem de dış tüylü hücrelerin tabanındaki afferent sinapslarda önemli bir azalma olduğunu gösterdi. Her ne kadar bu çalışma tüylü hücrelerin veya spiral ganglion hücrelerinin sayısında derin değişiklikler bulmasa da, uzun süredir devam eden MH'li hastalardan elde edilen temporal kemikler üzerinde yapılan daha sonraki çalışmalar, kohleanın tepesinde başlayan bir spiral ganglion dejenerasyonu modeli gösterdi (2,28,29,37).

Aslında duyusal tüylü hücrelerin zarar görmesinden ziyade ganglion hücrelerinin zarar görmesi semptomların başlaması ve ilerlemesi ile doğrudan ilişkilidir. Bu gerçek, sinir aksiyon potansiyelinin duyu hücrelerinin toplama potansiyelinden daha fazla azaldığı elektrokohleografik sonuçlara da yansımaktadır (2,37,39).

2.7. Meniere Hastalığında Tanı ve Görüntüleme

Hastalığın tanısı için iç kulaktan doku biyopsisi almak zor olduğundan MH' nin doğru şekilde teşhis edilmesi zor olabilir. Barany Derneği Vestibüler Hastalıkların Sınıflandırılması Komitesi (2015) ve Amerikan Akademisi Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi (2020), iki kategoriyi içeren MH için basitleştirilmiş tanı kriterlerini formüle etmiştir: kesin MH ve olası MH. Bu kategoriler MH tanısının klinik özelliklerini vurguladı ancak tanı kriterlerine patolojik kanıtları dahil etmemektedir (2,40).

Klinik olarak, MH'de EH'nin kanıtı öncelikle dolaylı olarak EH'nin varlığını ortaya koymak için gliserol testleri ve elektrokohleografi gibi odyolojik incelemelere

dayanır. Ancak bu yaklaşım duyarlılık ve özgüllükten yoksundur ve EH derecesinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. 2007 yılında Nakashima, MH'deki endolenfatik hidropsu timpanik kaviteye gadolinyum içeren kontrast madde enjeksiyonundan 4 saat sonra çekilen MRG ile (üç boyutlu fluid attenuated inversion recovery (3D-FLAIR) sekansı kullanılarak) ilk kez gösterdi. Daha sonra Nakashima, perilenfatik boşluk ve endolenf arasında 3D-FLAIR görüntülemeyle karşılaştırıldığında daha yüksek bir kontrast ortaya koyan başka bir MRG teknolojisi olan üç boyutlu real inversion recovery sekansını (3D-real IR) tanımladı. Hidrops, vestibüldeki endolenfatik alanın, kemik vestibül boşluğunun oranına dayanmaktadır (7,40,41).

İç kulağın yüksek çözünürlüklü MR görüntülemesindeki son gelişmeler, artık MH şüphesi olan hastalarda in vivo EH'yi görselleştirmemize olanak sağlamıştır. EH'nin görüntülenmesi esas olarak kontrastın yalnızca kan-perilenf bariyerini geçerek perilenfatik bölmeye nüfuz etmesi ve dolayısıyla kontrastlanmayan endolenfatik boşluklarla negatif kontrast oluşturması gerçeğine dayanır. Bu teknikler arasında kontrastsız üç boyutlu ağır T2 ağırlıklı sekansı ve kontrastlı olan intratimpanik ve intravenöz olarak uygulanan gadolinyum tekniği yer alır (42).

Literatürde MH hastalarının değerlendirilmesinde kontrastsız MR görüntüleme tekniklerinin kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. İç kulaktaki sıvı içeren yapıların yüksek çözünürlüklü 3 boyutlu (3D) Fourier dönüşümü MR görüntüleme dizileri kullanılarak görüntülenebildiği uzun zaman önce bildirilmişti. Şu ana kadar, bilgimiz dahilinde yalnızca 2 makale, kararlı durum kazanımı kullanan aksiyel yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı 3 boyutlu hızlı görüntülemenin koronal reformasyonları üzerindeki sakkül ölçümünü belgelemiş ve değerlendirmiştir (42). Bu teknikte, kesin MH'li hastalarda vestibüldeki sakkülün yüksekliği ve genişliği ölçülür ve MH hastalarında hastalıktan etkilenmemiş kulak olarak adlandırılan taraf ile karşılaştırılır. MH hastalarında EH'nin sakkül yüksekliğinde ve genişliğinde artışa neden olduğu bildirilmektedir. Koronal rekonstrüksiyonda sakkül, vestibülde küçük, oval, hipointens bir sinyal değişikliği olarak tespit edilebilir. Genel olarak MH hastalarında sakkül yüksekliğinin 1,6 mm'den büyük olduğu bildirilmektedir. Bazı çalışmalar, bu tekniğin yüksek bir özgüllüğe ancak düşük bir duyarlılığa sahip

olduğunu bildirmektedir. Bu tekniğin avantajı kontrast uygulaması gerektirmemesidir. Bu tekniğin dezavantajı sadece vestibüler hidropsu değerlendirmesidir; koklear hidrops bu teknikle değerlendirilemez. Üstelik bu kadar küçük anatomik yapıların ölçümünün güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği henüz doğrulanmamıştır (43).

Kontrastlı hidrops MR görüntüleme esasen iki farklı kontrast tekniğinden oluşur. İlk teknik, intratimpanik olarak gadolinyum bazlı kontrast madde uygulamasından sonra membranöz labirentin görüntülenmesini içerir. İkinci teknikte intravenöz gadolinyum bazlı kontrast uygulaması ve ardından gecikmiş MR görüntüleme kullanılır. Gadolinyumun intratimpanik uygulamasının ilk uygulaması kobaylarda yapıldı; burada intratimpanik olarak uygulanan gadolinyumun labirentin perilenfatik boşluğu boyunca dağıldığı, buna karşın endolenfatik kontrastın geçmediği gösterildi. Elde edilen görüntülerde skala medyanın (koklear kanal, endolenfatik boşluk) dolum defekti şeklinde görüldü. İlk defa 2007 yılında Nakashima ve arkadaşlarıı, intratimpanik gadolinyum enjeksiyonu sonrası 3T MRG'de 3D fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sekansı ile MH hastalarında EH'yi net bir şekilde gösterdiler (7).

Bu teknikte, lokal anestezi altında seyreltilmiş gadolinyumlu kontrast madde timpanik membranı geçerek timpanik kaviteye enjekte edilir. Enjeksiyondan 24 saat sonra görüntüler elde edilir. Gadolinyumun intratimpanik uygulanması, gadolinyumun endikasyon dışı kullanımı olarak kabul edilir. İntratimpanik olarak uygulanan ilaçların esas olarak yuvarlak pencere zarı yoluyla emildiği düşünülmektedir. İntratimpanik gadolinyum uygulamasından sonra yuvarlak pencere zarının geçirgenliğinde bireysel farklılıklar rapor edilmiştir. Son zamanlarda, oval pencere zarının halka şeklindeki bağından emilim, intratimpanik olarak uygulanan ilaç dağıtımı için alternatif bir yol olarak önerilmiştir, ancak bu yol girişteki önemli EH tarafından bloke edilebilir. İntratimpanik gadolinyum uygulamasıyla karşılaştırıldığında intravenöz uygulama, oval veya yuvarlak pencere geçirgenliğinden bağımsız olarak her iki kulağı aynı anda değerlendirebilme ve karşılaştırabilme ve kan-perilenf bariyerinin değerlendirilmesine izin verme avantajına sahiptir. Üstelik bu yol gadolinyumun onaylanmış kullanımıdır (8,42).

MH'li hastaların kohlea ve vestibülünde EH'yi göstermek için standart tek, yanında çift veya üç doz gadolinyum uygulamasını gerektiren protokoller açıklanmıştır. İnsanlarda intravenöz olarak enjekte edilen gadolinyum sadece perilenfatik boşlukta değil aynı zamanda gözün ön kısmındaki sıvıda, perioptik mesafede, Meckel mağarasında ve internal akustik kanalın fundusunda da birikmektedir. İntravenöz olarak uygulanan gadolinyumun ardından farklı zaman aralıkları da test edilmiştir. Gadolinyumun intravenöz uygulanması ile görüntüleme arasındaki zaman aralığının, perilenfatik kontrastlanmanın derecesini etkilediği, 4 saatlik bir gecikmenin hem semptomatik hem de asemptomatik kulakların perilenfinde maksimum kontrast artışıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (8,44).

Mümkün olduğu kadar yüksek SNR (signal to noise ratio – sinyal gürültü oranı)'ye sahip yüksek çözünürlüklü bir MR görüntüleme sekansı, intratimpanik enjeksiyonla karşılaştırıldığında intravenöz enjeksiyondan sonra perilenfteki gadolinyum konsantrasyonunu göstermek için gereklidir. En yüksek sinyal-gürültü oranına sahip olmak ve görüntü kalitesini optimize etmek için, özel bir kafa bobini ve çok sayıda radyo frekansı kanalı olan bir 3T mıknatıs gerekir. Başlangıçta, optimize edilmiş inversion-recovery turbo spin echo 3D FLAIR dizisi kullanıldı, ancak aynı zamanda ağır T2 ağırlıklı 3D FLAIR dizileri de kullanıldı. Bu sekansların çoğu uzun olduğundan, hareket bozulmasını önlemek için hastanın hareketsiz hale getirilmesi çok önemlidir (8,44,45).

Vestibüler yapının düzensizliği nedeniyle alan oranının hesaplanması için profesyonel görüntüleme personeli ve yazılım gerektiren bu yöntem, klinik uygulamayı sıkıcı hale getirmektedir. Vestibül ve kohleadaki EH derecesi, kohlea ve vestibül için ayrı ayrı olmak üzere aksiyel düzlemde kontrastlanan perilenf alanıyla kontrastlanmayan endolenfatik alanın görsel olarak karşılaştırılması ile değerlendirilmektedir. Barath, görsel olarak üç seviyeli bir vestibüler hidrops sınıflandırması önerdi. Bernaerts ise sınıflandırmayı dört seviyeye çıkarardı (45,46).

Bernaerts'ın dört aşamalı vestibüler hidrops sınıflandırması, vestibüler hidrops için referans düzlemi, histolojik çalışmalara göre sakkül, vestibülün alt, orta ve ön kısmını kapladığından, sakkül/utrikül oranının görsel değerlendirmesi,

vestibülün alt kısmındaki en düşük aksiyel görüntüler üzerinde yapıldı. Vestibüler hidropsun dört aşaması aşağıdaki gibi derecelendirilir (Şekil 2.1):

(i) Grade 0: Sakkül ve utrikül birbirinden belirgin ayrı; sakkül utrikülden daha küçüktür ve vestibüler alanın yarısından azını kaplar.

(ii) Grade I: Sakkül, utrikül ile eşit veya ondan daha büyük hale gelir, ancak henüz utrikül ile birleşmemiştir.

(iii) Grade II: Sakkül ve utrikül birleşmiş olup etrafında perilenf boşluğunun izlendiği rim tarzında kontrastlanma alanı mevcuttur.

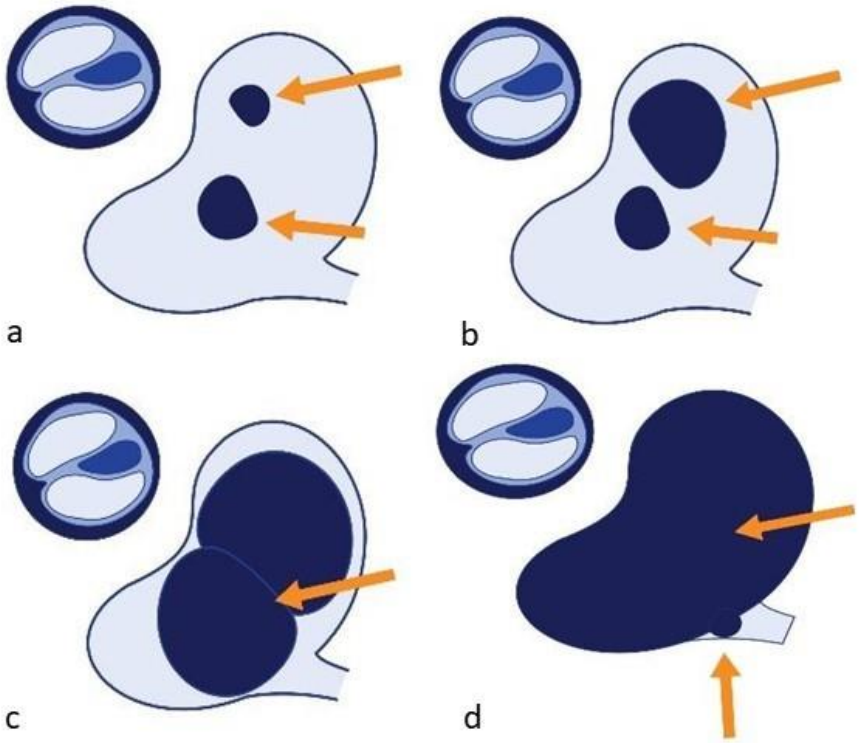
(iv) Grade III: Perilenfatik kontrastlanma görülmez ve kemik vestibülde tam bir obliterasyon vardır.

Koklear hidrops derecesi, Baráth ve ark. tarafından açıklanan kriterlere göre grade 0, grade I veya grade II olarak kategorize edildi (Şekil 2.2).

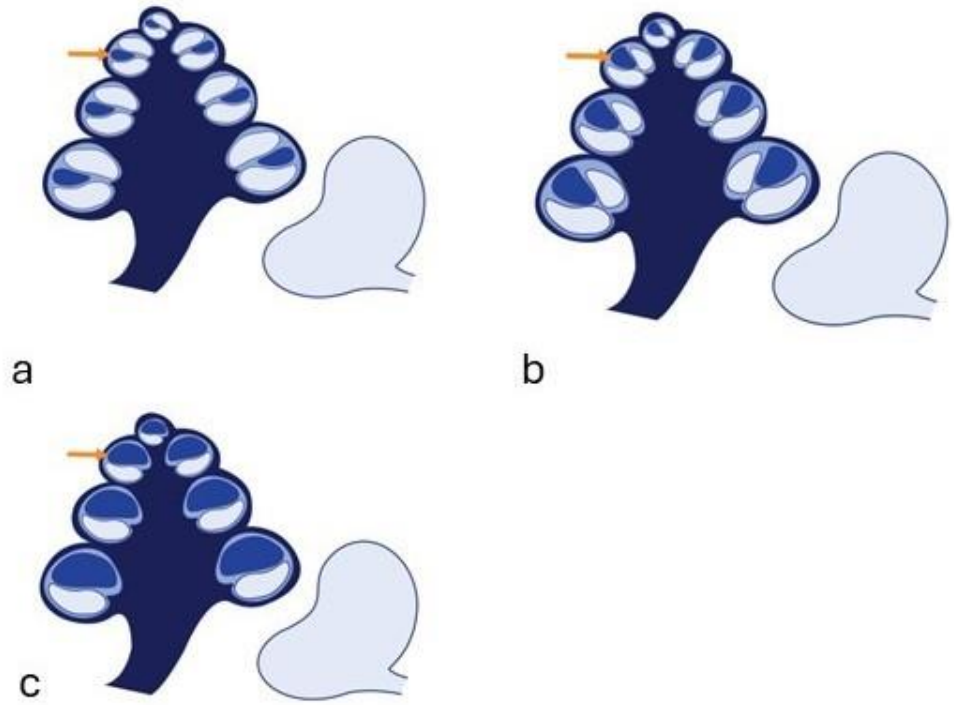
(i) Grade 0: Normal kohleada interskalar septum, skala timpani ve skala vestibuli seçilebilmektedir. Skala medya normalde minimal düzeyde görülebilir.

(ii) Grade I: Skala medya, skala vestibülinin nodüler siyah bir kesiti olarak dolaylı olarak görünür hale gelir.

(iii) Grade II: Skala vestibuli, kohlear kanalın genişlemesi nedeniyle tamamen yok olmuştur.



Şekil 2.1. Bernaerts'ın dörtlü vestibüler hidrops sınıflaması. Grade 0'da sakkül, utrikülden daha küçüktür (oklar, a). Grade 1'de sakkül, utrikül ile eşit veya ondan daha büyüktür; ancak utrikül ile birleşmemiştir (oklar, b). Grade III'de sakkül ve utrikül birleşmiştir, etrafında rim şeklinde perilenf izlenir (oklar, c). Grade IV'de perilenfatik kontrastlanma görülemez ve kemik vestibülde tam bir obliterasyon vardır. (oklar, d).



Şekil 2.2. Baráth'ın üç aşamalı kohlear hidrops sınıflaması. Grade 0'da, normal kohleada interskalar septum, skala timpani ve skala vestibuli seçilip, skala medya minimal görülebilmektedir (ok, a). Grade 1'de skala medya, skala vestibülinin nodüler siyah bir kesiti olarak dolaylı olarak görünür hale gelir (ok, b). Grade 2'de, skala vestibuli, kohlear kanalın genişlemesi nedeniyle tamamen yok olmuştur (ok, c).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Gerekli protokol hazırlandıktan sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 16.05.2023 tarihinde, 58 numaralı kararla onaylanmıştır. Araştırmanın retrospektif olarak yapılmasından dolayı etik kurul tarafından hastalardan onam alınmasına gerek duyulmamıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri Hastane İşletim Sistemi (HBYS) aracılığıyla ulaşıldı. Eylül 2019-Nisan 2023 tarihleri arasında endolenfatik hidrops protokolü ile MRG çekilen, görüntü saklama ve arşivleme birimine (PACS) aktarılan 18 yaş üstü 193 hasta olduğu görüldü.

3.2. MRG Protokolü

MRG taramaları 32 kanallı baş bobinine sahip bir 3T tarayıcı (GE Discovery 750 w, General Electric, Milwaukee, WI) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Olguların 54' ü tarayıcının eski versiyonu ile, 10 olgu ise upgrade versiyonu ile taranmıştır. Eski versiyon için 0.2 mmoL/kg, upgrade versiyon için ise 0.1 mmolL/kg gadolinyum tuzu kontrast madde intravenöz olarak uygulanmıştır.

Geç kontrastlı CUBE 3D-FLAIR sekansının eski versiyonunun protokolü: FOV 260 mm, kesit kalınlığı 0.8 mm, TR 6800 msn, TE 115 msn, NEX 1, TI 1769 msn, matriks 320x288, bant genişliği 42 Hz/piksel, ETL (Echo train length) 200, voksel hacmi 0.8×0.8× 0.8 ve tarama zamanı 8 dakika.

Geç kontrastlı CUBE 3D-FLAIR sekansının yeni versiyonunun protokolü: FOV 160 mm, kesit kalınlığı 0.4 mm, TR 8500 msn, TE 168 msn, NEX 2, TI 2185 msn, flip angle 142° matriks, 224x224, bant genişliği 50 Hz/piksel, ETL 220, voksel hacmi 0.7×0.7× 0.8 ve tarama zamanı 6 dakika.

FIESTA sekansı protokolü: FOV 220 mm, kesit kalınlığı 0.8 mm, TR 5.4 msn, TE 2.1 msn, NEX 2, flip angle 55°, matriks 320x320, tarama zamanı 5 dakika.

Aksiyel T2 sekansı protokolü: FOV 220 mm, kesit kalınlığı 3 mm, TR 5390 msn, TE 89 msn; NEX 2, matrix 320x320, ETL 30.

Üç boyutlu yağ baskılı T1 sekansı protokolü: FOV 220 mm, TR 12 msn, TE 55 msn, NEX 1, flip angle 12°, matriks 256x256.

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 64 hasta, 5 yıllık hidrops görüntüleme tecrübesi olan 20 yıllık baş boyun radyolojisi deneyimi (UT) ve 4 yıllık genel radyoloji deneyimi (ÇC) olan iki gözlemci tarafından ayrı ayrı ikişer kez değerlendirildi. 4 yıl radyoloji tecrübeli gözlemci uzmanlık eğitimini bitirmek üzere olan radyoloji araştırma görevlisidir. Rotasyonlarında endolenfatik hidrops görüntüleme eğitimi almıştır. Gözlemciler klinik bulgulara, hastalık tarafına, semptomların unilateral veya bilateral olmasına kördü. İki değerlendirme arasında 2-4 hafta aralık bırakıldı. Değerlendirme GE Advantage Workstation VolumeShare 5 (General Electric, Milwaukee, WI) iş istasyonunda yapıldı.

MR görüntüleri değerlendirme için yeterli kalitede olmayan (hareket artefaktlı, kontrast/gürültü oranı düşük olan), vertigo, işitme kaybı (sensorinöral ve ani sensorinöral işitme kaybı olan) klinik tanısı olan toplam 67 olgu dışlandı. Klinik olarak bilateral Meniere tanısı olan 22 olgu ise radyolojik değerlendirmeye alındı ancak istatistiksel analiz öncesinde dışlandıktan sonra (hastalık tarafı ile ilgili yanlılık oluşmaması amacı ile daha önce dışlanmadı) 64 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların her iki iç kulak yapıları geç kontrastlı 3D-FLAIR ve FIESTA sekansları ile değerlendirildi.

Geç kontrastlı 3D-FLAIR serilerde, yuvarlak pencere işaretinin varlığı (49), asimetrik perilenf kontrastlanması (42), vestibüler hidropsun Bernaerts sınıflamasına göre hidrops derecesi, koklear hidropsun Baráth sınıflamasına göre hidrops derecesi (45,46) değerlendirildi. Bu parametreler aşağıda şekil 3.1-3.6’ da gösterilmiştir.

FIESTA görüntülerinde posterior semisirküler kanalın (PSSK), posterior kranial fossaya olan uzaklığı ölçülürken, PSSK vertikal parçasının posterior kenarının, petröz kemiğin posterior korteksi ile olan mesafe baz alınmıştır.

FIESTA’ da bakılan diğer parametreler ise vestibüler akuaduktusun görünürlüğünün değerlendirilmesidir. Görünürlük mevcut ise lineer veya noktasal şeklinde sınıflandırıldı (47). Superior ve posterior semisirküler kanalın dehinsansı,

herhangi bir semisirküler kanalda displazi olup olmadığı (48) değerlendirilen diğer parametrelerdir. FIESTA sekansında değerlendirilen bulgular şekil 3.7-3.10' da gösterilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı yüzde değerleri verildi. Sürekli Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

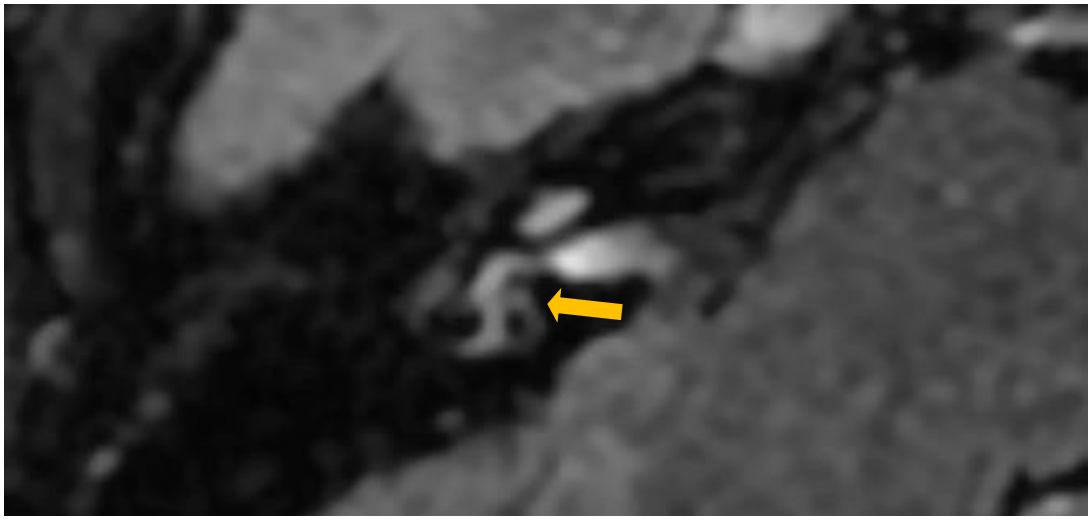
Hastaların hasta taraf radyolojik ölçümleri ile normal taraf radyolojik ölçümlerinin karşılaştırılmasında Mc Nemar test kullanıldı.

Hasta taraf PSK-PF değerleri ile normal taraf PSK-PF değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon test kullanıldı. PSK-PF değerlerinin Kesin Meniere ile Olası Meniere olan hastalar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı.

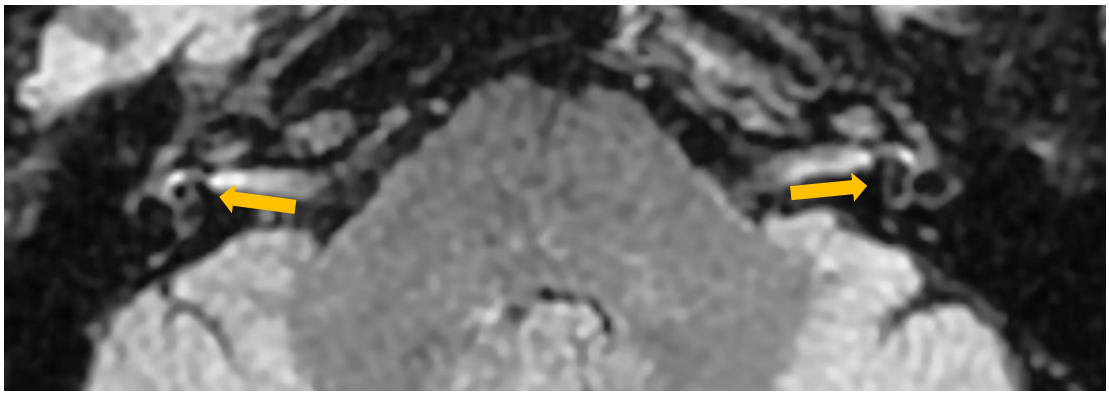
Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

PSK-PF değerlerinin Gözlemciler arası (inter observer agreement) ve gözlemci içi (intra observer agreement) uyumunda sınıf içi korelasyon katsayısı (Intraclass Correlation Coeficient) (ICC) kullanıldı. ICC, 1.0 ise çok iyi uyum, 0.99-0.81 iyi düzeyde uyum, 0.80-0.61 kabul edilebilir düzeyde uyum, 0.60-0.41 orta düzeyde uyum, 0.40-0.21 düşük düzeyde uyum, 0.20-0.01 zayıf uyum, 0.0-0.1 çok zayıf uyum.

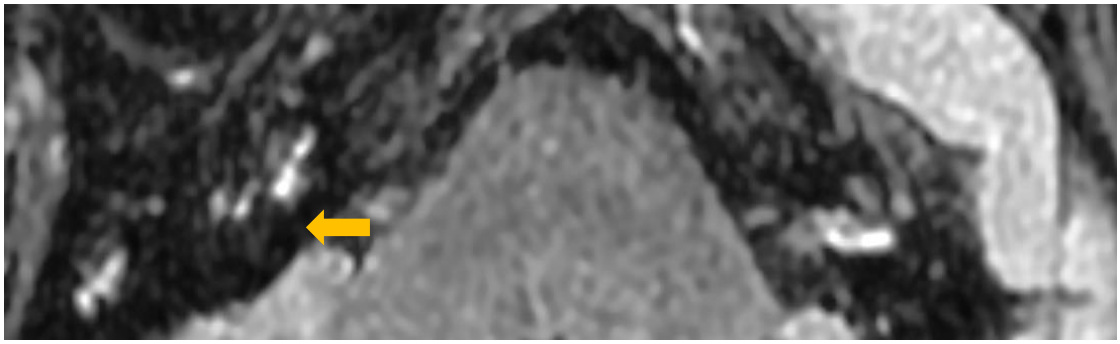
Kategorik değişkenlerin Gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumunda Kappa analizi kullanıldı. Kappa uyum analizi "Landis&Koch,1977" sınıflamasına göre değerlendirildi (50). Kappa <0 ise çok zayıf uyum, 0.0-0.20 ise zayıf uyum, 0.21 - 0.40 düşük düzeyde uyum, 0.41-0.60 ise orta düzeyde uyum, 0.61-0.80 ise iyi düzeyde uyum, 0.81-1.00 ise çok iyi düzeyde uyum olarak değerlendirildi.



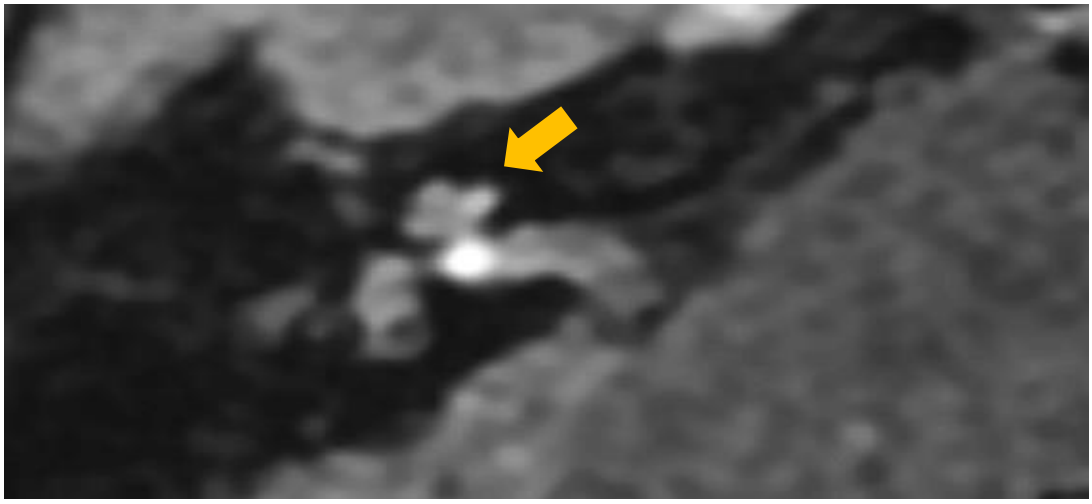
Şekil 3.1. Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında normal vestibül Anteriorda sakkül posteriorundaki utrikülden küçük hacimdedir (ok).



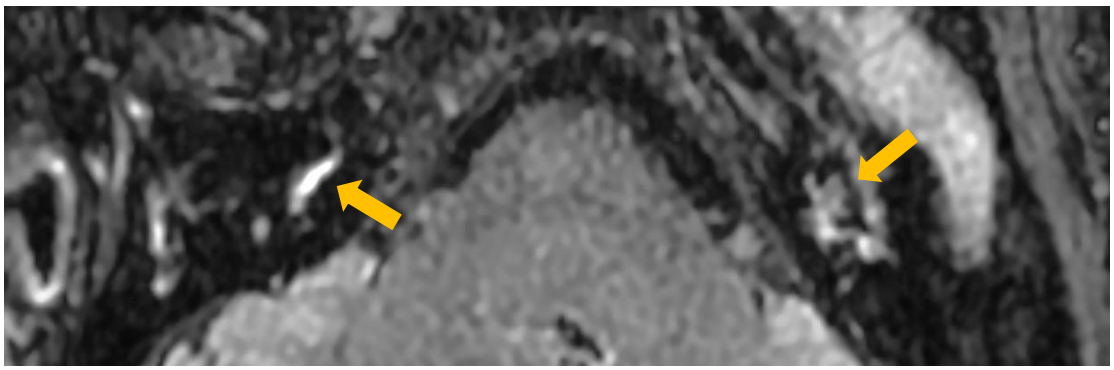
Şekil 3.2. Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında sağda grade 1, solda grade 2 vestibüler hidrops. Sakkül her iki tarafta utrikül ile benzer hacme ulaşmış (oklar).



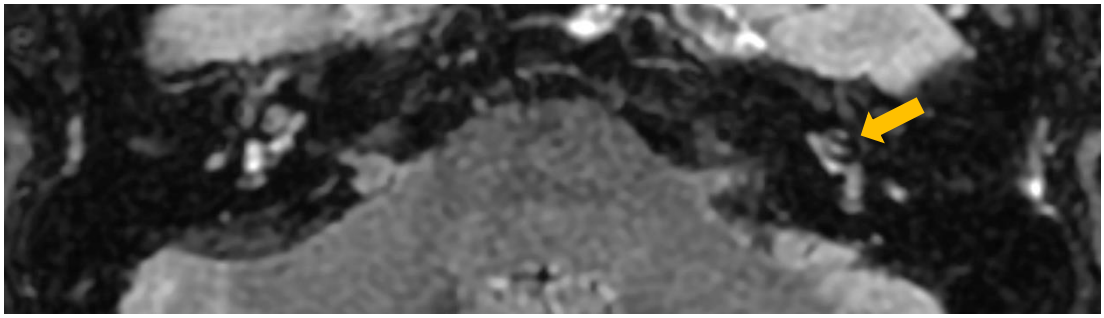
Şekil 3.3. Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında sağda grade 3 vestibüler hidrops. Vestibülde perilenf kontrastlanması seçilememektedir (ok).



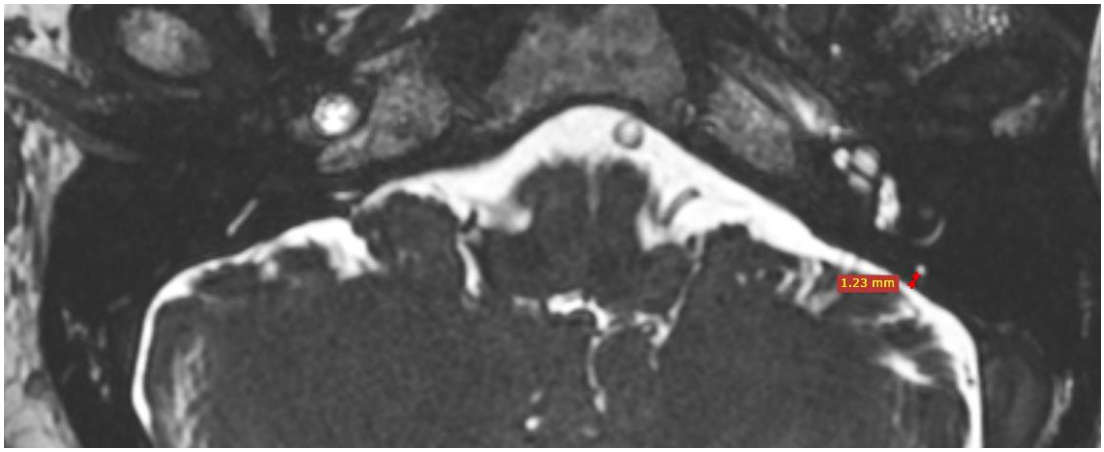
Şekil 3.4. Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında normal kohlea (ok).



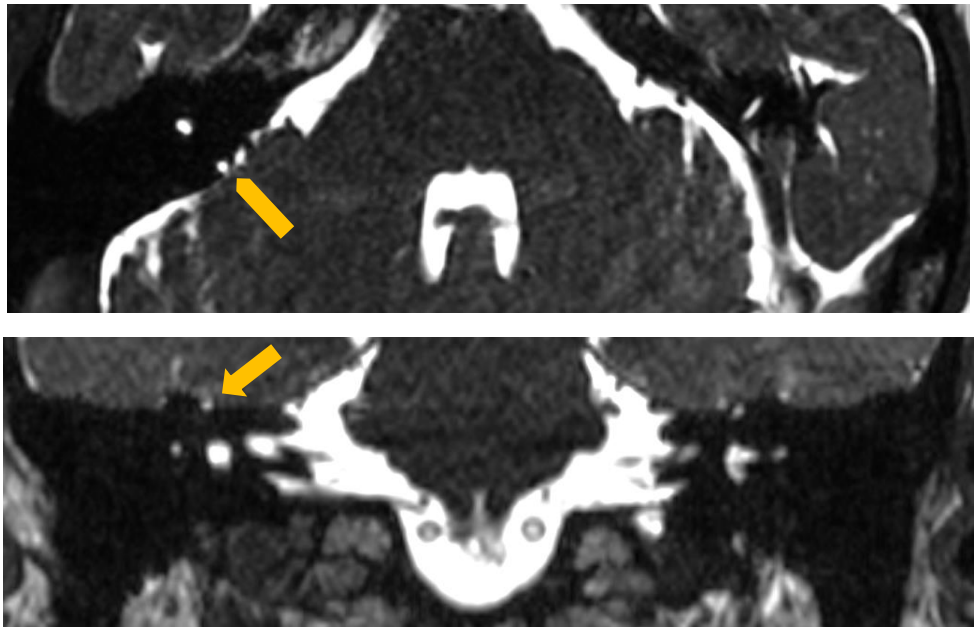
Şekil 3.5. Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında solda grade 1 kohlear hidrops, sağda asimetrik perilenf kontrastlanmasında artış (oklar).



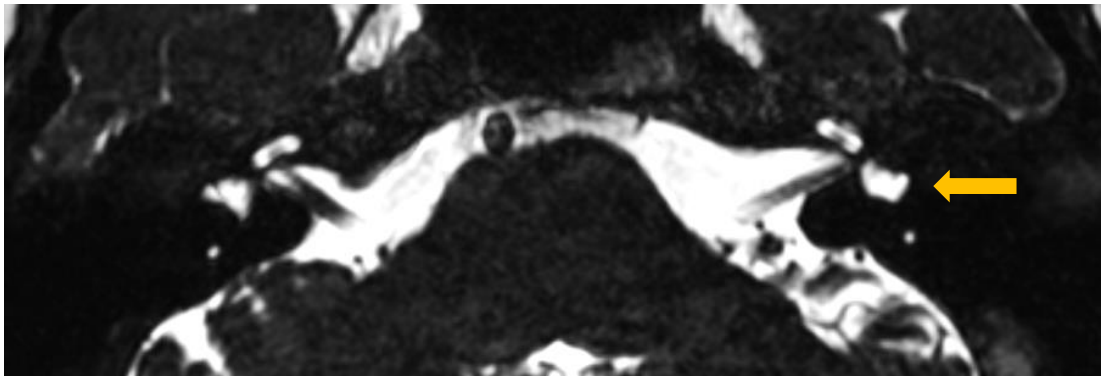
Şekil 3.6. Geç kontrastlı 3D-FLAIR sekansında solda grade 2 kohlear hidrops (ok).



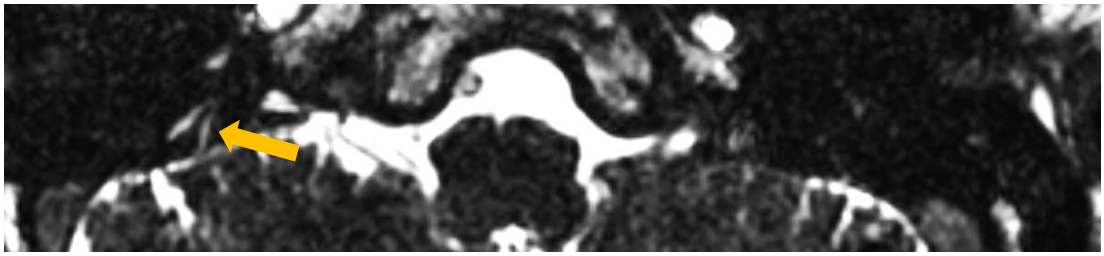
Şekil 3.7. FIESTA sekansında solda PSK-PF mesafesinin ölçümü



Şekil 3.8. FIESTA sekansında sağda superior semisirküler kanal dehisansı (oklar)



Şekil 3.9. FIESTA sekansında solda lateral semisirküler kanal displazisi (ok)



Şekil 3.10. FIESTA sekansında sağda lineer vestibüler akuaduktus görünürlüğü (ok)

4.BULGULAR

Hastaların demografik verileri, tanısı, semptomatik taraf gibi veriler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların demografileri, tanı ve verilen tedaviler

n=64	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
Yaş	45.49±10.81 45 (22-75)	
	n	**%**
Cinsiyet		
Kadın	35	54.7
Erkek	29	45.3
Klinik tanı		
Kesin Meniere	21	32.8
Olası Meniere	43	67.2
Taraf		
Sağ	36	56.3
Sol	28	43.8

* Shapiro-Wilk test

Gözlemciler arası uyum kohlear hidrops için orta (kappa=0.591, p<0.001), vestibüler hidrops için orta düzeyde iken (Kappa=0.566, p<0.001), perilenf kontrastlanması için iyi (kappa=0.663, p<0.001), yuvarlak pencere işareti için çok iyi düzeyde bulundu (kappa=0.817, p<0.001) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kategorik veriler için gözlemciler arası uyum

	Gözlemci-2					
Gözlemci-1					Kappa	p
Vestibüler Hidrops (n)	Yok	Grade 1	Grade 2	Grade 3		
Yok	53	5	6	0		
Grade 1	8	7	4	0	0.566	<0.001 [2]
Grade 2	4	4	23	1		
Grade 3	0	0	4	9		
Kohlear Hidrops (n)	Yok	Grade 1	Grade 2			
Yok	83	7	5		0.591	<0.001[2]
Grade 1	7	11	1			
Grade 2	0	3	11			
Perilenf Kontrastlanması (n)	Yok	Var				
Yok	95	10	0.663		<0.001[2]	
Var	4	19				
Yuvarlak pencere işareti (n)	Yok	Var				
Yok	110	2	0.817		<0.001[2]	
Var	3	13				

Tablo 4.2. "Devam" Kategorik veriler için gözlemciler arası uyum

VA[1] Görünürlüğü (n)	Lineer	Kesintili	Yok		
Lineer	0	0	2		
Kesintili	0	0	8	-0.052	0.453
Yok	3	4	111		
Displazi (n)	Yok	Posterior	Lateral		
Yok	124	0	0	1.000	<0.001[2]
Posterior	0	1	0		
Lateral	0	0	2		

Dehisans-SSK (n)	Yok	Var		
Yok	116	4	0.467	<0.001[2]
Var	4	4		

Dehisans-PSSK (n)	Yok	Var		
Yok	105	11	0.553	<0.001[2]
Var	2	10		

*Kappa analizi, [1]Vestibular akuadukt [2]p<0.05

VA görünürlüğü için gözlemciler arasında uyum bulunamadı (kappa<0, p>0.05). Gözlemcilerin semisirküler kanal displazisi değerlendirmeleri arasında uyum ise çok iyi düzeydedir (Kappa =1.000, p<0.001) (Tablo 4.2).

SSK dehisansı değerlendirmede gözlemciler arası uyum orta düzeyde (kappa=0.467, p<0.001), PSSK dehisansı için de orta düzeydedir (kappa=0.553, p<0.001) (Tablo 4.2).

PSK-PF mesafesini (n=128), Gözlemci-1 1.87±1.57 (1.9(0-10.9)) mm, Gözlemci-2 1.67±1.55 (1.6(0-10.5)) mm olarak ölçmüş, gözlemciler arası uyum için ICC 0.932 (0.905-0.952, CI %95) (p<0.001), gözlemci içi uyum ise Gözlemci-1 için 0.978 (0.960-0.989), Gözlemci-2 için 0.886 (0.796-0.938, CI%95) (p<0.001) olup çok iyi düzeydedir.

Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu, VA görünürlüğü için yoktur. Bunun dışında en düşük yuvarlak pencere işareti için olup iyi düzeyde (kappa=0.787, p<0.001) iken diğer kriterlerde çok iyi düzeydedir (Tablo 4.3).

Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu, VA görünürlüğü için yoktur. Kohlear, vestibüler hidrops ile yuvarlak pencere işareti için düşük düzeydedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kategorik veriler için gözlemci içi uyum

	Gözlemci-1		Gözlemci-2	
	Kappa	p value	Kappa	p value
Kohlear Hidrops	0.851	<0.001[2]	0.366	0.001[2]
Vestibüler Hidrops	0.964	<0.001[2]	0.332	<0.001[2]
Perilenf Kontrastlanması	0.908	<0.001[2]	0.590	<0.001[2]
Yuvarlak pencere işareti	0.787	<0.001[2]	0.398	0.002[2]
VA[1] Kontrastlanması	0.000	1.000	0.000	1.000
VA[1] Görünürlüğü	0.000	1.000	0.000	1.000

*****Kappa analizi, [1] Vestibular akuadukt , [2] p<0.05

PSK-PF mesafesi kesin Meniere olan olgularda, olası Meniere olan olgulardan belirgin daha kısa bulunmuş ($p<0.01$), normal tarafları arasında da fark olmasına karşın istatistiksel olarak belirgin değildir ($p=0.056$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kesin Meniere ile olası Meniere tanısı alan olguların etkilenmiş ve normal taraf kulaklarının PSK-PF değerlerinin karşılaştırılması

	Kesin Meniere	Olası Meniere	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
Etkilenmiş taraf PSK-PF	1.23±1.07 1.1 (0-3.6)	2.17±1.79 2.1 (0-10.9)	0.021[a]
Normal taraf PSK-PF	1.36±1.14 1.4 (0-3.8)	2.13±1.61 1.9 (0-7.0)	0.056 [a]

a: Mann Whitney U test, [a]$p<0.05$

Asemptomatik tarafta 5/64 (%7.8) grade 1, 4/64 (%6.3) grade 2 kohlear hidrops görüldü. Sakküler hidrops ise grade 1 7/64 (%10.9), grade 2 13/64 (%20.3) kişide görüldü. Hiçbir olguda asemptomatik tarafta grade 3 hidrops görülmedi. Perilenf kontrastlanması ile 2/64 (%3.1) olguda karşılaşılmıştır (Tablo 4.5).

Semptomatik ve asemptomatik taraftaki radyolojik bulguların karşılaştırması ise Tablo 4.6'da verilmektedir.

Tablo 4.5. Olguların kategorik ölçümlerinin dağılımları

n=64	Semptomatik Taraf		Asemptomatik Taraf	
	n	**%**	**n**	**%**
VA[1] Görünürlüğü				
Lineer	-	-	2	3.1
Kesintili	4	6.3	4	6.3
Yok	60	93.8	58	90.6
Dehisans-SSK				
Yok	59	92.2	61	95.3
Var	5	7.8	3	4.7
Dehisans-PSSK				
Yok	58	90.8	59	92.2
Var	6	9.4	5	7.8
Displazi				
Yok	62	96.9	63	98.4
Posterior	1	1.6	-	-
Lateral	1	1.6	1	1.6
Yuvarlak Pencere İşareti				
Yok	56	87.5	56	87.5
Var	8	12.5	8	12.5
Perilenf Kontrastlanması				
Yok	43	67.2	62	96.9
Var	21	32.8	2	3.1
Kohlear Hidrops				
Yok	40	62.5	55	85.9
Grade 1	14	21.9	5	7.8
Grade 2	10	15.6	4	6.3
Vestibüler Hidrops				
Yok	20	31.3	44	68.8
Grade 1	12	18.8	7	10.9
Grade 2	19	29.7	13	20.3
Grade 3	13	20.3	-	-

***** Shapiro-Wilk test, [1] Vestibular akuadukt

Semptomatik tarafta, asemptomatik tarafa göre kohlear ve vestibüler hidrops ile perilenf hiperintensitesi belirgin daha fazla bulunmuştur ($p<0.001$). Diğer kriterler bakımından ise iki taraf benzerdir ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Olguların etkilenen ve normal taraf MRG bulgularının karşılaştırılması

Semptomatik taraf Kohlear hidrops		**Asemptomatik taraf** Yok	Var	p
	Yok	38 (59.4)	2 (3.0)	<0.001[2]
	Var	17 (26.6)	7 (11.0)	
Vestibüler hidrops		Yok	Var	
	Yok	18 (28.1)	2 (3.0)	<0.001[2]
	Var	26 (40.7)	18 (28.2)	
Perilenf Kontrastlanması		Yok	Var	
	Yok	41 (64.2)	2 (3.0)	<0.001[2]
	Var	21 (32.8)	0	
VA[1] Görünürlüğü		Yok	Var	
	Yok	58 (90.6)	4 (3.0)	0.500
	Var	0	4 (6.2)	
Dehisans-SSK		Yok	Var	
	Yok	59 (92.3)	0	0.500
	Var	2 (3.0)	4 (4.7)	
Dehisans-PSSK		Yok	Var	
	Yok	57 (89.2)	1 (1.6)	1.000
	Var	2 (3.0)	4 (6.2)	
Displazi		Yok	Var	
	Yok	62 (96.8)	0	1.000
	Var	1 (1.6)	1 (1.6)	
Yuvarlak Pencere İşareti		Yok	Var	
	Yok	54 (84.6)	2 (3.0)	1.000
	Var	2 (3.0)	6 (9.4)	

*McNemar test [1] Vestibular akuadukt , [2]p<0.05

Kesin Meniere olgularında, olası Meniere olgularına göre etkilenen tarafta grade 2 kohlear hidrops oranının daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Benzer şekilde, kesin Meniere olgularında, vestibüler hidrops görülme oranı ($p<0.01$) ve grade 3 vestibüler hidrops oranı daha fazla bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kesin Meniere ile olası Meniere tanısı alan olguların etkilenmiş taraf kulaklarının diğer radyolojik bulgularının karşılaştırılması

	Kesin Meniere		**Olası Meniere**		p
	n	**%**	**n**	**%**	
Kohlear Hidrops					
Yok	10	46.7	30	69.8	0.032 [c]
Grade 1	4	19.0	10	23.3	
Grade 2	7	33.3	3	7.0	
Kohlear Hidrops					
Yok	10	46.7	30	69.8	0.086
Var	11	52.4	13	30.2	
Vestibüler Hidrops					
Yok	2	9.5	18	41.9	<0.001 [c]
Grade 1	5	23.8	7	16.3	
Grade 2	4	19.0	15	34.8	
Grade 3	10	47.6	3	7.0	
Vestibüler Hidrops					
Yok	2	9.5	18	41.9	0.009 [c]
Var	19	90.5	25	58.1	
VA[1] Görünürlüğü					
Var (kesintili)	1	4.8	3	7.0	1.000
Yok	20	95.2	40	93.0	

Tablo 4.7. "Devam" Kesin Meniere ile olası Meniere tanısı alan olguların etkilenmiş taraf kulaklarının diğer radyolojik bulgularının karşılaştırılması

Dehisans-SSK					
Yok	19	90.5	40	93.0	1.000
Var	2	9.5	3	7.0	
Dehisans-PSSK					
Yok	18	85.7	40	93.0	0.385
Var	3	14.3	3	7.0	
Displazi dağılımı					
Yok	20	95.2	42	97.7	0.552
Posterior	1	4.8	0	0	
Lateral	0	0	1	2.3	
Displazi tamamı					
Yok	20	95.2	42	97.7	1.000
Var	1	4.8	1	2.3	
Yuvarlak Pencere İşareti					
Yok	18	85.7	38	88.4	1.000
Var	3	14.3	5	11.6	
Perilenf kontrastlanması					
Yok	12	57.1	31	72.1	0.232
Var	9	42.9	12	27.9	

c: Ki Kare test / Fisher's Exact Test, [1] Vestibular akuadukt, [c] $p<0.05$

Meniere hastalığı olan tarafta, perilenf kontrastlanması olan hastaların aynı tarafta kohlear hidrops olma oranları daha fazla bulundu ($p<0.05$). Benzer şekilde vestibüler hidrops olma ($p<0.01$) ve grade 1 ve 2 vestibüler hidrops olma oranı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Etkilenen tarafta perilenf kontrastlanması ile endolenfatik hidropsun karşılaştırılması

n=64	Perilenf Kontrastlanması Yok		Perilenf Kontrastlanması Var		p
	n	**%**	**n**	**%**	
Kohlear Hidrops					
Yok	31	72.1	9	42.9	0.076
Grade 1	7	16.3	7	33.3	
Grade 2	5	11.6	5	23.8	
Kohlear Hidrops					
Yok	31	72.1	9	42.9	0.030 [c]
Var	12	27.9	12	57.1	
Vestibüler Hidrops					
Yok	18	41.9	2	9.5	0.028 [c]
Grade 1	5	11.6	7	33.3	
Grade 2	12	27.9	7	33.3	
Grade 3	8	18.6	5	23.8	
Vestibüler Hidrops					
Yok	18	41.9	2	9.5	0.009 [c]
Var	25	58.1	19	90.5	

c: Ki Kare test / Fisher's Exact Test, [c] $p<0.05$

Toplam 15 semptomatik kulakta (13 olası MH, 2 kesin MH) EH veya PEK yoktur. Bunların 3/15'ünde yuvarlak pencere işareti vardır (2 olası, 1 kesin MH). 6 olguda bilateral olmak üzere 8'er semptomatik (5 olası, 3 kesin MH) ve asemptomatik kulakta YPİ saptandı. Semptomatik tarafta 3/8 kulakta YPİ'ye PEK eşlik etmektedir. Semptomatik tarafta 8 YPİ olgusunda endolenfatik hidrops (3 kohlear, 5 vestibüler) ve 3'ünde perilenf kontrastlanması görüldü. Asemptomatik tarafta 4 olguda (1 kohlear 3 vestibüler) endolenfatik hidrops görüldü; ancak hiç perilenf kontrastlanması görülmedi. Hiçbir YPİ olgusunda ağır T2 sekansında YPİ'ye karşılık gelen alanda yumuşak doku veya effüzyonu temsil edebilecek hiperintensite görülmedi.

Öyküsünde intratimpanik gentamisin uygulanmış 2 kesin Meniere olgusunun birinde bilateral YPİ (semptomatik+asemptomatik taraf), diğerinde ise bilateral grade 1 vestibüler hidrops kaydedildi.

5.TARTIŞMA

Araştırmamızda gözlemciler arası uyum kohlear ve vestibüler hidrops için orta, vizüel perilenf kontrastlanmasının (PEK) değerlendirmesi için iyi düzeydedir. Bernaearts ve arkadaşlarının 2022'deki araştırmasında kıdemli nöroradyologlar arasındaki TSE-FLAIR sekansında kohlear, vestibüler hidrops ve vizüel perilenf kontrastlanmasının değerlendirmesinde uyum benzer oranlardadır. Buna karşın aynı çalışmada SPACE-FLAIR sekansındaki hidrops ve ölçüme dayanan perilenf kontrastlanmasının değerlendirmesindeki uyum ise belirgin yüksektir (51). Bernaerts ve arkadaşlarının 2019'daki araştırmalarında ise daha yüksek -iyi seviyede- uyum söz konusudur (52). Deng ve arkadaşlarının 2022'deki araştırmalarında ise TSE-FLAIR sekansında vestibüler hidrops için iyi, kohlear hidrops için çok iyi düzeyde uyum söz konusudur. Bu çalışmada da Real-IR sekansında daha yüksek uyum görülmüştür (40). Yukarıda da bahsedildiği gibi TSE-FLAIR sonrası üretilmiş IR sekansları geometrik rezolüsyon artışına bağlı yüksek uyum oranları sağlamıştır. Diğer çalışmalarda ise 1'e yakın gözlemciler arası uyum oranları kaydedilmiştir (9–12).

Daha önceki araştırmalarda gözlemciler arası uyumu değerlendirilmeyen yuvarlak pencere işareti (YPİ) için iyi düzeyde uyum sağlanmıştır. Yuvarlak pencere işareti gibi Meniere hastalığını (MH) taklit eden ve cerrahi olarak tedavi edilebilen bir anormalliğin bulgusundaki uyumun kabul edilebilir düzeyde olması önemsenmektedir. Varyasyon değerlendirmelerinden dehisans için orta, semisirküler kanal (SSK) displazisi ve posterior fossa-posterior semisirküler kanal (PSK-PF) mesafe ölçümünde ise çok iyi düzeyde uyum oranı olması MH taklitçisi diğer nedenlerin atlanmasını engellemektedir.

Ayrıca PSK-PF ölçümündeki çok iyi gözlemci içi uyumu ölçümün kantitatif karakterinden kaynaklanmaktadır. Buna karşın Vestibüler akuaduktun (VA) görünürlüğü ne gözlemciler arası ne de -her iki radyolog için de- gözlemci içi uyumu yoktur. VA'nın konjenital hipoplazisi, hidropik kulakta artan kalsiyum iyonu VA'nın kalsifikasyonuna ve daralmasına yol açabilir (53). Çalışmalardaki MR sekanslarının farklı olması, endolenfatik hidrops (EH) değerlendirme yöntemlerinin ve alanlarının standart olmaması gibi nedenlerin farklı sonuçlara yol açabileceği ifade edilmiştir

(54). Çok kesitli BT'nin özellikle istmus bölgesinde çapın küçük olması nedeni ile görüntüleyemediği bildirilmiş ve 0.05 mm kesit kalınlığına sahip ultra-yüksek çözünürlüklü BT ile bu engel aşılabilmiştir (54).

Hidrops ve perilenf kontrastlanması için tecrübeli radyolog gözlemci içi uyumu, Bernearts ve arkadaşlarının çalışmasındaki (51) TSE-FLAIR sekansındaki iyi düzeydeki uyumdan daha yüksek, çok iyi seviyededir. Yuvarlak pencere işareti için de uyum iyi seviyedir. Buna karşın tecrübesiz radyoloğun hidrops değerlendirmedeki ve yuvarlak pencere işaretinde uyumu düşük, perilenf kontrastlanmasında orta uyumu olması hidrops MR değerlendirmesini bu haliyle (daha kantitatif kriterler oluşturmadan ve daha yüksek çözünürlük elde edilmeden vb.) genel radyoloji pratiğinde güvenli şekilde raporlanmasının önünde engel olarak durmaktadır.

Çalışmamızda semptomatik tarafta, asemptomatik tarafa göre kohlear ve vestibüler hidrops ile perilenf hiperintensitesi belirgin daha fazla bulunmuştur. Bernaerts ve arkadaşları (52), MH olan kulakları asemptomatik kulaklardan ayırt etmek için en belirgin iki özelliğin koklear PEK ve vestibüler EH olduğunu göstermiştir. Steekelenburg ve arkadaşlarının çalışması da bunu doğrulamaktadır (55). Bu çalışmaları destekleyecek şekilde sunulan çalışmada da semptomatik tarafta, perilenf kontrastlanması varsa kohlear ve sakküler hidrops olma oranları daha fazla, grade 1 ve 2 vestibüler hidrops olma oranı daha yüksek bulunmuştur.

Kesin Meniere olgularında, olası Meniere olgularına göre etkilenen tarafta grade 2 kohlear hidrops oranının daha fazla olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, kesin Meniere olgularında, vestibüler hidrops görülme oranı ve grade 3 vestibüler hidrops oranı daha fazla bulunmuştur. Bulgular önceki çalışmalar ile uyumludur (9).

Toplam 15/64 (%23.4) semptomatik kulakta (13 (%20) olası MH, 2(%3.1) kesin MH) EH veya perilenf kontrastlanması yoktur. Daha önceki çalışmalarda da MH'li hastaların %10 ila %33'ünde EH MRG ile tespit edilememiştir (45,56,57). Bu olguların ise 3/15'ünde (%20) yuvarlak pencere işareti vardır (2 olası, 1 kesin MH). Bu şu açıdan önemlidir; perilenfatik fistül (PLF) ve MH arasında ayırıcı tanı yapmak son derece zordur, özellikle de uluslararası bir konsensüs konferansında tanımlanan

olası MH formu ile (49). Geç kontrastlı hidrops görüntüleme ile PLF tanısı alırsa bir hasta cerrahi olarak kür şansı yakalayabilir (49).

Asemptomatik tarafta %14.3 kohlear, %31.2 sakküler hidrops görüldü. Bu oran maksimum %6.7 ve %8.3 oranı saptayan çalışmaların üstündedir (9,58). Ito ve arkadaşlarının çalışmasından farklı bir gradeleme kullanılması bu diskordansa neden olmuş olabilir. Diğer çalışma ile olan fark ise hasta gruplarının farklılığı ile açıklanabilir. Hiçbir olguda asemptomatik tarafta grade 3 hidrops görülmedi. Perilenf kontrastlanması ile 2/64 (%3.1) olguda karşılaşılmıştır.

Son iki paragraftaki bulguların da gösterdiği gibi endolenfatik hidrops mutlaka MH semptomlarına yol açmaz ve MH tanısı konan tüm hastalarda endolenfatik hidrops mevcut değildir. Bu nedenle üç boyutlu FLAIR ve üç boyutlu ağır T2 sekansının birlikte kullanımı Meniere hastalığı yanında onu taklit edebilecek, iç kulak malformasyonları, semisirküler kanal dehisansı ve perilenfatik fistül gibi temporal anormallikleri ve intrakraniyal hipotansiyon, demiyelinizan lezyonlar, tümörler, dural arterio-venöz fistül gibi taklitçileri tanımayı sağlar (49).

Semisirküler kanal dehissansı, displazisi ve geniş vestibüler akuadukt sendromu olan hastalarda da endolenf hacminde artış bulunabilir (59,60). Radyolojik bir çalışmada, unilateral Meniere hastalarında bilateral endolenfatik kese hipoplazisi ile bilateral hastalık progresyonu arasında ilişki gösterilmiştir (61). Başka bir çalışmada ise ipsilateral gecikmiş endolenfatik hidropslu hastalar ve sağlıklı kontrol bireyler ile karşılaştırıldığında, unilateral Meniere hastalarında posterior semisirküler kanalın vertikal parçası ile posterior fossa arasındaki mesafe daha kısa bulunmuştur. Ancak vestibüler akuadukt görünürlüğü Meniere hastalarında daha az olsa da istatistiksel farklılık görülmemiştir (10). Bizim çalışmamızda, Lei ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak sadece ağır T2 ağırlıklı anatomik sekans yanında hidrops görüntüleme de yapılmış, kesin Meniere, gecikmiş endolenfatik hidrops olguları yerine kesin ve olası Meniere olguları karşılaştırılmış; PSK-PF mesafesi kesin Meniere olgularında, olası Meniere olgularından belirgin daha kısa bulunmuştur. Aynı olguların normal kulaklarında da bu çalışma ile benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılık kaydedilmiştir. Bu bulgular Meniere gelişiminde endolenfatik kese hipoplazisinin önemli bir faktör olduğunu başka

hidrops olguları ile desteklemiştir (62,63). Vestibüler akuadukt görünürlüğü ise -benzer şekilde- kesin Meniere hastalarında daha az hastada saptanırken istatistiksel farklılık görülmemiştir. Daha önceki iki yayından (59,60) farklı olarak, Attye ve arkadaşlarının çalışması (48) ile benzer şekilde bu çalışmada semisirküler kanal displazisi ve dehisansı ise -muhtemelen sayıca az olduğundan- hidrops olan ve olmayan gruplarda farklı değildi.

Yuvarlak pencere işareti, 3D-FLAIR'de yuvarlak pencereyi kaplayan lokal yüksek sinyal olarak tanımlanır ve PLF' nin varlığını gösterir (48). PLF'nin klinik semptomları oldukça değişkendir ve spesifik değildir. Hareket intoleransı, dalgalı işitme kaybı, gerçek vertigo ile, veya vertigo olmaksızın baş dönmesi, tinnitus ve kulak dolgunluğu en yaygın görülen semptomlardır. Semptomlar yükseklik değişiklikleri (uçak seyahati, dağa çıkma, hızlı asansör deneyimi gibi) veya eğilme, ağır kaldırma, öksürme, hapşırmaya ikincil beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncının artması ile kötüleşebilir. Başlangıç semptomları tamamen işitsel veya tamamen vestibüler olabilirken, birçok hasta her iki tür semptomu da geliştirebilir (49). Bu durumda, PLF ve Meniere hastalığı arasında (özellikle olası MH formu ile) ayırıcı tanı son derece zor olabilir (33). Diğer çoğu sensörinöral işitme kaybı ve baş dönmesi nedeninde bu şans yok iken, PLF'de fistül cerrahi olarak onarılarak düzeltilebilir (64,65). Sunulan çalışmanın sonuçlarına göre 8/64 (%12.5) olguda potansiyel olarak PLF'yi temsil edebilecek olabilecek YPİ kaydedildi. Bunun da çoğu olası MH olgusu olup; olası MH olgularının %11.6 (5/43)'sına karşılık gelmektedir. Buna karşın sayı olarak daha az olsa da -3- oran olarak kesin Meniere hastalarının %14.3 (3/21)'ünü oluşturmaktadır. Dubrulle ve arkadaşlarının araştırmasındaki çoğu YPİ bulgusunun olası Meniere hastasında görülmesi ile uyuşmamaktadır (49). Yine aynı grubun iddiasını paylaşacak olursak çalışmamızda Meniere hastalığı tanısı alan her 8 hastadan 1'i gerçekten Meniere hastası değil bir perilenfatik fistül hastası olabilir.

Çalışmamızda ayrıca 8 asemptomatik tarafta da (6'sında bilateral, semptomatik tarafta da olmak üzere) YPİ görüldü. Ancak asemptomatik tarafta da olguların yarısına -yani 4 olguda (3'ü vestibüler)- endolenfatik hidrops eşlik ederken hiçbirinde perilenfatik kontrastlanma artışı yoktu. Attye ve arkadaşlarının araştırmasında ise sağlıklı gönüllülerde 2/30 oranında YPİ işareti vardı (48).

Çalışmamızda sağlıklı gönüllü grubu yoktu ve asemptomatik taraf kontrol grubu olarak kullanıldı; ve asemptomatik tarafta çoğu düşük grade olmak üzere % 34 olguda endolenfatik hidrops görüldü. Hiçbir olgumuzda YPİ'ye karşılık yuvarlak pencere nişinde inflamasyonu düşündüren FIESTA sekansında yumuşak doku ve hiperintensite görülmedi. Dubrulle ve arkadaşlarının çalışmasında da YPİ'si olgulara yapılan BT konfirmasyonunda yuvarlak pencere nişinin ve orta kulağın normal görünümü PLF'yi destekleyen önemli bir argümandır (49).

Özellikle vertigolarını etkili bir şekilde kontrol etmek için derin vestibüler deafferantasyon gerektiren hastalarda tek taraflı defonksiyon tedavisi giderek daha fazla kullanılmaktadır (66). Öyküsünde intratimpanik gentamisin uygulanmış 2 kesin Meniere olgusunun birinde bilateral YPİ (uygulamanın yapıldığı semptomatik taraf + enjeksiyon yapılmayan asemptomatik taraf), diğerinde ise bilateral grade 1 vestibüler hidrops kaydedildi. Attye ve arkadaşları perilenfatik fistül varlığı ile geçmişte intratimpanik gentamisin uygulaması öyküsü arasında bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (48). Ancak bizim olgumuzda enjeksiyon yapılmayan asemptomatik tarafta da YPİ görülmüştür. Ayrıca, aynı grubun çalışmasında sakküler hidrops olan 3 hastada perilenfatik fistül olduğunu ve bu olgularada da geçmişte intratimpanik gentamisin uygulandığı bildirilmektedir. Bizim diğer olgumuzda da benzer şekilde sakküler hidrops saptadık ancak asemptomatik, enjeksiyon yapılmayan tarafta da vardı. Yani her iki olgumuzda da bu çalışmanın aksine enjeksiyon yapılmayan asemptomatik tarafta da YPİ ve hidrops saptanması gentamisinin etkisini tartışmalı hale getirmektedir. Bu konuda geniş hasta-kontrol gruplarından oluşan araştırmalar gereklidir.

Çalışmanın birtakım sınırlaması bulunmaktadır. Hidropsu değerlendirmede daha iyi gözlemciler arası uyum değerlerine sahip üç boyutlu FLAIR dışında başka bir sekansa sahip olunmaması bunlardan biridir. Bu çalışmanın sınırlamalarından diğeri, klinik olarak normal olan karşı kulaklarının kontrol grubu olarak kullanılması ve bu kontrol kulakların da klinik olarak asemptomatik 9'unun kohlear, 20'sinin vestibüler (Toplam 22 olgu, %34.3) hidrops içermesidir. Retrospektif bir çalışmada eşleştirilmiş bir kontrol grubunu oluşturmak imkansıza yakın olup normal sağlıklı gönüllülere kontrast vererek hidrops araştırmaya etik nedenlerle izin verilmemektedir. Bárány Cemiyetinin 2015 kriterlerine göre (1) Meniere hastalığı

tanısında klinik, işitsel ve vestibüler fonksiyon testlerinin hala altın standart olarak kabul edilmesi ve çoğu olguda MH'nin klinik olarak tek kulakta sınırlı olabileceği göz önüne alındığında, karşı normal-sağlıklı kulakları kontrol grubu olarak kullanabildik. Yuvarlak pencere işareti pozitif olan olgularda ise hastalar kabul etmediği veya klinisyen gerekli görmediğinden cerrahi doğrulama yapılamamıştır. Bununla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda yuvarlak pencere işaretinin perilenfatik fistülü göstermedeki yüksek duyarlılığı cerrahi olarak doğrulanmıştır (49) bu bilgiye dayanarak bulgunun güvenirliği yüksek kabul edilebilir.

Cohen'in kappa analizi ile ilgili kabul edilebilir değerler çalışmanın bağlamına göre değişebilmektedir. Genellikle, kappa değerinin 0.60'ın üzerinde olması yeterli olarak görülmekise de ideal olarak 0.70 ve üzerinde bir kappa değeri hedeflenir, bu "iyi uyum" olarak kabul edilir ve tıbbi çalışmalarda daha güvenilir sonuçlar sağlar (67–69). Çalışmamızda, gözlemciler arası uyum perilenf kontrastlanmasında iyi, displazide ve PSF-PF ölçümünde çok iyi iken diğer kriterde orta ve daha düşük, gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu ise orta ve daha düşük düzeylerdedir. İyi düzeyi kabul edilebilir olarak aldığımızda bu değerler yeterli gözükmemektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bazal hidrops görüntüleme tecrübesine sahip genel radyoloğun uyum katsayıları güvenli şekilde vizüel temelli hidrops MRG taramalarını değerlendirmek için yeterli değildir; çalışmadan elde edilen veriler ve literatür bilgileri birlikte değerlendirildiğinde çözünürlüğü daha yüksek sekanslar ve kantitatif yönü daha baskın bir yorumlama algoritmasının bu görüşü değiştirebileceği düşünülmektedir. Klinik olarak MH tanılı hastaların önemli bir kısmının semptomlarının nedeni PLF olabilir. Otik kapsül kesin MH'de daha incedir. YPİ ve yüksek hidrops oranı nedeni ile asemptomatik kulaklar da yakından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. J Vestib Res. 2015;25(1):1–7.

2. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, Casselbrant ML, Foster CA, Manzoor NF, et al. Meniere's disease. Nature Reviews Disease Primers 2016 2:1. 2016 May 12;2(1):1–18.

3. Pyykkö I, Manchaiah V, Färkkilä M, Kentala E, Zou J. Association between Ménière's disease and vestibular migraine. Auris Nasus Larynx. 2019 Oct 1;46(5):724–33.

4. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, Carlson ML, Schmitt WR, Van Abel KM, et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine. Otol Neurotol. 2012 Sep;33(7):1235–44.

5. Brantberg K, Baloh RW. Similarity of vertigo attacks due to Meniere's disease and benign recurrent vertigo, both with and without migraine. Acta Otolaryngol. 2011 Jul;131(7):722–7.

6. Kentala E, Pyykkö I. Vestibular Schwannoma Mimicking Ménière's Disease. Acta Otolaryngol. 2000;120(543):17–9.

7. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of Endolymphatic Hydrops in Patients With Meniere's Disease. Laryngoscope. 2007 Mar 1;117(3):415–20.

8. Naganawa S, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops with MR imaging in patients with Ménière's disease and related pathologies: Current status of its methods and clinical significance. Jpn J Radiol. 2014 Feb 6;32(4):191–204.

9. Li J, Wang L, Hu N, Kong X, Ge X, Liu M, et al. Improving diagnostic accuracy for probable and definite Ménière's disease using magnetic resonance imaging. Neuroradiology. 2023 Sep 1;65(9):1371–9.

10. Lei P, Leng Y, Li J, Zhou R, Liu B. Anatomical variation of inner ear may be a predisposing factor for unilateral Ménière's disease rather than for ipsilateral delayed endolymphatic hydrops. Eur Radiol. 2022 May 1;32(5):3553–64.

11. Sousa R, Lobo M, Cadilha H, Eça T, Campos J, Luis L. Is there progression of endolymphatic hydrops in Ménière's disease? Longitudinal magnetic resonance study. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2023 May 1;280(5):2225–35.

12. Li J, Jin X, Kong X, Hu N, Li X, Wang L, et al. Correlation of endolymphatic hydrops and perilymphatic enhancement with the clinical features of Ménière's disease. Eur Radiol. 2024 Feb 3;1–11.

13. Giraldez F, Fritzsch B. The molecular biology of ear development - "Twenty years are nothing." Int J Dev Biol. 2007;51(6–7):429–38.

14. Solomon KS, Kwak SJ, Fritz A. Genetic interactions underlying otic placode induction and formation. Dev Dyn. 2004 Jul;230(3):419–33.

15. Christophorou NAD, Mende M, Lleras-Forero L, Grocott T, Streit A. Pax2 coordinates epithelial morphogenesis and cell fate in the inner ear. Dev Biol. 2010;345(2):180–90.

16. Wu DK, Kelley MW. Molecular mechanisms of inner ear development. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Aug;4(8).

17. Chang W, Brigande J V., Fekete DM, Wu DK. The development of semicircular canals in the inner ear: role of FGFs in sensory cristae. Development. 2004 Sep;131(17):4201–11.

18. Koehler KR, Nie J, Longworth-Mills E, Liu XP, Lee J, Holt JR, et al. Generation of inner ear organoids with functional hair cells from human pluripotent stem cells. Nat Biotechnol. 2017 Jun 1;35(6):583.

19. Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: a review. NeuroRehabilitation. 2013;32(3):437–43.

20. Tos M. Anatomy and histology of the middle ear. Clin Rev Allergy. 1984 Nov;2(4):267–84.

21. Kontorinis G, Goetz F, Lanfermann H, Luytenski S, Giesemann AM. Inner ear anatomy in Waardenburg syndrome: radiological assessment and comparison with normative data. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(8):1320–6.

22. Geneci F, Uzuner MB, Bilecenoğlu B, Torun Bİ, Orhan K, Ocak M. Examination of inner ear structures: a micro-CT study. Acta Otolaryngol. 2022;142(1):1–5.

23. Takagi A, Sando I, Takahashi H. Computer-aided three-dimensional reconstruction and measurement of semicircular canals and their cristae in man. Acta Otolaryngol. 1989;107(5–6):362–5.

24. Sennaroğlu L, Bajin MD. Classification and Current Management of Inner Ear Malformations. Balkan Med J. 2017;34(5):397.

25. Driver EC, Kelley MW. Development of the cochlea. Development. 2020 Jun 6;147(12).

26. Cha YH, Brodsky J, Ishiyama G, Sabatti C, Baloh RW. The relevance of migraine in patients with Meńière's disease. Acta Otolaryngol. 2007;127(12):1241–5.

27. Rauch SD. Clinical hints and precipitating factors in patients suffering from Meniere's disease. Otolaryngol Clin North Am. 2010 Oct;43(5):1011–7.

28. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? Otol Neurotol. 2005 Jan;26(1):74–81.

29. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. Lancet. 2008;372(9636):406–14.

30. Pyykkö I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Meniere's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. BMJ Open [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 14];3(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23418296/

31. Fiorino F, Pizzini FB, Beltramello A, Barbieri F. MRI performed after intratympanic gadolinium administration in patients with Ménière's disease: correlation with symptoms and signs. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 Feb;268(2):181–7.

32. Miyagawa M, Fukuoka H, Tsukada K, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, et al. Endolymphatic hydrops and therapeutic effects are visualized in "atypical" Meniere's disease. Acta Otolaryngol. 2009;129(11):1326–9.

33. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. J Vestib Res [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 14];25(1):1–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882471/

34. Saeed SR. Fortnightly review. Diagnosis and treatment of Ménière's disease. BMJ. 1998 Jan 31;316(7128):368–72.

35. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. J Neurol. 2009 Mar;256(3):333–8.

36. Okuno T, Sando I. Localization, frequency, and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrane in Menière's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1987;96(4):438–45.

37. Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Meniere's disease. Otolaryngol Clin North Am. 2002;35(3):529–45.

38. Mandal M, Colletti L, Carner M, Cerini R, Barillari M, Mucelli RP, et al. Induced endolymphatic flow from the endolymphatic sac to the cochlea in

Mnire’s disease. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2010 Nov;143(5):673–9.

39. Yamamoto M, Teranishi M, Naganawa S, Otake H, Sugiura M, Iwata T, et al. Relationship between the degree of endolymphatic hydrops and electrocochleography. Audiol Neurootol. 2010 May;15(4):254–60.

40. Deng W, Lin X, Su Y, Cai Y, Zhong J, Ou Y. Comparison between 3D-FLAIR and 3D-real IR MRI sequences with visual classification method in the imaging of endolymphatic hydrops in Meniere’s disease. Am J Otolaryngol. 2022 Nov 1;43(6):103557.

41. Naganawa S, Satake H, Kawamura M, Fukatsu H, Sone M, Nakashima T. Separate visualization of endolymphatic space, perilymphatic space and bone by a single pulse sequence; 3D-inversion recovery imaging utilizing real reconstruction after intratympanic Gd-DTPA administration at 3 Tesla. Eur Radiol. 2008 May 7;18(5):920–4.

42. Bernaerts A, De Foer B. Imaging of Ménière Disease. Neuroimaging Clin N Am. 2019 Feb 1;29(1):19–28.

43. Simon F, Guichard JP, Kania R, Franc J, Herman P, Hautefort C. Saccular measurements in routine MRI can predict hydrops in Menière’s disease. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2017 Dec 1;274(12):4113–20.

44. Lingam RK, Connor SEJ, Casselman JW, Beale T. MRI in otology: applications in cholesteatoma and Ménière’s disease. Clin Radiol. 2018 Jan 1;73(1):35–44.

45. Baráth K, Schuknecht B, Monge Naldi A, Schrepfer T, Bockisch CJ, Hegemann SCA. Detection and Grading of Endolymphatic Hydrops in Menière Disease Using MR Imaging. American Journal of Neuroradiology. 2014 Jul 1;35(7):1387–92.

46. Nakashima T, Naganawa S, Pyykkö I, Gibson WPR, Sone M, Nakata S, et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. Acta Otolaryngol. 2009 Apr;129(560):5–8.

47. Attyé A, Barma M, Schmerber S, Dumas G, Eliezer M, Krainik A. The vestibular aqueduct sign: Magnetic resonance imaging can detect abnormalities in both ears of patients with unilateral Meniere's disease. J Neuroradiol. 2020 Mar 1;47(2):174–9.

48. Attyé A, Eliezer M, Galloux A, Pietras J, Tropres I, Schmerber S, et al. Endolymphatic hydrops imaging: Differential diagnosis in patients with Meniere disease symptoms. Diagn Interv Imaging. 2017 Oct 1;98(10):699–706.

49. Dubrulle F, Chaton V, Risoud M, Farah H, Charley Q, Vincent C. The round window sign: a sensitive sign to detect perilymphatic fistulae on delayed postcontrast 3D-FLAIR sequence. Eur Radiol. 2020 Nov 1;30(11):6303–10.

50. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics. 1977 Mar;33(1):159.

51. Bernaerts A, Janssen N, Wuyts FL, Blaivie C, Vanspauwen R, van Dinther J, et al. Comparison between 3D SPACE FLAIR and 3D TSE FLAIR in Menière's disease. Neuroradiology. 2022 May 1;64(5):1011–20.

52. Bernaerts A, Vanspauwen R, Blaivie C, van Dinther J, Zarowski A, Wuyts FL, et al. The value of four stage vestibular hydrops grading and asymmetric perilymphatic enhancement in the diagnosis of Menière's disease on MRI. Neuroradiology. 2019 Apr 12;61(4):421.

53. Salt AN, DeMott J. Endolymph calcium increases with time after surgical induction of hydrops in guinea-pigs. Hear Res. 1994 Apr 1;74(1–2):115–21.

54. Huang Y, Tang R, Xu N, Ding H, Pu W, Xie J, et al. Association Between Vestibular Aqueduct Morphology and Meniere's Disease. Laryngoscope. 2024 Jul 1;134(7):3349–54.

55. Van Steekelenburg JM, Van Weijnen A, De Pont LMH, Vijlbrief OD, Bommeljé CC, Koopman JP, et al. Value of Endolymphatic Hydrops and Perilymph Signal Intensity in Suspected Ménière Disease. AJNR Am J Neuroradiol. 2020 Mar 1;41(3):529.

56. Kim WB, Pope AR, Sepahdari MN, Pakdaman G, Ishiyama A, Ishiyama KA, et al. Blood-Labyrinth Barrier Permeability in Menière Disease and Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: Findings on Delayed Postcontrast 3D-FLAIR MRI. American Journal of Neuroradiology. 2016 Jun 2;37(10):1903–8.

57. Pyykkö I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Ménière's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. BMJ Open. 2013 Jan 1;3(2):e001555.

58. Ito T, Kitahara T, Inui H, Miyasaka T, Kichikawa K, Ota I, et al. Endolymphatic space size in patients with Meniere's disease and healthy controls. Acta Otolaryngol. 2016 Sep 1;136(9):879–82.

59. Naganawa S, Kawai H, Sone M, Ikeda M. Ratio of Vestibular Endolymph in Patients with Isolated Lateral Semicircular Canal Dysplasia. Magnetic Resonance in Medical Sciences. 2015 Jun 1;14(3):203–10.

60. Sone M, Yoshida T, Morimoto K, Teranishi M, Nakashima T, Naganawa S. Endolymphatic hydrops in superior canal dehiscence and large vestibular aqueduct syndromes. Laryngoscope. 2016 Jun 1;126(6):1446–50.

61. Bächinger D, Schuknecht B, Dlugaiczyk J, Eckhard AH. Radiological Configuration of the Vestibular Aqueduct Predicts Bilateral Progression in Meniere's Disease. Front Neurol. 2021 Jun 8;12:674170.

62. Eckhard AH, Zhu MY, O'Malley JT, Williams GH, Loffing J, Rauch SD, et al. Inner ear pathologies impair sodium-regulated ion transport in Meniere's disease. Acta Neuropathol. 2019 Feb 11;137(2):343–57.

63. Bächinger D, Brühlmann C, Honegger T, Michalopoulou E, Naldi AM, Wettstein VG, et al. Endotype-phenotype patterns in Meniere's disease based on gadolinium-enhanced MRI of the vestibular aqueduct. Front Neurol. 2019 Apr 5;10(APR):449720.

64. Foster PK. Autologous intratympanic blood patch for presumed perilymphatic fistulas. J Laryngol Otol. 2016 Dec 1;130(12):1158–61.

65. Deveze A, Matsuda H, Elziere M, Ikezono T. Diagnosis and Treatment of Perilymphatic Fistula. Adv Otorhinolaryngol. 2018;81:133–45.

66. Junet P, Karkas A, Dumas G, Quesada JL, Schmerber S. Vestibular results after intratympanic gentamicin therapy in disabling Menière's disease. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2016 Oct 1;273(10):3011–8.

67. Sun S. Meta-analysis of Cohen's kappa. Health Serv Outcomes Res Methodol. 2011 Dec 11;11(3–4):145–63.

68. Li M, Gao Q, Yu T. Kappa statistic considerations in evaluating inter-rater reliability between two raters: which, when and context matters. BMC Cancer. 2023 Dec 1;23(1):1–5.

69. Sim J, Wright CC. The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. Phys Ther. 2005 Mar 1;85(3):257–68.