

# PARAMETRI OKSIDATIVNOG STRESA KOD PACIJENATA SA MENIJEROVOM BOLEŠĆU

## AUTORI

Stojanov A.<sup>1</sup>, Stojanov J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš, Srbija

<sup>2</sup> Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti "Gornja Toponica", Niš, Srbija

## KORESPONDENT

Aleksandar Stojanov

Klinika za neurologiju,  
Klinički centar Niš

astojanov1986@gmail.com

## APSTRAKT

**Uvod:** Uloga oksidativnog stresa kod pacijenata sa Menijerovom bolešću (MB) je još uvek nedovoljno istražena.

**Cilj rada:** Cilj je bio da se uporede serumski nivoi ukupnog i direktnog bilirubina, albumina, mokraćne kiseline i kreatinina kao parametra antioksidativnog statusa u serumu pacijenata sa MB sa vrednostima kod zdravih i pacijenata sa multiplom sklerozom (MS).

**Metode:** Pacijenti su podeljeni u tri grupe - 85 pacijenata sa MB, 75 zdravih ispitanika i 72 pacijenata sa MS. Pacijenti sa MB su podeljeni u grupe u odnosu na pol, starost u trenutku nastanka bolesti i broj napada u toku godine. Težina kliničkog ispoljavanja u toku napada je procenjivana skalom za procenu vrtoglavice (Vertigo Symptom Scale).

**Rezultati:** Serumski nivoi svih parametara bili su značajno niži kod pacijenata sa MB i MS u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom ( $p < 0,05$ ). U pogledu težine kliničkog ispoljavanja nađena je statistički značajna korelacija ( $p < 0,001$ ), koja ukazuje na niži antioksidativni status kod pacijenata sa težim kliničkim ispoljavanjem.

**Zaključak:** Rezultati našeg istraživanja pokazuju značajno niže vrednosti svih ispitivanih parametara kod pacijenata sa MB u poređenju sa zdravom kontrolom, što može ukazivati na moguću ulogu oksidativnog stresa u patofiziologiji ovog oboljenja.

**Ključne reči:** Menijerova bolest, oksidativni stres, antioksidativni serumski status

## ENGLISH

### OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN PATIENTS WITH MENIERE DISEASE

Stojanov A.<sup>1</sup>, Stojanov J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Neurology, Clinical center Niš

<sup>2</sup> Special hospital for psychiatric diseases "Gornja Toponica", Niš

#### ABSTRACT

**Introduction:** The role of oxidative stress in patients with Meniere disease (MD), is still unresearched.

**The aim:** The aim was to compare serum levels of total and direct bilirubin, albumins, uric acid and creatinine as antioxidative status parameters in patients with MD with healthy controls, and patients with multiple sclerosis (MS).

**Methods:** We divided patients in three groups - 85 MD patients, 75 healthy controls (HC) and 72 MS patients. Patients with MD were divided into groups according to sex, age at the time of the disease onset, and number of attacks per year. Severity of clinical presentation during the attack was assessed by Vertigo Symptom Scale.

**Results:** The serum levels of all parameters were significantly lower in MD and MS group compared to the healthy control group ( $p < 0.05$ ). Regarding severity of clinical presentation we found strong correlation ( $p < 0.001$ ) which indicates lower antioxidant status in patients with severe clinical presentation.

**Conclusion:** The results of our research showed significantly lower values of all investigated parameters in MD group related to the healthy controls, which could suggest a potential role of oxidative process in MD pathophysiology.

**Key words:** Meniere disease, oxidative stress, antioxidant serum status

## UVOD

Menijerova bolest (MB) je hronično oboljenje koje u kliničkoj slici ima trijadu karakterističnih simptoma - vrtoglavicu, fluktuirajući gubitak sluha i zujanje u ušima<sup>(1)</sup>. Na osnovu patohistoloških studija, pretpostavljeno je da je endolimfatični hidrops glavni patološki uzrok ove bolesti<sup>(2)</sup>. Genetska predispozicija i porodična forma poremećaja je zabeležena u 20% pacijenata,<sup>(3)</sup>.

Dokazi koji su ukazivali na autoimuni odgovor su zabeleženi kod bolesti unutrašnjeg uha sa sličnom kliničkom slikom kao kod MB, a endolimfatični hidrops je indukovani imunološki na animalnim modelima<sup>(4)</sup>, ali definitivna uzročnopsledična veza još nije određena. Dominacija žeskog pola u bolesnika sa MD takođe sugerise potencijalni autoimuni uzrok. Veća incidencija drugih autoimunih bolesti je uočena kod pacijenata sa familijarnim oblikom ove bolesti, u odnosu na zdravu populaciju (sistemske autoimune bolesti kao što su reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis i sistemski lupus)<sup>(5,6)</sup>. Podaci ukazuju da je otprilike jedna trećina MB slučajeva autoimunog porekla, iako imunološki mehanizmi nisu jasni<sup>(7)</sup>.

Oksidativni stres je poremećaj koji se javlja kada proizvodnja slobodnih radikala nadjačava antioksidativni kapacitet. Oštećenje ćelijskog metabolizma i ćelijskih struktura dovodi do posledične smrti ćelija. Dosadašnja istraživanja u oblasti autoimunih i inflamatornih bolesti ukazuju na značajnu ulogu oksidativnog stresa (OS) u etiopatogenezi ovih oboljenja (npr. kod multiple skleroze (MS))<sup>(8)</sup>. Takođe, dokazi ukazuju na to da je oksidativni stres uključen u razvoj endolimfatičnih hidropsa i da bi oštećenje ćelija i apoptotična ćelijska smrt kao posledica oksidativnog stresa mogli doprineti gubitku sluha koji se nalazi u kasnijim fazama MB.

Antioksidansi uklanjanjem lančane reakcije koja stvara reaktivne oksidativne supstrate (ROS), odlažu ili sprečavaju oksidaciju supstrata<sup>(9)</sup>. Istraživanja ukazuju na izraženu antioksidativnu aktivnost bilirubina i njegovu imunomodulatornu ulogu<sup>(10,11)</sup>. Albumin je jedan od glavnih antioksidanasa a plazma tretirana ROS izvorima ima značajno niže vrednosti ukupnih proteina<sup>(12,13)</sup>. Kreatinin ima ulogu u ukupnom antioksidativnom statusu u serumu i smanjenju globalnog oksidativnog stresa<sup>(14)</sup>. Postoje studije koje pokazuju da je cirkulacija mokraćne kiseline glavni antioksidans i da može pomoći u zaštiti od oksidativnog oštećenja slobodnih radikala<sup>(15)</sup>.

## CILJ RADA

Glavni cilj našeg istraživanja bio je da se procene nivoi ukupnog i direktnog bilirubina, albumina, mokraćne kiseline i kreatinina u serumu kao parametara antioksidativnog statusa kod pacijenata sa MB i da se ove vrednosti uporede sa vrednostima u zdravoj kontrolnoj grupi i sa vrednostima istih parametara kod pacijenata sa drugom autoimunom bolešću, u našem slučaju MS. Takođe cilj je bio i da se dobijene vrednosti ispitivanih parametara sagledaju u odnosu na različite kliničke i epidemiološke karakteristike pacijenata sa MD.

## MATERIJAL I METODE

Naše istraživanje je obuhvatilo pacijente starije od 18 godina, koji su lečeni na Klinici za neurologiju i Klinici za otorinolaringologiju u Kliničkom centru u Nišu, u periodu od januara do jula 2018. godine. Pacijenti su podeljeni u grupe - 85 pacijenata sa MB, 75 zdravih ispitanika i grupu od 72 pacijenata sa MS. Pacijenti sa MB su podeljeni dodatno u grupe u odnosu na pol, starost u trenutku početka bolesti (<50 godina, ≥50 godina), i broja napada u toku godinu dana. Težina kliničke slike u toku napada je procenjena skalom simptoma vrtoglavice (Vertigo Symptom Scale - VSS)<sup>(16)</sup>.

Prema dijagnostičkim kriterijumima za MB, zajednički formulisanih od strane Odbora za klasifikaciju Barani društva, Japanskog društva za istraživanje poremećaja ravnoteže, Evropske akademije za neurootologiju (EAONO), Odbora za ravnotežu Američke akademije za otorinolaringologiju - Hirurgiju glave i vrata (AAO-HNS) i Korejskog balansnog društva, uključili smo samo pacijente sa MB koji se uklapaju u dijagnostičke kriterijume definitivne MB<sup>(17)</sup>.

Svi ispitanici čiji podaci iz istorije bolesti, klinička slika ili laboratorijski nalazi ukazuju na oštećenje bubrega ili jetre, dijabetes melitus, giht ili neki neurodegenerativni poremećaj bili su isključeni iz istraživanja. Jedna kontrolna grupa se sastojala od zdravih osoba, nepušača, bez dokaza o postojanju autoimunih ili drugih oboljenja sa dokazanom patogenom ulogom oksidativnog stresa. Druga kontrolna grupa se sastojala od pacijenata koji boluju od MS, kojima smo dijagnoszu postavili na osnovu revidiranih McDonald kriterijuma iz 2017. godine<sup>(18)</sup>.

Uzorci seruma uzimani su kod svih ispitanika u ranim jutarnjim satima, nakon 12 sati gladovanja. Odmah nakon uzorkovanja i označavanja uzoraka, oni su poslani u laboratoriju na dalje testiranje. Serumski ukupni bilirubin (normalni opseg 5,0-21,0 mmol/L), direktni bilirubin (normalni opseg 0-3,4 mmol/L), albumin (normalni opseg 35-53 g/L), mokraćna kiselina (2,4-7,0 mg/dL) i kreatinin (normalni opseg 53-115 mmol/L) mereni su korišćenjem AU680 hemijskog analizatora (Beckman i Coulter, Švajcarska). U isto vreme, aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), koncentracija azota i šećera u krvi su takođe mereni, da bi se isključili pacijenti sa oštećenjem jetre i bubrega i dijabetes melitusom.

Svi podaci su statistički obrađeni pomoću IBM SPSS statističkog softvera (verzija 21) za Windows operativni sistem. Statistički značajni rezultati su uzeti sa p vrednostima manjim od 0,05. Numerički podaci prikazani su kao srednja vrednost ± SD. Svi statistički proračuni izvršeni su korišćenjem odgovarajućih parametarskih ili neparametrijskih testova nakon verifikacije raspodele vrednosti u svakoj grupi. Poređenje između podgrupa izvršeno je Kruskal-Valisovim testom.

## REZULTATI

Uzorkovanje seruma je sprovedeno kod 85 pacijenata sa MB, 75 zdravih kontrolnih ispitanika i 72 bolesnika sa MS čije demografske i kliničke karakteristike (pol, starost u trenutku nastanka bolesti) su prikazane u Tabeli 1. Što se tiče broja napada u toku jedne godine pacijenti sa MB su podeljeni u 4 grupe (grupa sa 1 ili 2 napada godišnje - 11 pacijenata, grupa sa 3 ili 4 napada godišnje - 28 pacijenata, grupa sa 5 ili 6 napada godišnje - 26 pacijenata, i grupa sa 7 napada i više u toku godinu dana - 20 pacijenata).

**Tabela 1.** Broj ispitanika u odnosu na pol i starost u trenutku početka bolesti

	N	Muškarci	Žene	<50	≥ 50
MD	85	40	45	43	42
ZI	75	40	35	37	38
MS	72	33	39	42	30

MD - Menijerova bolest, ZI - Zdravi ispitanici, MS - multipla skleroza

Serumski nivoi svih izmerenih parametara bili su značajno niži u grupi pacijenata sa MB i MS u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom ( $p < 0,05$ ) (Tabela 2). Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama ispitivanih parametara između pacijenata sa MB i onih sa MS ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 2.** Vrednosti totalnog i direktnog bilirubina, albumina, mokraćne kiseline i kreatinina u serumu pacijenata sa Menijerovom bolešću, zdravih ispitanika i pacijenata sa multiplom sklerozom.

	Tot. bil.	Dir. bil.	Albumin	Mokraćna kiselina	Kreatinin
MB	10.79±3.7	2.11±1.3	39.08±4.1	3.8±1.6	76.50±12.1
ZI	14.23±5.0	2.63±1.3	40.50±3.0	5.8.±1.2	84.13±13.5
MS	10.49±2.7	1.80±0.9	39.14±4.3	3.4±1.6	76.68± 8.8
p (MB vs. ZI)	< 0.001**	0.011*	0.015*	< 0.001**	0.002*

\* označava p vrednost statističke značajnosti <0.05;

\*\* označava p vrednosti statističke značajnosti <0.001;

MB - Menijerova bolest, ZI - zdravi ispitanici, MS - multipla skleroza.

Što se tiče starosti u trenutku nastanka bolesti, utvrđene su značajno niže vrednosti kreatinina u grupi sa ranim početkom ( $p < 0,05$ ), ali bez statističke značajnosti u vrednostima albumina, ukupnog i direktnog bilirubina ( $p < 0,05$ ). Serumski nivoi kreatinina, albumina, ukupnog i direktnog bilirubina nisu pokazali razliku ( $p > 0,05$ ) između pacijenata različitog pola. Vrednosti mokraćne kiseline pokazale su statistički značajno manju vrednost kod žena i kod pacijenata sa ranim početkom bolesti ( $p < 0,05$ ) (Tabela 3.).

**Tabela 3.** Vrednosti totalnog i direktnog bilirubina, albumina, mokraćne kiseline i kreatinina u serumu u odnosu na pol i starost u trenutku početka bolesti.

	Starost		Pol	
	< 50	≥ 50	muškarci	žene
Totalni bilirubin				
Mean	11.1	10.3	10.9	10.2
SD	3.2	4.1	3.2	3.6
p	0.318		0.348	
Direktni bilirubin				
Mean	2.4	2.1	2.3	2.0
SD	1.1	0.9	1.0	1.1
p	0.173		0.213	
Albumin				
Mean	39.0	39.4	39.1	38.8
SD	3.3	3.5	3.7	3.5
p	0.589		0.702	
Mokraćna kiselina				
Mean	3.2	4.3	4.1	3.3
SD	1.2	1.2	1.1	1.3
p	0.002*		0.003*	
Kreatinin				
Mean	74.8	82.0	75.7	78.3
SD	12.0	14.4	12.8	13.3
P	0.014*		0.362	

\* označava p vrednosti statističke značajnosti <0.05;

MB - Menijerova bolest, ZI - zdravi ispitanici,

MS - multipla skleroza, SD - standardna devijacija

Bilo je statističke značajnosti za sve ispitivane parametre između grupa pacijenata na osnovu broja napada godišnje ( $p > 0,05$ ). Što se tiče težine kliničke slike, nađena je snažna korelacija ( $p < 0,001$ ) koja ukazuje na niži antioksidativni status kod pacijenata sa težom kliničkom slikom na osnovu VSS.

## DISKUSIJA

U ovoj studiji smo procenili nivoe poznatih antioksidativnih supstanci, a rezultati pokazuju značajno niže vrednosti kod pacijenata sa MB u odnosu na zdrave ispitanike. OS je faktor rizika za mikrovaskularna oštećenja, uključen je u razvoj endolimfatičnih hidropsa i dovodi do oštećenja ćelija i apoptoze<sup>(19)</sup>.

Postoje dokazi o većoj koncentraciji ROS u serumu i višem globalnom indeksu OS kod pacijenata sa senzorneuralnim gubitkom sluha<sup>(20)</sup>. Markeri oksidacije proteina, otkriveni su u limfocitima pacijenata sa MB i u poređenju sa kontrolama, pokazuju značajno smanjenje odnosa redukovanog glutationa u odnosu na oksidovani glutation u plazmi i limfocitima<sup>(21)</sup>.

Postoji jasan odgovor na terapiju steroidima u eksperimentalno indukovanim endolimfatičnim hidropsima i kod pacijenata sa MB<sup>(22,23)</sup>. S druge strane, neke studije su pokušale da utvrde povezanost između rizika genetskog polimorfizma vezanog za MB i OS, ali bez rezultata<sup>(24)</sup>.

Uloga OS u autoimunim poremećajima je dobro poznata. Dugo se spekulisalo da bi MB mogla biti autoimunska stanje, tako da su različite grupe fokusirale svoju pažnju na imuni odgovor na antigene unutrašnjeg uha, a brojne studije su pokušale da identifikuju ove autoantigene<sup>(7,25)</sup>.

Neki autori su zaključili da je MB autoimuni poremećaj, i da njegova etiopatogeneza uključuje virusnu infekciju, zasnovanu na povišenim nivoima autoantitela ili cirkulišućih imunih kompleksa i reakcijama antigena-antitela između seruma pacijenta i tkiva unutrašnjeg uha životinja<sup>(26)</sup>. Kim i saradnici su pronašli dokaze za imunološku / inflamatornu reakciju unutrašnjeg uha kod pacijenata sa MB tako što su ispitali sastav proteina u tečnosti unutrašnjeg uha kod obolelih pacijenata i zdravih ispitanika<sup>(27)</sup>.

U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između MB i MS, dobro poznate neurološke autoimune bolesti (obe grupe imaju niže vrednosti svih markera u odnosu na zdrave ispitanike). Potrebno je dalje praćenje parametara antioksidativnog stresa kod pacijenata sa MB, posebno u cilju definisanja odgovarajućih biomarkera ozbiljnosti bolesti.

Naši rezultati potvrđuju da bi sakupljači slobodnih radikala mogli biti korisni u lečenju pacijenata sa MB, što je i zaključak nekih studija na životinjskim modelima (28). Slični rezultati su dobijeni u kliničkoj studiji, koju su primenili Takumide i saradnici<sup>(29)</sup>. Kao prednost našeg istraživanja, ističemo činjenicu da je prema našem saznanju, ovo prvo ispitivanje kreatinina, bilirubina, albumina i ukupnih proteina kao antioksidativnih parametara kod pacijenata sa MB. Takođe, ovo je prva studija u kojoj su klinički i epidemiološki faktori ocenjeni u korelaciji sa parametrima antioksidativnog statusa.

---

## ZAKLJUČAK

---

Rezultati našeg istraživanja pokazali su značajno niže vrednosti svih ispitivanih parametara u MB grupi u odnosu na grupu zdravih ispitanika, što bi moglo sugerisati potencijalnu ulogu oksidativnog procesa u patologiji MB. Niži anti-

oksidativni status je primećen kod pacijenata sa težom kliničkom slikom i većim brojem napada tokom godine. Među analiziranim parametrima, mokraćna kiselina je pokazala značajno manju vrednost kod žena i kod pacijenata sa ranim početkom bolesti. Dalja istraživanja su potrebna kako bi se definisao biomarker oksidativnog stresa kao potencijalni marker kliničke progresije kod pacijenata koji pate od MB.

---

## LITERATURA

---

1. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet*. 2008; 372:406-414.
2. Pierce NE, Antonelli P J. Endolymphatic hydrops perspectives. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2002; 20: 416-419.
3. Paparella MM. The cause (multifactorial inheritance) and pathogenesis (endolymphatic malabsorption) of Meniere's disease and its symptoms (mechanical and chemical). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985;99:445-451.
4. Matsuoka H, Kwon SS, Yazawa Y, Barbieri M, Yoo TJ. Induction of endolymphatic hydrops by directly infused monoclonal antibody against type II collagen CB11 peptide. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:587-592.
5. Hietikko E, Sorri M, Männikkö M, Kotimäki J. Higher Prevalence of Autoimmune Diseases and Longer Spells of Vertigo in Patients Affected With Familial Ménière's Disease: A Clinical Comparison of Familial and Sporadic Ménière's Disease. *American Journal of Audiology*. 2014; 23:232-237.
6. Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, Perez-Garrigues H, Gonzalez-Oller C, Acosta L, Lopez-Escamez JA. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Meniere's disease. 2011; 6(10):1-7.
7. Yoo TJ, Shea Jr J, Ge X, Kwon SS, Yazawa Y, Sener O, Mora F, Mora R, Mora M, Barbieri M, Du X. Presence of autoantibodies in the sera of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:425-429.
8. Brambilla D, Mancuso C, Scuderi MR, Bosco P, Cantarella G, Lempereur L, Di Benedetto G, Pezzino S, Bernardini R. The role of antioxidant supplement in immune system, neoplastic, and neurodegenerative disorders: a point of view for an assessment of the risk/benefit profile. *Nutr J* 2008; 7:29-37
9. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142:231-255.
10. Jangi S, Otterbein L, Robson S. The molecular basis for the immunomodulatory activities of unconjugated bilirubin. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45:2843-2845.
11. Peng F, Deng X, Yu Y, Chen X, Shen L, Zhong X, Qiu W, Jiang Y, Zhang J, Hu X. Serum bilirubin concentrations and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011; 18:1355-1359.
12. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008; 582:1783-1787.
13. Tetik S, Kilic A, Aksoy H, Rizaner N, Ahmad S, Yardimci T. Oxidative stress causes plasma protein modification. *Indian J Exp Biol* 2015; 53(1):25-30.
14. Jansen EH, Beekhof PK, Cremers JW, Viezeliene D, Muzakova V, Skalicky J. Long-term stability of parameters of antioxidant status in human serum. *Free Radic Res* 2013; 47:535-40.
15. Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*.2014;63(3):976-981.
16. Kondo M, Kiyomizu K, Goto F, Kitahara T, Imai T, Hashimoto M, Shimogori H, Ikezono T, Nakayama M, Watanabe N, Akechi T. Analysis of vestibular-balance symptoms according to symptom duration: dimensionality of the Vertigo Symptom Scale-short form. *Health Qual Life Outcomes*. 2015; 22 (13):4-14.
17. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Tralbalzini F, Bisdorff A. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1-7.
18. Mantero V, Abate L, Balgera R, La Mantia L, Salmaggi A. Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2018;14(3):387-392.
19. Labbe D, Teranish MA, Hess A, Bloc W, Michel O. Activation of caspase-3 is associated with oxidative stress in the hydropic guinea pig cochlea. *Hear Res*. 2005; 202, 21-27.
20. Capaccio P, Pignataro L, Gaini LM, Sigismund PE, Novembrino C, De Giuseppe R, Uva V, Tripodi A, Bamonti F. Unbalanced oxidative status in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 269, 449-453.
21. Calabrese V, Cornelius C, Maiolino L, Luca M, Chiaramonte R, Toscano MA, Serra A Oxidative stress, redox homeostasis and cellular stress response in Meniere's disease: role of vitagenes. *Neurochem Res*.2010; 35: 2208-2217.
22. Ozer F, Unal OF, Atas A, Tekin O, Sungur A, Ayas K. Evaluation of the effect of dexamethasone in experimentally induced endolymphatic hydrops in guinea pigs. *Am J Otolaryngol*. 2008; 29:88-93.
23. Morales-Luckie E, Cornejo-Suarez A, Zaragoza-Contreras MA, Gonzalez-Perez O. Oral administration of prednisone to control refractory vertigo in Meniere's disease: a pilot study. *Otol Neurotol* 2005; 26: 1022-1026

24. Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, et al. Polymorphisms in Genes Involved in Oxidative Stress Response in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss and Meniere's Disease in a Japanese Population. *DNA and cell biology*. 2012; 31 (10):1555-1562.
25. BoulasselMR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. Identification of beta-actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease. *Clin Otolaryngol* 2000;25:535-541.
26. Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, de Vincentiis M. Meniere's disease might be an autoimmune condition? *Autoimmunity Reviews*. 2002; 11: 731-738.
27. Kim SH, Kim JY, Lee HJ, Gi M, Kim BG, Choi JY. Autoimmunity as a Candidate for the Etiopathogenesis of Meniere's Disease: Detection of Autoimmune Reactions and Diagnostic Biomarker Candidate. *PLoS one*. 2014; 9 (10): 1371/journal.pone.0111039. eCollection 2014
28. Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, NakataniH, Anniko M. Protective effect of edaravone against endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol*. 2007;127:1124-1131.
29. Takumida M, Anniko M, Ohtani M. Radical scavengers for Ménière's disease after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol*. 2003;123:697-703.